

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AUGTYRO 40 mg kietosios kapsulės
AUGTYRO 160 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

AUGTYRO 40 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 40 mg repotrektinibo.

AUGTYRO 160 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 160 mg repotrektinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kapsulė, kietoji (kapsulė)

AUGTYRO 40 mg kietosios kapsulės

0 dydžio (21,7 mm ilgio) kietoji želatinos kapsulė, kurios korpusas ir dangtelis balti ir neskaidrūs, o ant dangtelio mėlynu rašalu įspausta „REP 40“.

AUGTYRO 160 mg kietosios kapsulės

0 dydžio (21,7 mm ilgio) kietoji želatinos kapsulė, kurios korpusas ir dangtelis mėlyni ir neskaidrūs, o ant dangtelio baltu rašalu įspausta „REP 160“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

AUGTYRO monoterapija skirtas suaugusių pacientų *ROS1* teigiamo progresavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NLPV) gydymui.

AUGTYRO monoterapija skirtas solidiniais navikais sergančių suaugusių pacientų ir 12 metų bei vyresnių vaikų gydymui, kai progresavusiuose navikuose nustatomas *NTRK* geno suliejimas, ir:

- pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas neurotrofinės tirozino receptoriaus kinazės (NTRK) inhibitoriumi, arba
- pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas NTRK inhibitoriumi, o gydymo galimybės be tikslinio NTRK gydymo teikė ribotą klinikinę naudą arba buvo išnaudotos (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą AUGTYRO turi paskirti ir stebėti vaistinių preparatų nuo vėžio patirties turintys gydytojai.

ROS1 testavimas

NLPV sergančių pacientų atrinkimą gydyti repotrektribu, remiantis nustatyta *ROS1*, reikia įvertinti naudojant tam skirtą CE ženklų pažymėtą *in vitro* diagnostikos priemonę. Jei CE ženklų pažymėtos *in vitro* diagnostikos priemonės nėra, reikia naudoti alternatyvų patvirtintą testą (žr. 4.1 ir 5.1 skyrius).

NTRK testavimas

Solidiniais navikais sergančių pacientų atrinkimą gydyti repotrektribu, remiantis *NTRK* geno suliejimu, reikia įvertinti naudojant tam skirtą CE ženklų pažymėtą *in vitro* diagnostikos priemonę. Jei CE ženklų pažymėtos *in vitro* diagnostikos priemonės nėra, reikia naudoti alternatyvų patvirtintą testą (žr. 4.1, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

ROS1 teigiamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra 160 mg repotrektribo vieną kartą per parą 14 dienų, vėliau 160 mg repotrektribo du kartus per parą iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Solidiniai navikai, kuriuose nustatytas NTRK geno suliejimas

Rekomenduojama dozė suaugusiems pacientams ir 12 metų bei vyresniems vaikams yra 160 mg repotrektribo vieną kartą per parą 14 dienų, vėliau 160 mg repotrektribo du kartus per parą iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Praleista dozė

Jei dozė praleidžiama arba jei pacientas bet kuriuo metu suvartojęs dozę vemia, vėlesnes dozes reikia vėl vartoti taip, kaip nurodyta. Dviejų dozių vienu metu vartoti negalima.

Dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Rekomenduojamas dozės mažinimas dėl nepageidaujamų reakcijų pateiktas 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės mažinimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Paskirta dozė	Dozės mažinimas	
	Pirmą kartą	Antrą kartą
160 mg vieną kartą per parą	120 mg vieną kartą per parą	80 mg vieną kartą per parą
160 mg du kartus per parą	120 mg du kartus per parą	80 mg du kartus per parą

Rekomenduojamas dozės keitimas dėl konkrečių nepageidaujamų reakcijų pateiktas 2 lentelėje (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

2 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas dėl konkrečių nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujamos reakcijos	Sunkumas*	Dozės keitimas
Poveikis centrinei nervų sistemai	Netoleruojama 2 laipsnio	- Laikina nutraukti vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio arba iki pradinių reiškių. - Gydymą atnaujinti skiriant tokią pat ar mažesnę dozę, kaip kliniškai reikalinga.
	3 laipsnio	- Laikina nutraukti vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio arba iki pradinių reiškių. - Gydymą atnaujinti skiriant mažesnę dozę.
	4 laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą.
Intersticinė plaučių liga (IPL) ir (arba) pneumonitas	Bet kurio laipsnio	- Laikina nutraukti vartojimą, jei įtariama IPL ir (arba) pneumonitas. - Visam laikui nutraukti vartojimą, jei patvirtinama IPL ir (arba) pneumonitas.
Kitos kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos	Netoleruojama 2 laipsnio	- Laikina nutraukti vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio arba iki pradinių reiškių. - Vartojimą atnaujinti skiriant tokią pat ar sumažintą dozę, jeigu būklė atsistatė per 4 savaites.
	3 ar 4 laipsnio	- Laikina nutraukti vartojimą, kol nepageidaujama reakcija išnyks, būklė pagerės arba palengvės iki 1-ojo laipsnio ar iki pradinių reiškių. - Vartojimą atnaujinti skiriant tokią pat ar sumažintą dozę, jeigu būklė atsistatė per 4 savaites. - Visam laikui nutraukti vartojimą, jeigu nepageidaujama reakcija neišnyko per 4 savaites. - Visam laikui nutraukti vartojimą, jeigu pasikartojo 4-ojo laipsnio reiškiniai.

* Sunkumas apibrėžtas pagal Nacionalinio vėžio instituto Bendruosius nepageidaujamų reiškių terminologijos kriterijus (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versija 4.0.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. AUGTYRO poveikis pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendras bilirubino kiekis 1,0-1,5 karto viršija viršutinę normos ribą (VNR) arba aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas viršija VNR), dozės koreguoti nereikia. AUGTYRO nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (bendras bilirubino kiekis $> 1,5$ - 3 kartus viršija VNR) arba sunkus (bendras bilirubino kiekis > 3 kartus viršija VNR) kepenų funkcijos sutrikimas, todėl pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, AUGTYRO vartoti negalima (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

AUGTYRO saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų, sergantiems *ROS1*-teigiamu NLPV, neištirti.

AUGTYRO saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų, sergantiems NTRK-teigiamais solidiniais navikais, neiširti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

AUGTYRO skirtas vartoti per burną. Kapsules reikia nuryti nepažeistas kiekvieną dieną tuo pačiu metu. Kapsulių negalima atidaryti, traiškyti, kramtyti ir tirpinti jų turinio.

AUGTYRO galima vartoti valgio metu ar nevalgius (žr. 5.2 skyrių), tačiau vaistinio preparato negalima vartoti kartu su greipfrutais, greipfrutų sultimis ar aitriaisiais apelsinais (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Veiksmingumas skirtingiems navikų tipams

Teigiamas AUGTYRO poveikis buvo nustatytas vienos grupės tyrimuose, į kuriuos buvo įtraukti suaugę pacientai (N = 88), kurių navikuose buvo nustatytas *NTRK* geno suliejimas. Palankus AUGTYRO poveikis buvo įrodytas remiantis bendruoju atsako dažniu ir atsako trukme ribotam skaičiui skirtingų navikų tipų. Toks poveikis kiekybiškai gali būti skirtingas, priklausomai nuo naviko tipo, taip pat nuo gretutinių genomo mutacijų (žr. 5.1 skyrių).

Centrinė nervų sistema (CNS)

AUGTYRO vartojusiems pacientams nustatyta įvairių su CNS susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant svaigulį, ataksiją ir pažinimo funkcijų sutrikimus (žr. 4.8 skyrių).

Reikia informuoti pacientus apie šias rizikas vartojant AUGTYRO, nes galimas poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei pacientai patiria CNS nepageidaujamų reakcijų, jiems reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų (žr. 4.7 skyrių). Reikia laikinai nutraukti AUGTYRO vartojimą, tada jį atnaujinti skiriant tokią pat ar sumažintą dozę (būklei pagerėjus) arba visam laikui nutraukti vartojimą atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą (žr. 4.2 skyrių).

Intersticinė plaučių liga (IPL) ir (arba) pneumonitas

Reikia patarti pacientams pranešti apie IPL ir (arba) pneumonito simptomus, kurie gali pasireikšti dusuliu, kosuliu, švokštimu, krūtinės skausmu ar spaudimu ir skrepliavimu krauju. Reikia stebėti pacientus, ar neatsiranda naujų arba sunkėjančių plaučių simptomų, rodančių IPL ir (arba) pneumonitą. Pacientams, kuriems įtariamas IPL ir (arba) pneumonitas, AUGTYRO vartojimą reikia nutraukti laikinai, o pacientams, kuriems patvirtinama IPL ir (arba) pneumonitas, vartojimą reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Skeleto lūžiai

Atlikus klinikinius tyrimus suaugusiems pacientams ir vaikams, vartojusiems AUGTYRO, nustatyti skeleto lūžiai. Suaugusiems pacientams ir vaikams kai kurie lūžių atvejai pasireiškė dėl kritimo ar kitokios pažeistos vietos traumos. Kai kuriems pacientams buvo nustatyta radiologinių pakitimų, galinčių rodyti navikų išplitimą. Tiek suaugusiems, tiek vaikams dauguma lūžių buvo apatinių galūnių (pvz., šėvikaulio, blauzdikaulio ar pėdos). Pacientus, kuriems yra lūžių požymių ar simptomų (pvz., skausmas, judėjimo pokyčiai, deformacija), reikia įvertinti nedelsiant.

Hepatotoksiškumas

AUGTYRO vartojusiems pacientams nustatytas vaistinio preparato sukeltas hepatotoksiškumas (žr. 4.8 skyrių). Kai kliniškai reikalinga, reikia stebėti kepenų funkcijos tyrimų rodmenis, įskaitant ALT, AST ir bilirubiną.

Sutrikusi kepenų funkcija

AUGTYRO nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Dėl galimos per didelės ekspozicijos ir padidėjusios nepageidaujamų reiškinių rizikos AUGTYRO negalima vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Moterų ir vyrų kontracepcija

Nėščių moterų vartojamas AUGTYRO gali pakenkti vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingoms moterims prieš pradedant skirti gydymą AUGTYRO reikia atlikti nėštumo testą prižiūrint medicinos personalui. Vaisingos moterys gydymo AUGTYRO metu ir 2 mėnesius po paskutinės suvartotos dozės privalo naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones. AUGTYRO gali mažinti sistemškai veikiančių hormoninių kontraceptikų, įskaitant geriamuosius, veiksmingumą (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Pacientai vyrai, kurių partnerės gali pastoti, gydymo AUGTYRO metu ir 4 mėnesius po paskutinės dozės, privalo naudoti prezervatyvus (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Vaikų populiacija

Ilgalaikių duomenų apie saugumą AUGTYRO vartojant 12 metų bei vyresniems vaikams nėra.

Vaistinių preparatų sąveika

AUGTYRO skiriant kartu su stipriu ar vidutinio stiprumo CYP3A ir (arba) P-gp inhibitoriumi, padidėja repotreklinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių), o dėl to gali padidėti nepageidaujamų reakcijų rizika. Reikia vengti AUGTYRO skirti kartu su stipriu ar vidutinio stiprumo CYP3A ir (arba) P-gp inhibitoriumi.

Gydant AUGTYRO reikia vengti greipfrutų ir greipfrutų produktų.

AUGTYRO skiriant kartu su stipriu ar vidutinio stiprumo CYP3A ir (arba) P-gp induktoriumi, sumažėja repotreklinibo koncentracija (žr. 4.5 skyrių), o dėl to gali sumažėti AUGTYRO veiksmingumas, todėl tokio vartojimo kartu reikia vengti.

Pagalbinės medžiagos

AUGTYRO kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, repotreklinibas yra CYP3A4 ir P-gp substratas.

Kitų vaistinių preparatų poveikis repotreklinibui

CYP3A4 inhibitorių ir P-gp inhibitorių poveikis repotreklinibui

Vienkartinę 80 mg repotreklinibo dozę paskyrus kartu su keliomis geriamosiomis itrakonazolo (stiprus CYP3A4 ir P-gp inhibitorius) dozėmis, repotreklinibo AUC_{0-inf} padidėjo 5,9 karto, o C_{max} – 1,7 karto. Reikia vengti AUGTYRO skirti kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 ar P-gp inhibitoriais

(įskaitant ritonavirą, sakvinavirą, ketokonazolą, itraconazolą, vorikonazolą, pozakonazolą, verapamilį, nifedipiną, felodipiną, fluvoksaminą, greipfrutų ar aitrūsios apelsinų, bet jais neapsiribojant), nes jie padidina repotrekteninbo koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

CYP3A4 ir P-gp induktorių poveikis repotrekteninbui

Vienkartinę 160 mg repotrekteninbo dozę paskyrus kartu su keliomis geriamosiomis rifampicino (stiprus CYP3A4 ir P-gp induktorius) dozėmis, repotrekteninbo AUC_{0-inf} sumažėjo 92 %, o C_{max} – 79 %. Reikia vengti AUGTYRO skirti kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 ar P-gp induktoriais (įskaitant karbamazepiną, fenitoiną, rifampiciną, jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatus, apalutamidą, ritonavirą, bet jais neapsiribojant), nes jie sumažina repotrekteninbo koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Repotrekteninbo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Repotrekteninbo poveikis CYP3A4 substratams

Repotrekteninbas yra vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius. Paskyrus 160 mg repotrekteninbo dozę vieną kartą per parą 14 dienų, o vėliau – du kartus per parą 7 dienas, vienkartinės geriamosios midazolamo (CYP3A4 substrato) dozės AUC_{0-inf} sumažėjo 69 %, o C_{max} – 48 %. Dėl terapinės nesėkmės rizikos repotrekteninbą kartu su CYP3A4 substratais (įskaitant cisapridą, ciklosporiną, fentanilį, takrolimužą, alfentanilį, sirolimužą, everolimužą, lovastatiną ir simvastatiną, bet jais neapsiribojant) rekomenduojama skirti atsargiai.

Repotrekteninbo poveikis CYP2B6 substratams

In vitro tyrimai parodė, kad repotrekteninbas yra CYP2B6 induktorius. Paskyrus AUGTYRO su CYP2B6 jautriais substratais (įskaitant bupropioną, efavirenzą, bet jais neapsiribojant), gali sumažėti šių vaistinių preparatų ekspozicija.

Repotrekteninbo poveikis PXR reguliuojamų fermentų substratams

In vitro tyrimų duomenys parodė, kad repotrekteninbas gali sužadinti pregnano X receptoriaus (PXR) reguliuojamus fermentus, kurie apima CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir UGT. *In vitro* duomenys taip pat parodė, kad repotrekteninbas slopina CYP2C8, CYP2C9 ir UGT1A1. *In vivo* grynasis poveikis sužadinimui ir slopinimui ar jo klinikinis reikšmingumas nežinomi. Paskyrus AUGTYRO kartu su CYP2C8, CYP2C9 ar CYP2C19 substratais (įskaitant repaglinidą, varfariną, tolbutamidą ar omeprazolą, bet jais neapsiribojant), gali pasikeisti jų ekspozicija.

Repotrekteninbo poveikis kitų nešiklių substratams

In vitro duomenys parodė, kad repotrekteninbas slopina P-gp, krūties vėžio atsparumo baltymą (angl. *breast cancer resistant protein*, BCRP), organinius anijonus transportuojančius polipeptidus (angl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP1B1), dauginių vaistų ir toksinų išstūmimo baltymą (angl. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE1) ir MATE2-K. Paskyrus AUGTYRO kartu su P-gp (įskaitant dabigatraną eteksilatą, digoksiną, edoksabaną ar feksofenadiną, bet jais neapsiribojant), BCRP (įskaitant metotreksatą, rozuvastatiną, sulfasalaziną, bet jais neapsiribojant), OATP1B1 (įskaitant valsartaną, statinus, bet jais neapsiribojant), MATE1 ar MATE2-K jautriais substratais (įskaitant metforminą, bet juo neapsiribojant), gali padidėti šių vaistinių preparatų ekspozicija. Klinikinis reikšmingumas nežinomas.

Geriamieji kontraceptikai

Repotrekteninbas yra vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius, kuris gali sumažinti progestino ar estrogeno poveikį tiek, kad gali sumažėti sistemiškai veikiančių hormoninių kontraceptikų, įskaitant geriamuosius kontraceptikus, veiksmingumas. Todėl sistemiškai veikiančių hormoninių kontraceptikų vartojančioms moterims rekomenduojama naudoti barjerinį metodą (žr. 4.6 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingoms pacientėms prieš pradedant skirti gydymą AUGTYRO reikia atlikti nėštumo testą prižiūrint medicinos personalui.

Vaisingoms pacientėms gydymo AUGTYRO metu ir dar bent 2 mėnesius po paskutinės suvartotos dozės būtina naudoti labai veiksmingos kontracepcijos priemones. AUGTYRO gali mažinti sistemiškai veikiančių hormoninių kontraceptikų, įskaitant geriamuosius, veiksmingumą. Todėl sistemiškai veikiančių hormoninių kontraceptikų vartojančioms moterims rekomenduojama papildomai naudoti barjerinį metodą (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai vyrai, kurių partnerės gali pastoti, gydymo metu ir dar 4 mėnesius po paskutinės suvartotos AUGTYRO dozės privalo naudoti prezervatyvus.

Nėštumas

Duomenų apie AUGTYRO vartojimą nėštumo metu nėra. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis ir vaistinio preparato veikimo mechanizmu, nėštumo metu vartojamas repotreklinibas gali sukelti žalingą poveikį vaisiui. AUGTYRO nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti AUGTYRO. Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar repotreklinibo ar jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti. Žindymą gydymo AUGTYRO metu ir 10 dienų po paskutinės dozės reikia nutraukti.

Vaisingumas

Repotreklinibo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Repotreklinibo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

AUGTYRO gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Reikia informuoti pacientus apie galimą poveikį CNS ir regėjimo sutrikimus vartojant AUGTYRO, nes tai gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei pacientai patiria CNS nepageidaujamų reakcijų ir regėjimo sutrikimų, jiems patartina nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems buvo svaigulys (65 %), disgeuzija (57 %), vidurių užkietėjimas (39 %), parestezija (39 %), anemija (38 %) ir dusulys (31 %). Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo pneumonija (6,2 %), dusulys (3,5 %), skystis pleuros ertmėje (3,0 %), karščiavimas (1,2 %), raumenų silpnumas (1,1 %), anemija (1,1 %) ir pneumonitas (1,1 %). ≥ 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų buvo 43 % pacientų, dažniausiai pranešta apie anemiją (8,8 %), dusulį (6,7 %), pneumoniją (5,7 %), padidėjusį kreatino fosfokinazės aktyvumą kraujyje (3,4 %), padidėjusį svorį (3,2 %), padidėjusį aspartato aminotransferazės aktyvumą (2,7 %), skystį pleuros ertmėje (2,3 %) ir sumažėjusį neutrofilų kiekį (2,1 %). Dėl nepageidaujamos reakcijos vartojimas visam laikui nutrauktas 6,2 % pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 ir 4 lentelėse apibendrintos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė AUGTYRO vartojusiems suaugusiems pacientams tyrime TRIDENT-1 (n = 565) ir vaikams tyrime CARE (n = 38). Šios reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir labai retas ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo eile.

Jei nenurodyta kitaip, nepageidaujamų reakcijų dažnis grindžiamas visų priešasčių nepageidaujamų reiškinių dažniu, nustatytu pacientams, kurių AUGTYRO vartojimo mediana klinikiniam tyrime buvo 7,6 mėnesio. Informacijos apie pagrindinį klinikinį tyrimą žr. 5.1 skyriuje.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos suaugusiems pacientams, vartojusiems AUGTYRO

		Visų sunkumo laipsnių (%)	≥ 3 -iojo laipsnio (%)
Infekcijos ir infestacijos			
Labai dažnas	pneumonija	10,3	5,7
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	anemija	38,1	8,8
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Dažnas	hiperurikemija ^a	5,0	0,7
Nervų sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	svaigulys ^b	65,5	3,2
	ataksija ^c	29,0	0,5
	pažinimo funkcijų sutrikimai ^d	22,3	1,2
	parestezija ^e	39,1	0,7
	periferinė sensorinė neuropatija ^f	20,2	1,1
	miego sutrikimai ^g	17,3	0,2
	galvos skausmas	20,0	0,4
	disgeuzija ^h	56,5	0
Akių sutrikimai			
Labai dažnas	regėjimo sutrikimai ⁱ	14,2	0,5
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Labai dažnas	dusulys	31,3	6,7
	kosulys	18,9	0,2
Dažnas	pneumonitas ^j	3,2	0,9
	skystis pleuros ertmėje	7,1	2,3
Virškinimo trakto sutrikimai			
Labai dažnas	pykinimas	20,7	1,2
	vėmimas	14,5	1,1
	vidurių užkietėjimas	39,3	0,2
	viduriavimas	15,0	0,9
Dažnas	pilvo skausmas	7,3	0,5

		Visų sunkumo laipsnių (%)	≥ 3-iojo laipsnio (%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Labai dažnas	raumenų silpnumas	21,6	1,9
	galūnės skausmas	11,9	0,4
	artralgija	15,2	0,4
	mialgija	12,2	0,5
	nugaros skausmas	10,1	0,5
Dažnas	skeleto lūžiai ^k	3,5	0,5
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažnas	karščiavimas	12,7	0,7
	nuovargis	24,8	1,2
	sumažėjęs apetitas	11,3	0,4
	periferinė edema	11,7	0
Tyrimai			
Labai dažnas	padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje	17,5	3,4
	padidėjęs svoris	14,7	3,2
	padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	22,1	1,9
	padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas	20,9	2,7
Dažnas	sumažėjęs limfocitų kiekis	4,6	1,6
	sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis	9,0	0,9
	sumažėjęs neutrofilų kiekis	8,0	2,1
	padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas	6,7	1,2
	padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	8,3	1,1
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			
Dažnas	kritimas	4,6	0,5

^a Hiperurikemija (hiperurikemija, padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje)

^b Svaigulys (svaigulys, svaigimas, posturalinis svaigulys, svaigulys dėl fizinio krūvio, pozicinis galvos svaigimas)

^c Ataksija (ataksija, sutrikusi eisenos, pusiausvyros sutrikimas, smegenėlių ataksija, nenormali koordinacija, nistagmas)

^d Pažinimo funkcijų sutrikimai (atminties sutrikimas, dėmesio koncentracijos sutrikimas, kognityvinis sutrikimas, sumišimo būklė, deliras, amnezija, dėmesio stokos ir hiperaktyvumo sutrikimas, afazija, pakitusi sąmonės būsenos, sąmonės pritemimas, bradifrenija, deliuzija, disgrafija, haliucinacijos, intelekto sutrikimas, psichikos sutrikimas, psichinės būklės pokyčiai, neurologinė dekomensacija)

^e Parestezija (parestezija, hipostezezija, dizestezezija, deginimo pojūtis, anestezija, skruzdžių bėgiojimo pojūtis)

^f Periferinė sensorinė neuropatija (neuralgija, periferinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensorinė ir motorinė neuropatija, polineuropatija)

^g Miego sutrikimai (mieguistumas, nemiga, hipersomnija, miego apnėjos sindromas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, narkolepsija, obstrukcinės miego apnėjos sindromas, knarkimas)

^h Disgeuzija (disgeuzija, pakitęs skonio pojūtis, ageuzija, jutimo sutrikimai, alodinija, hipogeuzija, prarasti jutimai)

ⁱ Regėjimo sutrikimai (neryškus matymas, regėjimo sutrikimas, akių sausumas, fotofobija, regos lauko defektas, konjunktivitas, diplopija, akių skausmas, periorbitinė edema, astenopija, katarakta, akies hematoma, jautrumo šviesai reakcija, regėjimo aštrumo sumažėjimas, stiklakūnio drumstys, blefarospazmas, branduolinė katarakta, spalvinis aklumas, akies infekcija, akies edema, akies patinimas, akių vokų sutrikimas, vokų sužalojimas, vokų niežulys, glaukoma, iridociklitas, trumparegystė, naktinis aklumas, oftalmologinė juostinė pūslelinė, orbitinė edema)

^j Pneumonitas (pneumonitas, intersticinė plaučių liga)

^k Skeleto lūžiai (pėdos lūžis, šonkaulio lūžis, patologinis lūžis, gūžduobės lūžis, čiurnos lūžis, šlaunikaulio lūžis, stipinkaulio lūžis, stuburo kompresinis lūžis, krūtinkaulio lūžis, viršutinės galūnės lūžis)

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios AUGTYRO vartojusiems ≤ 18 metų vaikams per tyrimą CARE*

		Visų sunkumo laipsnių (%)	≥ 3-iojo laipsnio (%)
Infekcijos ir infestacijos			
Dažnas	pneumonija	5,3	2,6
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	anemija	50,0	15,8
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Labai dažnas	padidėjęs apetitas	13,2	0
	hiperkalemija	10,5	0
	hiperurikemija ^a	15,8	0
Nervų sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	svaigulys	21,1	0
	ataksija ^b	15,8	0
	pažinimo funkcijų sutrikimai ^c	10,5	0
	parestezija	13,2	0
	miego sutrikimai ^d	18,4	2,6
	galvos skausmas	31,6	0
	disgeuzija ^e	26,3	0
Dažnas	periferinė sensorinė neuropatija ^f	5,3	0
Akių sutrikimai			
Labai dažnas	regėjimo sutrikimai ^g	10,5	0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Labai dažnas	dusulys	15,8	2,6
	kosulys	26,3	0
Dažnas	skystis pleuros ertmėje	5,3	2,6
Virškinimo trakto sutrikimai			
	pykinimas	28,9	0
	vėmimas	21,1	0
	vidurių užkietėjimas	39,5	2,6
	viduriavimas	18,4	5,3
	Pilvo skausmas	15,8	2,6
Dažnas	burnos parestezija	7,9	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Labai dažnas	skeleto lūžiai ^h	18,4	5,3
	artralgija	10,5	0
Dažnas	mialgija	7,9	0
	raumenų silpnumas	7,9	0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažnas	karščiavimas	26,3	0
	nuovargis	36,8	2,6

		Visų sunkumo laipsnių (%)	≥ 3-iojo laipsnio (%)
Tyrimai			
Labai dažnas	padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje	15,8	0
	padidėjęs svoris	26,3	15,8
	sumažėjęs limfocitų kiekis	18,4	0
	sumažėjęs eritrocitų kiekis	23,7	0
	sumažėjęs neutrofilų kiekis	21,1	2,6
	padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas	23,7	2,6
	padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	13,2	0
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			
Dažnas	kritimas	7,9	0

^a Hiperurikemija (hiperurikemija, padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje)

^b Ataksija (sutrikusi eiseną, ataksija)

^c Pažinimo funkcijų sutrikimai (afazija, sumišimo būklė, atminties sutrikimas, dėmesio stokos ir hiperaktyvumo sutrikimas, sąmonės pritemimas)

^d Miego sutrikimai (mieguistumas, nemiga, obstrukcinės miego apnėjos sindromas)

^e Disgeuzija (disgeuzija, alodinija)

^f Periferinė sensorinė neuropatija (periferinė sensorinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija)

^g Regėjimo sutrikimai (neryškus matymas, akių skausmas, homoniminė hemianopsija, fotofobija, regėjimo sutrikimas)

^h Skeleto lūžiai (čiurnos lūžis, pėdos lūžis, lūžis dėl įtampos, stipinkaulio lūžis, lūžis, blauzdikaulio lūžis)

* Dažniai apima duomenis, gautus iš dviejų suaugusių pacientų

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Svaigulys

Iš 565 suaugusių pacientų, tyrime TRIDENT-1 suvartojusių bet vieną dozę AUGTYRO, svaigulys (įskaitant svaigulį, svaigimą, posturalinį svaigulį, svaigulį dėl fizinio krūvio ir pozicinių galvos svaigimą) nustatytas 65,5 % (370 iš 565) pacientų; 3-iojo laipsnio svaigulys nustatytas 3,2 % (18 iš 565) pacientų.

Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 7 dienos (diapazonas – nuo 1 dienos iki 2,1 metų). Šis reiškinys praėjo 187 pacientams (50,5 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 40,0 savaičių (diapazonas – nuo 0,1 iki daugiau nei 323,6 savaitės). Dėl svaigulio 11,5 % (65 iš 565) pacientų reikėjo sumažinti dozę, o 10,3 % (58 iš 565) pacientų reikėjo laikinai nutraukti AUGTYRO vartojimą.

Ataksija

Ataksija (įskaitant ataksiją, sutrikusią eiseną, pusiausvyros sutrikimą, smegenėlių ataksiją ir nenormalią koordinaciją) nustatyta 29,0 % (164 iš 565) pacientų; 3-iojo laipsnio ataksija nustatyta 0,5 % (3 iš 565) pacientų. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 17 dienų (diapazonas – nuo 1 dienos iki 3,1 metų). Šis reiškinys praėjo 85 pacientams (51,8 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 28,4 savaitės (diapazonas – nuo daugiau nei 0,4 iki daugiau nei 257,6 savaitės). Dėl ataksijos 7,6 % (43 iš 565) pacientų reikėjo sumažinti dozę, 5,0 % (28 iš 565) pacientų reikėjo laikinai nutraukti, o 0,2 % (1 iš 565) pacientų visam laikui nutraukti AUGTYRO vartojimą.

Pažinimo funkcijų sutrikimai

Pažinimo funkcijų sutrikimų užfiksuota 22,3 % (126 iš 565) pacientų. Pažinimo funkcijų sutrikimai apėmė atminties sutrikimą (12,2 %), dėmesio koncentracijos sutrikimą (10,3 %), kognityvinį sutrikimą (6,2 %), sumišimo būklę (2,1 %), delyrą (1,2 %), amneziją (0,9 %), dėmesio stokos ir hiperaktyvumo sutrikimą bei afaziją (po 0,7 %), sąmonės pritemimą (0,5 %), pakitusią sąmonės būseną ir neurologinę dekomensaciją (po 0,4 %), bradifreniją, deliuziją, disgrafiją, haliucinacijas, intelekto sutrikimą, psichikos sutrikimą ir psichinės būklės pokyčius (po 0,2 %); 3-iojo laipsnio pažinimo funkcijų sutrikimų nustatyta 1,2 % (7 iš 565) pacientų. Laiko iki pažinimo funkcijų sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 37 dienos (diapazonas – nuo 1 dienos iki 2,1 metų). Šis reiškinys praėjo 56 pacientams (44,4 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 69,3 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki daugiau nei

235,7 savaitės). Dėl pažinimo funkcijų nepageidaujamų reakcijų 1,9 % (11 iš 565) pacientų reikėjo sumažinti dozę, 1,6 % (9 iš 565) pacientų reikėjo laikinai nutraukti, o 0,9 % (5 iš 565) pacientų visam laikui nutraukti AUGTYRO vartojimą.

Pacientams, kuriems yra ir kuriems nėra CNS metastazių, nustatytos CNS nepageidaujamos reakcijos buvo panašios.

Skeleto lūžiai

Skeleto lūžiai (įskaitant pėdos lūžį, šonkaulio lūžį, pataloginį lūžį, gūžduobės lūžį, čiurnos lūžį, šlaunikaulio lūžį, stipinkaulio lūžį, stuburo kompresinį lūžį, krūtinkaulio lūžį, viršutinės galūnės lūžį) nustatyti 3,5 % (20 iš 565) pacientų; 3-iojo laipsnio skeleto lūžiai nustatyti 0,4 % (2 iš 565) pacientų. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 5,6 mėnesio (diapazonas – nuo 10 dienų iki 2,5 metų). Šis reiškinys praėjo 10 pacientų (50,0 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 40 savaičių (diapazonas – nuo 0,1 iki daugiau nei 220,9 savaitės). 0,7 % (4 iš 565) pacientų reikėjo laikinai nutraukti vartojimą. Dėl skeleto lūžių 0,2 % (1 iš 565) pacientų reikėjo visam laikui nutraukti AUGTYRO vartojimą.

Skeleto lūžiai (įskaitant čiurnos lūžį, pėdos lūžį, lūžį, lūžį dėl įtampos, blauzdikaulio lūžį ir stipinkaulio lūžį) nustatyti 18,4 % (7 iš 38) vaikų; 3-iojo laipsnio skeleto lūžiai nustatyti 5,3 % (2 iš 38) vaikų. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 4,2 mėnesio (diapazonas – nuo 25 dienų iki 16,9 mėnesio). Šis reiškinys praėjo 57,1 % pacientų (4 iš 7) per 10 dienų–6,7 mėnesio laikotarpį. 10,5 % (4 iš 38) pacientų reikėjo laikinai nutraukti vartojimą. Dėl skeleto lūžių 2,6 % (1 iš 38) vaikų reikėjo visam laikui nutraukti AUGTYRO vartojimą.

IPL ir (arba) pneumonitas

Iš 565 pacientų, vartojusių AUGTYRO, IPL ir (arba) pneumonitas nustatyti 3,2 % (18 iš 565) pacientų; 3-iojo laipsnio IPL ir (arba) pneumonitas nustatyti 0,9 % (5 iš 565) pacientų. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 56 dienos (nuo 18 dienų iki 11,7 mėnesio). Šis reiškinys praėjo 12 pacientų (66,7 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 7,4 savaitės (diapazonas – nuo 0,6 iki 67,7 savaitės). Dėl IPL ir (arba) pneumonito 1,4 % (8 iš 565) pacientų reikėjo laikinai nutraukti vartojimą, 0,5 % (3 iš 565) pacientų reikėjo sumažinti dozę, o 0,9 % (5 iš 565) pacientų visam laikui nutraukti AUGTYRO vartojimą.

Dusulys

Iš 565 pacientų, vartojusių AUGTYRO, dusulys pasireiškė 31,3 % (177 iš 565) pacientų, 3-iojo laipsnio – 5,1 % (29 iš 565) pacientų. Laiko iki dusulio pasireiškimo mediana buvo 43 dienos (diapazonas – nuo 1 dienos iki 2,1 metų). Šis reiškinys praėjo 75 pacientams (42,4 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 35,6 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki daugiau nei 269,1 savaitės). Dėl dusulio 1,6 % (9 iš 565) pacientų reikėjo sumažinti dozę, 6,5 % (37 iš 565) pacientų reikėjo laikinai nutraukti, o 1,1 % (6 iš 565) pacientų visam laikui nutraukti AUGTYRO vartojimą.

Hepatotoksiškumas

Iš 565 pacientų, vartojusių AUGTYRO, padidėjęs alanino transaminazės (ALT) aktyvumas pasireiškė 22,1 % (125 iš 565) pacientų, padidėjęs aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas – 20,9 % (118 iš 565), įskaitant 3-iojo laipsnio ALT aktyvumo padidėjimą 1,8 % (10 iš 565) pacientų ir AST aktyvumo padidėjimą 2,5 % (14 iš 565) pacientų. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 19 dienų (diapazonas – nuo 1 dienos iki 2,9 metų). Šis reiškinys praėjo 120 pacientų (78,9 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 5 savaitės (diapazonas – nuo daugiau nei 0,7 iki daugiau nei 92,0 savaičių). 3 % (17 iš 565) pacientų reikėjo laikinai nutraukti vartojimą, o 1,2 % (7 iš 565) pacientų reikėjo sumažinti dozę.

Regėjimo sutrikimas

Iš 565 pacientų, vartojusių AUGTYRO, regėjimo sutrikimų pasireiškė 14,2 % (80 iš 565) pacientų, įskaitant 3-iojo laipsnio regėjimo sutrikimus 0,5 % (3 iš 565) pacientų. Regėjimo sutrikimai apėmė neryškų matymą (4,1 %), regėjimo sutrikimą (2,3 %), akių sausumą (1,6 %). Šis reiškinys praėjo 34 pacientams (42,5 %) per 0,1 savaitės – daugiau nei 226,9 savaitės laikotarpį. Dėl regėjimo sutrikimų 1,2 % (7 iš 565) pacientų reikėjo laikinai nutraukti vartojimą, 0,2 % (1 iš 565) pacientų reikėjo sumažinti dozę, o 0,2 % (1 iš 565) pacientų visam laikui nutraukti AUGTYRO vartojimą.

Raumenų silpnumas

AUGTYRO gali sukelti raumenų silpnumą su kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo padidėjimu ar be jo. Iš 565 pacientų, vartojusių AUGTYRO, raumenų silpnumas pasireiškė 21,6 % (122 iš 565) pacientų, 3-iojo laipsnio – 1,9 % (11 iš 565) pacientų. Laiko iki raumenų silpnumo pasireiškimo mediana buvo 39 dienos (diapazonas – nuo 1 dienos iki 3,4 metų). Šis reiškinys praėjo 49 pacientams (40,2 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 86,6 savaitės (diapazonas – nuo 0,3 iki daugiau nei 236,6 savaitės). Dėl raumenų silpnumo 5,5 % (31 iš 565) pacientų reikėjo laikinai nutraukti vartojimą, 4,8 % (27 iš 565) pacientų reikėjo sumažinti dozę, o 0,9 % (5 iš 565) pacientų visam laikui nutraukti AUGTYRO vartojimą.

Vaikų populiacija

AUGTYRO saugumas vertintas 38 vaikams (įskaitant 22 jaunesnius nei 12 metų vaikus, 14 vaikų, kuriems buvo 12-17 metų, ir 2 pacientus, sulaukusius ≥ 18 metų) su progresavusiais arba metastazavusiais navikais, kuriuose nustatytas *ALK*, *ROS1* arba *NTRK1-3* genų suliejimas, I arba II fazės, atvirajame, vienos grupės, daugiacentriame, kelių kohortų tyrime CARE. Iš 14 pacientų, kuriems buvo 12–17 metų, 7 pacientams nustatyta *NTRK*.

Vaikams nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnis ir intensyvumas buvo panašus kaip ir suaugusiesiems, išskyrus skeleto lūžius, kurių daugiau nustatyta vaikams (18,4 %) nei suaugusiesiems (3,5 %). Suaugusiųjų ir vaikų populiacijos nepageidaujamų reakcijų spektras nesiskyrė, naujų ar nenumatytų nepageidaujamų reakcijų nepastebėta. Suaugusiųjų populiacijoje nustatyti reiškiniai taip pat pasireiškė vaikams ir paaugliams. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos vaikams buvo vidurių užkietėjimas, nuovargis ir galvos skausmas. Dažniausios ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos vaikams buvo svorio padidėjimas, viduriavimas ir skeleto lūžiai.

Senyviems pacientams

Iš 565 pacientų, vartojusių AUGTYRO, 25 % buvo 65 metų ar vyresni, 6 % – 75 metų ar vyresni. Nepageidaujamų reakcijų dažnis < 65 metų ir ≥ 65 metų pacientams iš esmės buvo panašus. Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo didesnis 65-75 metų (48 %) ir ≥ 75 metų (63 %) pacientams nei 18-65 metų pacientams (37 %). Dažniausios ≥ 65 metų pacientams pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo pneumonija, dusulys ir skystis pleuros ertmėje. Vartojimo nutraukimo dažnis 65-75 metų pacientams (16 %) ir ≥ 75 metų pacientams (23 %) buvo didesnis nei 18-65 metų pacientams (9 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

AUGTYRO perdozavimo atvejų nėra daug. Perdozavimo simptomai nenustatyti. Perdozavimo atveju gydytojai turi imtis bendrųjų palaikomųjų priemonių ir taikyti simptominį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešvėžiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX28.

Veikimo mechanizmas

Repotrektinibas yra protoonkogeno tirozin-proteinkinazės *ROS1*, tropomiozino receptorių tirozinkinazių (TRK) TRKA, TRKB, TRKC ir anaplastinės limfomos kinazės (ALK) inhibitorius, kurio IC50 vertės yra 0,05–1,04 nM.

Suliejimo baltymai, kurie apima *ROS1* ar TRK sritis, gali pasižymėti navikų atsiradimą skatinančiu poveikiu, kadangi aktyvina signalų perdavimo mechanizmus, kurie lemia nekontroliuojamą ląstelių proliferaciją. *In vitro* ir *in vivo* nustatytas repotrektinibo ląstelių linijų, išreiškiančių tikslius suliejimo onkogenus *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC, bei atitinkamų mutacijų (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}) slopinamasis poveikis. Repotrektinibas prisijungia ATP prisijungimo kišenės ribose ir išvengia tiek tirpiklio fronto, tiek vėžio supresorių mutacijų sukeltų erdvinių trukdžių.

Širdies elektrofiziologija

Išanalizavus 334 pacientų, vartojusių rekomenduojamą AUGTYRO dozę (nežinoma, ar valgius, ar nevalgius), EKG duomenis 2 fazės tyrime TRIDENT-1, nustatyta, kad QT intervalo pagal Fridericia vidurkio pokyčio nuo tyrimo pradžios (ΔQTcF) viršutinė pasikliautinojo intervalo (PI) riba buvo 90 %, t. y. per kelis matavimus viršijo numatytas 10 milisekundžių (ms), bet išliko < 20 ms.

Pacientai, kuriems buvo padidėjusi QTc pailgėjimo rizika, į tyrimą TRIDENT-1 neįtraukti.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Repotrektinibo veiksmingumas vertintas suaugusiems pacientams su solidiniais navikais, kuriuose nustatyta *ROS1* arba *NTRK1-3* pakitimų, I arba II fazės, daugiacentriame, vienos grupės, atvirajame, kelių kohortų klinikiname tyrime TRIDENT-1. Pacientai vartojo įvairias repotrektinibo dozes įvairiu periodiškumu (156 (91 %) vartojo 160 mg geriamojo repotrektinibo vieną kartą per parą pirmąsias 14 gydymo dienų, vėliau – 160 mg geriamojo repotrektinibo du kartus per parą iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo).

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis atsako dažnis (BAD), kurį įvertino koduotas nepriklausomas centralizuotas peržiūros komitetas (KNCPK) pagal Solidinių navikų atsako įvertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1 versiją. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako trukmė (AT) ir išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), kuriuos įvertino KNCPK pagal RECIST 1.1 versiją, bei bendrasis išgyvenamumas (BI). Intrakranialinį atsaką pagal pakeistą RECIST 1.1 versiją įvertino KNCPK. Navikų vertinimai pagal vaizdinimo duomenis buvo atliekami bent kas 8 savaites.

ROS1 teigiamas NLPV

Repotrektinibo veiksmingumas vertintas suaugusių pacientų, sergančių *ROS1* teigiamu vietiskai progresavusiu ar metastazavusiu NLPV, pogrupyje, apibendrinus I arba II fazės tyrimo TRIDENT-1 duomenis. Pacientų funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus turėjo būti ≤ 1 balas, o liga įvertinama pagal RECIST 1.1 versiją ir ≥ 8 mėnesių stebėjimą nuo pirmosios dozės. *ROS1* suliejimai navikų mėginiuose perspektyviai nustatyti vietinėse laboratorijose atlikus naujos kartos sekoskaitos (NKS), polimerazės grandininės reakcijos (PGR) ar fluorescencinės *in situ* hibridizacijos (FISH) tyrimus. Visi navikai, kuriuose vietiniu FISH tyrimu nustatytas *ROS1*, turėjo būti patvirtinti centrinėje laboratorijoje, atlikus analitiškai patvirtintą NKS tyrimą. *ROS1* suliejimai buvo nustatomi NKS (57 % pacientų), FISH (22 % pacientų) ir PGR (21 % pacientų) tyrimais. Tyrimo pradžioje buvo įvertinti visų pacientų CNS pažeidimai.

121 *ROS1* inhibitoriumi negydyto paciento amžiaus mediana buvo 57 metai (diapazonas – nuo 28 iki 93 metų), 23 % buvo 65 metų ar vyresni, o 5 % buvo 75 metų ar vyresni. Dauguma pacientų buvo moterys (56 %), azijiečiai (60 %) arba baltaodžiai (30 %) ir niekada nerūkė (63 %). Pradinė funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo 0 balų (38 %) ir 1 balas (62 %). Tyrimo pradžioje KNCPK 92 % pacientų nustatė metastazavusią ligą, 25 % pacientų – CNS metastazių; 97 % pacientų buvo

adenokarcinoma; 26 % pacientų anksčiau buvo atlikta chemoterapija platinos pagrindu, skirta vietiškai progresavusiai ar metastazavusiai ligai.

107 pacientų, anksčiau vartojusių 1 *ROS1* tirozino kinazės inhibitorių (TKI) (77 % krizotinibą, 21 % entrectinibą ir 3 % ceritinibą), negavusių chemoterapijos platinos pagrindu, amžiaus mediana buvo 57 metai (diapazonas – nuo 33 iki 81 metų), 29 % buvo 65 metų ar vyresni, o 8 % buvo 75 metų ar vyresni. Dauguma pacientų buvo moterys (74 %), azijiečiai (42 %) arba baltaodžiai (49 %), niekada nerūkę (68 %), o pradinė funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus – 0 balų (34 %) ir 1 balas (66 %). Tyrimo pradžioje KNCPK 98 % pacientų nustatė metastazavusią ligą, 40 % – CNS metastazių, o 96 % buvo adenokarcinoma.

Veiksmingumo duomenys apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. *ROS1*-teigiamu NLPV sergančių pacientų veiksmingumo rezultatai pagal KNCPK vertinimą

Veiksmingumo parametrai	<i>ROS1</i> inhibitoriumi negydyti pacientai (N = 121)	<i>ROS1</i> inhibitoriumi gydyti pacientai (N = 107)
Patvirtintas bendrasis atsako dažnis, % (95 % PI)	77 (68, 84)	49 (39, 59)
Visiško atsako dažnis, N (%)	15 (12)	8 (8)
Dalinio atsako dažnis, N (%)	78 (65)	44 (41)
Atsako trukmės mediana (ATm) mėnesiais (95 % PI)	33,6 (25,5, NA)	14,8 (7,6, NA)
Diapazonas (mėnesiais)	Nuo 1,4+ iki 49,7+	Nuo 1,8+ iki 31,4
12 mėnesių trukmės atsakas, % (95 % PI)	77 (68, 86)	53 (38, 68)
18 mėnesių trukmės atsakas, % (95 % PI)	70 (60, 80)	44 (27, 61)
24 mėnesių trukmės atsakas, % (95 % PI)	64 (52, 75)	38 (19, 56)

AT įvertiniai pateikti pagal *Kaplan-Meier* kreivę.

Minimali stebėjimo trukmė buvo 7 mėn.

+ rodo tebevykstantį atsaką.

NA: neapskaičiuojama

Laiko iki atsako mediana buvo 1,84 mėnesio (diapazonas – nuo 1,5 iki 7,4 mėnesio) TKI negydytiems pacientams ir 1,84 mėnesio (diapazonas – nuo 1,6 iki 22,1 mėnesio) TKI gydytiems pacientams.

Iš 121 TKI negydyto paciento 14 pacientų tyrimo pradžioje buvo KNCPK įvertinamų CNS metastazių (4 pacientams per 60 dienų nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės atlikta intervencija į CNS), o intrakranijinis atsakas buvo 12 pacientų (3 VA ir 9 DA), intrakranijinio BAD – 86 % (95 % PI: 57, 98). Iš 107 TKI gydytų pacientų, negavusių chemoterapijos platinos pagrindu, 23 pacientams tyrimo pradžioje buvo KNCPK įvertinamų CNS metastazių (7 pacientams per 60 dienų nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės atlikta intervencija į CNS), o intrakranijinis atsakas buvo 10 pacientų (2 VA ir 8 DA), intrakranijinio BAD – 44 % (95 % PI: 23, 66).

35 *ROS1* TKI gydytiems pacientams, kuriems vyko tirpiklio fronto mutacija, BAD buvo 51,4 % (95 % PI: 34,0, 68,6).

Solidiniai navikai, kuriuose nustatytas NTRK geno suliejimas

Repotrektinibo veiksmingumas vertintas pacientų, sergančių vietiškai progresavusiais (neoperuotinais, nešvitintinais ir negydytiniais multimodaliais) ar metastazavusiais solidiniais navikais, kuriuose nustatomas *NTRK* geno suliejimas, populiacijoje, apibendrinus I arba II fazės tyrimo duomenis. Pacientų funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus turėjo būti ≤ 1 balas, o liga įvertinama pagal RECIST 1.1 versiją ir ≥ 8 mėnesių stebėjimą nuo pirmosios dozės. *NTRK* genų suliejimai navikų mėginiuose perspektyviai nustatyti vietinėse laboratorijose atlikus NKS, PGR ar FISH tyrimus. Visi navikai, kuriuose vietiniu FISH tyrimu nustatytas *NTRK 1-3* geno suliejimas, turėjo būti patvirtinti centrinėje laboratorijoje, atlikus analitiškai patvirtintą NKS tyrimą. *NTRK* suliejimai buvo nustatomi NKS (96 %

pacientų), FISH (2,5 % pacientų) ir PGR (1,7 % pacientų) tyrimais. Tyrimo pradžioje buvo įvertinti visų pacientų CNS pažeidimai.

51 TKI negydyto paciento I arba II fazės tyrime amžiaus mediana buvo 61 metai (diapazonas – nuo 25 iki 84 metų), 41 % buvo 65 metų ar vyresni, o 12 % buvo 75 metų ar vyresni. Dauguma pacientų buvo moterys (53 %), azijiečiai (51 %) arba baltaodžiai (25 %). Pradinė funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo 0 balų (45 %) ir 1 balas (55 %). Tyrimo pradžioje KNCPK 96 % pacientų nustatė metastazavusią ligą, o 20 % – CNS metastazių.

Dažniausi navikai buvo NLPV (53 %), skydliaukės vėžys (12 %), seilių liaukų vėžys (10 %) ir minkštųjų audinių sarkoma (6 %).

69 TKI gydytų pacientų I arba II fazės tyrime, iš kurių 17 % buvo gydyti 2 TKI gydymo būdais (52 % pacientų vartojo larotrektinibą, 46 % – entrektinibą), amžiaus mediana buvo 56 metai (diapazonas – nuo 18 iki 81 metų), 36 % buvo 65 metų ar vyresni, o 7 % buvo 75 metų ar vyresni. Pacientai buvo: moterys (48 %), azijiečiai (30 %) arba baltaodžiai (58 %). Pradinė funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo 0 balų (39 %) ir 1 balas (61 %). Tyrimo pradžioje KNCPK 91 % pacientų nustatė metastazavusią ligą, o 23 % – CNS metastazių. Dažniausi navikai buvo NLPV (25 %), seilių liaukų vėžys (17 %), minkštųjų audinių sarkoma (15 %) ir skydliaukės vėžys (10 %).

BAD ir AT vertino KNCPK pagal RECIST 1.1 versiją. Intrakranialinį atsaką pagal pakeistą RECIST 1.1 versiją įvertino KNCPK. Navikų vertinimai pagal vaizdinimo duomenis buvo atliekami bent kas 8 savaites. Pirminės veiksmingumo vertinimo baigties populiaciją sudarė 51 TKI inhibitoriumi negydytas pacientas ir 69 pacientai, vartoję 1 TKI inhibitorių. Veiksmingumo rezultatai, gauti per ne trumpesnę nei 8 mėnesių stebėjimo laikotarpį, apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė. KNCPK įvertintas bendrasis veiksmingumas suaugusiesiems, turintiems navikų, kuriuose nustatytas *NTRK* geno suliejimas

Veiksmingumo parametrai	TKI negydyti pacientai (n = 51)	TKI gydyti pacientai (n = 69)
Patvirtintas bendrasis atsako dažnis, % (95 % PI)	59 (44, 72)	48 (36, 60)
Visiškas atsakas, N (%)	8 (16)	2 (3)
Dalinis atsakas, N (%)	22 (43)	31 (45)
Atsako trukmės mediana mėnesiais (95 % PI)	Neapskaičiuojama (neapskaičiuojama, neapskaičiuojama)	9,8 (7,36, 12,98)
Diapazonas (mėnesiais)	0,0+, 43,9+	1,8, 26,5+
6 mėnesių trukmės atsakas, % (95 % PI)	92,9 (83,3, 100,0)	72,7 (57,5, 87,9)
9 mėnesių trukmės atsakas, % (95 % PI)	89,1 (77,5, 100,0)	62,8 (46,0, 79,6)
12 mėnesių trukmės atsakas, % (95 % PI)	89,1 (77,5, 100,0)	41,6 (23,8, 59,3)

95 % PI pagrįstas *Kaplan-Meier* metodu naudojant *Greenwood* dispersijos įvertį

AT įverčiai pateikti pagal *Kaplan-Meier* kreivę.

Minimali stebėjimo trukmė buvo 8 mėn.

+ rodo tebevykstantį atsaką

NA: neapskaičiuojama

Laiko iki atsako mediana buvo 1,8 mėnesio (diapazonas – nuo 1,6 iki 7,3 mėnesio) TKI negydytiems pacientams ir 1,9 mėnesio (diapazonas – nuo 1,7 iki 3,7 mėnesio) TKI gydytiems pacientams.

30 NTRK TKI gydytų pacientų, kuriems tyrimo pradžioje vyko tirpiklio fronto mutacija, BAD buvo 53 % (95 % PI: 34,3, 71,7).

BAD ir AT pagal naviko tipą suaugusiems pacientams, turintiems solidinių navikų, kuriuose nustatomas *NTRK* geno suliejimas, pateikti toliau 7 lentelėje.

7 lentelė. Veiksmingumo rezultatai esant TKI negdytiems solidiniams navikams, kuriuose nustatytas *NTRK* geno suliejimas

Naviko tipas	Pacientai (N = 51)	BAD		AT
		n (%)	95 % PI	Diapazonas (mėnesiai)
NLPV	27	17 (63,0)	42,4, 80,6	0,0+, 31,3+
Skydliaukės vėžys	6	6 (100,0)	54,1, 100,0	4,7, 43,9+
Seilių liaukų vėžys	5	4 (80,0)	28,4, 99,5	12,9+, 31,4+
Sarkoma, minkštųjų audinių	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	14,7+
Kita*	3	SL, SL, SL	NT	NT
Storosios ar tiesiosios žarnos vėžys	2	VA, SL	NT	7,5+
Krūties vėžys	2	PL, PL	NT	NT
Glioblastoma	1	SL	NT	NT
Cholangiokarcinoma	1	PL	NT	NT
Periferinio nervo apvalkalo navikas	1	DA	NT	23,0+

* Apima stemplės vėžį, prostatos vėžį ir galvos bei kaklo vėžį

PL – progresuojanti liga, DA – dalinis atsakas, SL – stabili liga, NT – netaikoma

+ rodo tebevykstantį atsaką

8 lentelė. Veiksmingumo rezultatai esant TKI gydytiems solidiniams navikams, kuriuose nustatomas *NTRK* geno suliejimas

Naviko tipas	Pacientai (N = 69)	BAD		AT
		n (%)	95 % PI	Diapazonas (mėnesiai)
NLPV	17	9 (52,9)	27,8, 77,0	1,9, 23,0+
Seilių liaukų vėžys	12	9 (75,0)	42,8, 94,5	3,7, 26,5+
Sarkoma, minkštųjų audinių	10	1 (10,0)	0,3, 44,5	5,6
Skydliaukės vėžys	7	2 (28,6)	3,7, 71,0	2,0, 9,6
Kita*	5	2 (40,0)	5,3, 85,3	11,0+, 14,8+
Storosios ar tiesiosios žarnos vėžys	4	2 (50,0)	6,8, 93,2	9,2, 17,5
Glioblastoma	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	23,5
Neuroendokrininis navikas	3	3 (100,0)	29,2, 100,0	5,5, 9,1
Kasos vėžys	3	PL, PL, SL	NT	NT
Cholangiokarcinoma	2	DA, PL	NT	1,8
Periferinio nervo apvalkalo navikas	2	DA, DA	NT	5,5, 11,1
Krūties vėžys	1	DA	NT	15,6+

* Apima tulžies pūslės vėžį, gimdos kaklelio vėžį, virškinimo trakto stromos naviką, mukoepidermoidinę karcinomą ir nežinomą pirminį vėžio židinį

PL – progresuojanti liga, DA – dalinis atsakas, SL – stabili liga, NT – netaikoma

+ rodo tebevykstantį atsaką

Kadangi navikai, kuriuose nustatytas *NTRK* geno suliejimas, yra reti, buvo tiriami įvairių tipų navikais sirgę pacientai, o kai kurių tipų navikais sirgusių pacientų skaičius buvo nedidelis, todėl BAD rodmenis vertinimas kiekvienam naviko tipui gali būti netikslus. BAD rodmiu bendrojoje populiacijoje gali neatspindėti tikėtino atsako specifinio naviko tipo atveju.

AUGTYRO vertintas vaikams su vietiškai progresavusiais ar metastazavusiais navikais, kuriuose nustatyta *NTRK* pokyčių, I arba II fazės, atvirajame, vienos grupės, daugiacentriame, kelių kohortų tyrime CARE. Veiksmingumas vertintas pacientams, kurie vartojo 160 mg geriamojo AUGTYRO vieną kartą per parą arba 160 mg kartą per parą pirmąsias 14 dienų, vėliau – 160 mg du kartus per parą

arba atitinkamą dozę suaugusiesiems iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Pacientų Lansky (< 16 metų) arba Karnofsky (≥ 16 metų) balas turėjo būti ne mažesnis nei 50, o liga įvertinama pagal RECIST 1.1 versiją arba atsako vertinimo neuroonkologijoje kriterijus (angl. *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO). Pacientai, kuriems buvo pirminis CNS navikas arba CNS metastazių, mažiausiai 14 dienų iki įtraukimo į tyrimą turėjo būti neurologiškai stabilūs ir vartoti stabilią arba mažėjančią steroidų dozę.

NTRK1-3 genų suliejimai navikų mėginiuose perspektyviai nustatyti vietinėse laboratorijose atlikus NKS, PGR ar FISH tyrimus. Visi navikai, kuriuose vietiniu FISH tyrimu nustatytas *NTRK* geno suliejimas, turėjo būti retrospektyviai patvirtinti centrinėje laboratorijoje, atlikus analitiškai patvirtintą NKS tyrimą.

Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BAD, jas vertino KNCPK pagal RECIST 1.1 versiją, arba RANO, o antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo AT ir IBLP, jas vertino KNCPK pagal RECIST 1.1 versiją, arba RANO ir BI. Navikų vertinimai pagal vaizdinimo duomenis buvo atliekami bent kas 8 savaites.

13 vaikų, kuriems nustatytas *NTRK* (amžiaus diapazonas – nuo 1 iki 15 metų; 5 buvo 12-17 metų), ligą tyrimo pradžioje galėjo įvertinti KNCPK ir per tyrimą CARE buvo įvertintas bent vienas tyrimui prasidėjus atliktas nuskaitymas. Iš jų 5 buvo negydyti *NTRK* TKI (3 CNS navikai ir 2 solidiniai navikai), o 8 gydyti *NTRK* TKI (3 CNS navikai ir 5 solidiniai navikai).

Iš 5 TKI negydytų pacientų nustatytas 1 visiško atsako atvejis ir 2 dalinio atsako atvejai. Iš 8 TKI gydytų pacientų buvo 2 dalinio atsako atvejai.

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti AUGTYRO tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis, gydant vietškai progresavusius ar metastazavusius solidinius navikus, kuriuose nustatomas *NTRK* geno suliejimas (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Repotrektinibo farmakokinetinės (FK) savybės nustatytos pacientams, sergantiems solidiniais navikais, kuriuose nustatytas *NTRK* geno suliejimas, ROS1 teigiamu NLPV ir sveikiems tiriamiesiems. Repotrektinibo didžiausios koncentracijos ($C_{\max}$) ir ploto po kreive per laiką iki begalybės ($AUC_{0-\infty}$) padidėjimas buvo maždaug proporcingas dozei (bet mažesnis nei proporcingas tiesiškai), apskaičiuotas nuokrypis vienkartinų dozių nuo 40 mg iki 240 mg diapazone buvo atitinkamai 0,78 ir 0,70. Dėl CYP3A4 autoindukcijos nuostoviosios būsenos FK priklausė nuo laiko. Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai vidutinė koncentracija (C_{avg}) vartojant 160 mg du kartus per parą yra panaši kaip ir C_{avg} suvartojus vienkartinę 160 mg dozę.

Repotrektinibo apskaičiuotasis geometrinis vidurkis nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (CV%) $C_{\max}$ yra 572 ng/ml (38,3 %), $C_{\min}$ – 158 ng/ml (57,7 %), o C_{avg} ($AUC_{0-12\text{ h}}$ padalijus iš dozavimo intervalo) – 347 ng/ml (42,3 %) vartojant 160 mg du kartus per parą.

Absorbacija

Vartojant didėjančias vienkartinės repotreklinibo dozes nuo 40 mg iki 240 mg, repotreklinibas greitai absorbuojasi, o $C_{\max}$ pasiekama praėjus maždaug 2-3 valandoms po nevalgius suvartotos dozės. Repotreklinibo biologinio įsisavinamumo geometrinis vidurkis (CV%) yra 45,7 % (19,6 %).

Suvartojus vieną geriamąją 160 mg dozę (skiriamą 40 mg kapsulėmis) su riebiu, kaloringu maistu (916 kalorijų, 56 % riebalų) repotreklinibo $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 56 %, o $C_{\max}$ – 149 %. Per kitą tyrimą suvartojus vieną geriamąją 160 mg dozę (skiriamą 160 mg kapsulėmis) su riebiu, kaloringu maistu $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 42 %, o $C_{\max}$ – 110 %. Padidėjimas buvo panašus ($AUC_{0-\infty}$ – 36 %, $C_{\max}$ – 124 %) ir vartojant su liesu, nekaloringu maistu.

Didžiausia repotreklinibo koncentracija pasiekama praėjus maždaug 4-6 valandoms po vienkartinės 40-160 mg geriamosios dozės, vartojamos su maistu (riebiu).

Pasiskirstymas

Repotreklinibo jungimosi su žmogaus plazmos baltymu rodiklis buvo 95,4 % *in vitro*. Kraujo ir plazmos santykis buvo 0,56 *in vitro*. Vėžiu sergančių pacientų, suvartojusių vieną geriamąją 160 mg repotreklinibo dozę, pasiskirstymo tūrio (V_z/F) geometrinis vidurkis (CV%) buvo 432 l (55,9 %).

Biotransformacija

Repotreklinibą pirmiausia metabolizuoja CYP3A4, kad susidarytų hidroksilinti metabolitai, po to vyksta antrinė gliukuronizacija. Nė vienas metabolitas neviršijo 10 % viso cirkuliuojančio su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo.

Eliminacija

Dėl CYP3A4 autoindukcijos repotreklinibo eliminacija priklauso nuo laiko.

Vėžiu sergančių pacientų, suvartojusių vieną geriamąją 160 mg repotreklinibo dozę, tariamojo klirensu suvartojus per burną (CL/F) geometrinis vidurkis (CV%) buvo 15,9 l/h (45,5 %). Remiantis populiacijos FK (popFK) analize, vėžiu sergantiems pacientams apskaičiuotas vienkartinės vidutinės dozės galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo 68,6 (29,6) valandos, o nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai galutinis pusinės eliminacijos laikas $t_{1/2}$ – 44,5 (20,8) valandos.

Po vienos geriamosios repotreklinibo 160 mg dozės [^{14}C] 4,84 % radioaktyvumo (0,56 % nepakitusio) rasta šlapime, o 88,8 % (50,6 % nepakitusio) – išmatose.

Farmakokinetika ypatingose populiacijose

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis popFK analize, lengvai (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis aGFG pagal CKD EPI 60–90 ml/min, n = 139) ar vidutiniškai (aGFG pagal CKD-EPI 30–60 ml/min, n = 27) sutrikusi inkstų funkcija poveikio repotreklinibo klirensui neturėjo. Repotreklinibo klirensas nebuvo tirtas pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra sunkus (aGFG pagal CKD-EPI < 30 ml/min).

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis popFK analize, lengvai sutrikusi kepenų funkcija (bendras bilirubino kiekis > 1,0-1,5 karto viršija VNR arba AST aktyvumas viršija VNR, n = 59) poveikio repotreklinibo klirensui neturėjo. Repotreklinibo farmakokinetika pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo (bendras bilirubino kiekis > 1,5-3 kartus viršija VNR) arba sunkus (bendras bilirubino kiekis > 3 kartus viršija VNR), nenustatyta.

Amžiaus, kūno svorio, rasės ir lyties įtaka

Remiantis popFK analize, suaugusiesiems nebuvo pastebėta kliniškai svarbių repotrekcinibo farmakokinetikos skirtumų, vertinant pacientų lytį, amžių (nuo 18 metų iki 93 metų), kūno svorį (nuo 39,5 kg iki 169 kg) ar rasę (azijiečių ir baltaodžių).

Vaikų populiacija

Buvo gauti 12 metų ir vyresnių vaikų (n = 13, 13-15 metų, kūno svoris 46,4-76,7 kg) FK duomenys. Remiantis popFK modeliavimu, 12 metų ir vyresnių paauglių sisteminė ekspozicija yra panaši kaip ir suaugusiųjų, kai jiems 14 dienų skiriama suaugusiesiems skirta 160 mg dozė vieną kartą per parą, vėliau – 160 mg du kartus per parą.

Tyrimai in vitro

CYP fermentai: repotrekcinibas sužadina CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 ir slopina CYP3A4/5 (virškinimo trakto), CYP2C8 ir CYP2C9.

Kiti metabolizmo mechanizmai: repotrekcinibas slopina UGT1A1.

Nešiklių sistemos: repotrekcinibas slopina P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 ir MATE2-K. Repotrekcinibas yra P-gp substratas ir galimas MATE2-K bei BCRP substratas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su repotrekcinibu neatlikta.

Genotoksiškumas

Bakterijų atvirktinės mutacijos (Ames) tyrimo *in vitro* duomenimis repotrekcinibas nebuvo mutageniškas.

Repotrekcinibo aneugeninis mechanizmas sukėlė mikrobranduolių susidarymą žmogaus limfoblastų linijoje TK6 *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpuose *in vivo* vartojant > 100 mg/kg didesnėmis dozėmis už nominaliąją dozę. Ekspozicija gyvūnams, kai nenustatytas poveikio lygis aneuginiškumui, buvo maždaug 3,4 karto didesnė nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal AUC).

Toksinis poveikis reprodukcijai

Atlikus preliminarų poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimą su žiurkėmis, joms skiriant mažiau nei 2 kartus didesnę ekspoziciją nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę, buvo nustatytas teratogeninis poveikis ir poveikis embrionui bei vaisiui (vaisiaus užpakalinių galūnių išorinė deformacija ir sumažėjęs vaisiaus svoris), bei poveikis patelėms (odos nubrozdinimai ir įbrėžimai kaklo ir krūtinės srityse, padidėjęs kūno svoris).

Specialūs vaisingumo tyrimai su repotrekcinibu nebuvo atliekami. Atlikus bendruosius toksikologinius tyrimus su žiurkėmis ir beždžionėmis, tiriant įvairias dozes, kurių ekspozicija žiurkėms buvo iki 2 kartų patinams ir 2,6 karto patelėms, o ekspozicija beždžionėms buvo mažesnė nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę, poveikio vyriškosios ir moteriškosios lyties reprodukciniams organams nepastebėta.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai

Toliau vartojant kartotines geriamąsias repotrekcinibo dozes kasdien iki 3 mėnesių, pagrindiniai žiurkėms pastebėti toksiškumo požymiai, kai ekspozicijos lygis buvo 3 kartus mažesnis nei žmogui, buvo šašai ir (arba) opos ant odos, poveikis CNS (ataksija, drebulys), sumažėjęs eritrocitų skaičius ir sumažėjęs kaulų čiulpų ląstelių skaičius.

Pagrindiniai toksiniai poveikiai, pastebėti beždžionėms, kai ekspozicijos ribos buvo mažesnės už klinikinės ekspozicijos ribas, buvo pykinimas, vandeningos išmatos, minimalus poūmis ar lėtinis uždegimas ir (arba) minimali ar vidutinio sunkumo gleivinės liaukų hiperplazija storosiose žarnose, sumažėjęs eritrocitų skaičius. Odos opos laikomos antriniais NTRK slopinimo padariniais, dėl kurių buvo prarasti jutimai ir sužalotas kūnas.

Toksinio poveikio žiurkių jaunikliams tyrimas

Bendrai žiurkių jaunikliams vaistinio preparato dozės buvo skiriamos ir vertinamos iki 58 dienų (nuo 12-osios postnatalinės dienos (PND) iki 70-osios PND) kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose. Su CNS susijusios mirtys nustatytos 13-15-ąją PND (apytikriai atitinka žmonių kūdikių amžių), kai ekspozicija buvo $\geq 1,5$ karto didesnė nei susidaranti žmonių paaugliams. Poveikis augimui (sumažėjęs kūno svoris, maisto suvartojimas ir šlaunikaulio ilgis) buvo pastebėtas esant $\geq 0,1$ karto didesnei ekspozicijai nei susidaranti žmonių paaugliams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Natrio laurilsulfatas
Kroskarmeliozės natrio druska
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Magnio stearatas (tik 160 mg kietojoje kapsulėje)

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Briliantinis mėlynasis (E133 – tik 160 mg kietosios kapsulės)

Spausdinimo rašalas (40 mg kietosios kapsulės)

Šelakas (E904)
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

Spausdinimo rašalas (160 mg kietosios kapsulės)

Šelakas (E904)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

AUGTYRO 40 mg kietosios kapsulės

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su 2 dalių nuo vaikų apsaugančiais ištisinio sriegio polipropileno (PP) uždoriais.

Kiekviename buteliuke yra 60 kietųjų kapsulių, buteliukas supakuotas kartono dėžutėje.

Kiekviename buteliuke yra 120 kietųjų kapsulių, buteliukas supakuotas kartono dėžutėje.

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra vienas buteliukas.

AUGTYRO 160 mg kietosios kapsulės

PVC / polichlortrifluoretieno skaidri lizdinė plokštelė su išspaudžiamu aliuminio folijos apsauginiu sluoksniu.

20 arba 60 kietųjų kapsulių pakuotės su 10 kietųjų kapsulių lizdinėmis plokštelėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Augtyro 40 mg kietosios kapsulės

EU/1/24/1883/001 (60 kapsulių)

EU/1/24/1883/002 (120 kapsulių)

Augtyro 160 mg kietosios kapsulės

EU/1/24/1883/003 (20 kapsulių)

EU/1/24/1883/004 (60 kapsulių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VĀISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS
UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant išsamiau patvirtinti repotrektnibo veiksmingumą suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo naviko histologinės sandaros, veiksmingumą suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo atsparumo mutacijų, ir IC atsakus, registruotojas turi pateikti galutinę tebevykstančio 1/2 fazės tyrimo TRIDENT-1 klinikinio tyrimo ataskaitą (visų kohortų).	2029 m. 1 ketv.
Siekiant toliau tirti vaistinio preparato veiksmingumą ir ilgalaikį saugumą vaikams, sergantiems solidiniais navikais su <i>NTRK</i> geno suliejimu, registruotojas turi pateikti galutinės saugumo ir veiksmingumo analizės rezultatus iš tebevykstančio 1 arba 2 fazės, atvirojo repotrektnibo saugumo, toleravimo, farmakokinetikos ir poveikio navikams tyrimo su vaikais ir paaugliais tiriamaisiais, kuriems yra progresavusių ar metastazavusių piktybinių navikų, kuriuose nustatyta <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> ar <i>NTRK1-3</i> pokyčių (CARE).	2030 m. 4 ketv.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AUGTYRO 40 mg kietosios kapsulės
repotrektinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 40 mg repotrektinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

60 kietųjų kapsulių
120 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

AUGTYRO 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AUGTYRO 40 mg kietosios kapsulės
repotrektinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 40 mg repotrektinibo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

60 kietųjų kapsulių
120 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AUGTYRO 160 mg kietosios kapsulės
repotrektinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 160 mg repotrektinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

20 kietųjų kapsulių

60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

AUGTYRO 160 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AUGTYRO 160 mg kapsulės
repotrektinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bristol-Myers Squibb

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

AUGTYRO 40 mg kietosios kapsulės AUGTYRO 160 mg kietosios kapsulės repotrektinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra AUGTYRO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant AUGTYRO
3. Kaip vartoti AUGTYRO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti AUGTYRO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra AUGTYRO ir kam jis vartojamas

Kas yra AUGTYRO

AUGTYRO yra vaistas vėžiui gydyti, kurio veiklioji medžiaga yra repotrektinibas.

Kam vartojamas AUGTYRO

AUGTYRO vartojamas:

- suaugusiems, sergantiems tam tikro tipo plaučių vėžiu, vadinamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NLPV), kurį sukėlė *ROS1* geno pakitimas, arba
- suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems įvairiose organizmo srityse atsiradusiais solidiniais navikais (vėžiu), kuriuos sukėlė neurotrofinės tirozino receptoriaus kinazės (*NTRK*) geno pakitimas.

ROS1 teigiamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

AUGTYRO vartojamas, kai:

- tyrimais nustatyta, kad Jūsų vėžio ląstelėse yra geno, vadinamo *ROS1*, pakitimų (žr. poskyrį „Kaip veikia AUGTYRO“ toliau);
- Jūsų vėžys išplitęs, pavyzdžiui, metastazavęs į kitas organizmo vietas.

Solidiniai vėžiniai navikai, kuriuose nustatomas *NTRK* geno suliejimas

AUGTYRO vartojamas, kai:

- tyrimais nustatyta, kad Jūsų vėžio ląstelėse yra pakitusių *NTRK* vadinamų genų ir jos išplito pažeistame organe ar į kitus organizmo organus, kai tikėtina, jog vėžį šalinant chirurginiu būdu gali būti sukurta sunkių komplikacijų (žr. poskyrį „Kaip veikia AUGTYRO“ toliau);

- anksčiau Jums buvo skirtas gydymas vaistais, vadinamais *NTRK* inhibitoriais, arba
- anksčiau Jums nebuvo skirtas gydymas vaistais, vadinamais *NTRK* inhibitoriais, o kiti gydymo būdai Jums netiko.

Kaip veikia AUGTYRO

AUGTYRO veikia blokuodamas baltymus, kurie nefunkcionuoja tinkamai dėl juos sudarančių *NTRK* ar *ROS1* genų pokyčių. Šie pakitę baltymai gali paskatinti nevaldomą vėžio ląstelių augimą. Užblokavęs pakitusius baltymus, AUGTYRO gali sulėtinti arba sustabdyti vėžio ląstelių augimą ir padėti sumažinti vėžį.

2. Kas žinotina prieš vartojant AUGTYRO

AUGTYRO vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija repotrektinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei nesate tikri, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti AUGTYRO.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti AUGTYRO, jei:

- neseniai patyrėte svaigulį, atminties praradimą, sumišimą, haliucinacijų, psichikos būklės pokyčių, raumenų koordinacijos sutrikimų arba Jūsų eisena tapo nekoordinuota ar nestabili;
- kada nors turėjote kokių nors kitų plaučių funkcijų sutrikimų. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsirado naujų simptomų ar pasunkėjo bet kokie esami simptomai, įskaitant dusulį, kosulį ar karščiavimą;
- Jums yra buvę kaulų lūžių arba būklė, kuri gali padidinti kaulų lūžių riziką;
- jeigu turite kepenų funkcijų sutrikimų.

Kiti vaistai ir AUGTYRO

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Itin svarbu, kad gydytojui arba vaistininkui pasakytumėte, jeigu vartojate kurių nors iš šių vaistų nuo:

- įgyto imunodeficito sindromo (AIDS) ar žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijos, pvz., ritonaviro, sakvinaviro, efavirenzo;
- grybelinių infekcijų (priešgrybelinių vaistų), pvz., ketokonazolo, itrakonazolo, vorikonazolo, pozakonazolo;
- traukulių ar priepuolių (vaistų nuo epilepsijos), pvz., karbamazepino ar fenitoino;
- tuberkuliozės, pvz., rifampicino;
- depresijos, pvz., bupropiono, fluvoksamino, arba augalinių preparatų – jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų;
- vėžio, pvz., apalutamido, everolimuzo;
- Jūsų organizmo imuninei sistemai slopinti arba siekiant apsaugoti, kad organizmas neatmestų transplantuotų organų, pvz., sirolimuzo, takrolimuzo, ciklosporino, sulfasalazino;
- sąnarių uždegimo ar sąnarių autoimuninės ligos (reumatoidinio artrito) – metotreksato;
- stipraus skausmo, pvz., alfentanilio, fentanilio;
- padidėjusio kraujospūdžio, pvz., verapamilio, nifedipino, felodipino, valsartano;
- cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti, pvz., lovastatino, simvastatino, rozuvastatino;
- cukraus kiekiui kraujyje mažinti, pvz., repaglinido, tolbutamido, metformino;
- skrandžio reflukso (rėmeniui), pvz., cisaprido, omeprazolo;
- kraujo krešulių susidarymo, pvz., varfarino, dabigatrano eteksilato;

- širdies sutrikimų, pvz., digoksino, edoksabano;
- alergijų, pvz., feksofenadino;
- kontraceptikų – jei vartojate hormoninius geriamuosius kontraceptikus, taip pat turite naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

AUGTYRO vartojimas su maistu ir gėrimais

Kol vartojate AUGTYRO, negerkite greipfrutų sulčių ir nevalgykite greipfrutų ar aitriųjų apelsinų. Kitaip vaisto kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti iki žalingo lygio.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Moterys ir kontracepcija

Vartojant vaistą reikia saugotis, kad nepastotumėte, kadangi vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Jeigu esate pastoti galinti moteris, privalote naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones, kol gydėtės ir dar bent 2 mėnesius po gydymo pabaigos.

Nėra žinoma, ar AUGTYRO gali susilpninti apsaugai nuo pastojimo vartojamų vaistų (geriamųjų ar implantuojamųjų hormoninių kontraceptikų) poveikį. Jei naudojate hormoninę kontracepciją, turite naudoti papildomą patikimą nehormoninį kontracepcijos metodą, pvz., barjerinį metodą (pvz., prezervatyvą), kad AUGTYRO vartojimo laikotarpiu ir 2 mėnesius nuo gydymo pabaigos nepastotumėte.

Pasitarkite su gydytoju, kuris nurodys Jums ir Jūsų partneriui tinkamas kontracepcijos priemones.

Vyrai ir kontracepcija

Jums vartojant vaistą reikia saugotis, kad Jūsų partnerė nepastotų, kadangi vaistas gali pakenkti kūdikiui. Jeigu Jūsų partnerė yra pastoti galinti moteris, privalote naudoti prezervatyvus gydymosi laikotarpiu ir dar bent 4 mėnesius po gydymo pabaigos.

Pasitarkite su gydytoju, kuris nurodys Jums ir Jūsų partnerei tinkamas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

- Jei laukiatės, AUGTYRO nevartokite. Šis vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui.
- Jei esate pastoti galinti moteris, prieš pradedant gydymą AUGTYRO gydytojas paskirs Jums nėštumo testą.
- Jei pastojote tuo metu, kai vartojote vaistą arba per 2 mėnesius po paskutinės dozės, nedelsdama pasakykite apie tai savo gydytojui.

Žindymas

Kol vartojate šį vaistą, nežindykite. Nežinoma, ar AUGTYRO gali išsiskirti į gydomų moterų pieną ir pakenkti kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

AUGTYRO gali turėti poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartodami AUGTYRO galite:

- jaustis apsvaigę,
- prarasti pusiausvyrą ar koordinaciją,
- prarasti sąmonę,
- jaustis pavargę,
- gali pakisti Jūsų psichikos būklė, galite jaustis sutrikę arba matyti tai, ko nėra (haliucinacijas),
- matyti neryškiai.

Jei jaučiate šį poveikį, negalite vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmų, kol simptomai neišnyks. Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, ar galite vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus.

AUGTYRO sudėtyje yra natrio

AUGTYRO kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti AUGTYRO

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Rekomenduojama dozė yra 160 mg vieną kartą per parą pirmąsias 14 dienų, vėliau – 160 mg du kartus per parą, kol gydytojas nenurodys kitaip.

Atsižvelgdamas į tai, kaip reaguojate į gydymą, gydytojas gali sumažinti dozę arba net trumpam nutraukti gydymą. Vartojant mažesnes dozes, gali tekti vartoti 120 mg dozę (tris 40 mg kapsules) arba 80 mg dozę (dvi 40 mg kapsules).

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kaip vartoti AUGTYRO

AUGTYRO vartokite per burną valgio metu ar nevalgę. Kiekvieną kapsulę nurykite nepažeistą. Neatidarykite, netraiškykite, nekramtykite ir netirpinkite kapsulių turinio.

Ką daryti pavartojus per didelę AUGTYRO dozę?

Jei pavartojate daugiau AUGTYRO nei reikia, pasitarkite su gydytoju arba nedelsdami važiuokite į ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti AUGTYRO

Jei praleidote dozę arba išvėmėte suvartotą dozę, kitą dozę vartokite, kaip nurodyta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti AUGTYRO

Nenutraukite šio vaisto vartojimo nepasitarę su gydytoju. Svarbu vartoti AUGTYRO kasdien, tiek laiko, kiek gydytojas jį skiria. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pavartoję AUGTYRO pastebėjote bet kurį iš šių nepageidaujamų reiškinių:

- jaučiatės apsvaigę, sutrikę, keičiasi nuotaika, yra haliucinacijų (matote tai, ko nėra) ar atminties sutrikimų (pažinimo funkcijų sutrikimų), prarandate raumenų koordinaciją, vaikštote nekoordinuotai ar nestabiliai (ataksija),
- trūksta oro (dūstate), kosėjate, karščiujate ar atsiranda sutrikimų, dėl kurių randėja plaučiai;
- pajuntate bet kokią sąnarių ar kaulų skausmą, pastebite deformacijų ar judumo pakitimų – tai gali būti lūžių požymiai.

Gydytojas gali sumažinti dozę arba trumpam ar visam laikui nutraukti gydymą.

Kitas šalutinis poveikis

Suaugusieji

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių infekcija;
- sveikų raudonųjų kraujo kūnelių, pernešančių deguonį organizme, skaičiaus sumažėjimas (anemija);
- svaigulys;
- raumenų koordinacijos praradimas, nestabilumas vaikstant (ataksija);
- didelis mąstymo pokytis (pažinimo funkcijų sutrikimai);
- pakitę jutimai, pvz., tirpimas ir dilgčiojimas (parestezija);
- uždegimas (patinimas ir paraudimas) arba periferinių nervų (nervų, esančių už galvos ir nugaros smegenų ribų) degeneracija, sukelianti tirpimą, dilgčiojimą, deginimo pojūtį (periferinė sensorinė neuropatija);
- miego sutrikimai;
- galvos skausmas;
- pakitęs skonio pojūtis (disgeuzija);
- šviesos blyksniai, neryškus matymas, jautrumas šviesai, drumstys ar dvejinimasis akyse (regėjimo sutrikimas);
- oro trūkumas;
- kosulys;
- ūmus poreikis vemti (pykinimas);
- vėmimas;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- raumenų silpnumas;
- kojų ir (arba) rankų skausmas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas (mialgija);
- nugaros skausmas;
- karščiavimas;
- nuovargio pojūtis (nuovargis);
- sumažėjęs apetitas;
- kulkšnių, pėdų ir plaštakų tinimas;
- padidėjęs fermentų (kreatino fosfokinazės) aktyvumas kraujyje iš raumenų;
- svorio padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aspartato aminotransferazės arba alanino aminotransferazės aktyvumas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs fermento (šlapimo rūgšties) kiekis kraujyje (hiperurikemija);
- uždegimas ir sutrikimai, dėl kurių randėja plaučiai;
- skystis aplink plaučius (pleuros efuzija);
- pilvo skausmas;
- kaulų lūžiai;
- padidėjęs kepenų fermentų gama glutamiltransferazės arba šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje;
- sumažėjęs tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių (limfocitų) kiekis;
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis;
- sumažėjęs tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų) kiekis;
- kritimas.

18 metų ar jaunesni pacientai

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sveikų raudonųjų kraujo kūnelių, pernešančių deguonį organizme, skaičiaus sumažėjimas (anemija);
- padidėjęs apetitas;
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje;
- padidėjęs fermento (šlapimo rūgšties) kiekis kraujyje (hiperurikemija);
- svaigulys;
- raumenų koordinacijos praradimas, nestabilumas vaikstant (ataksija);
- didelis mąstymo pokytis (pažinimo funkcijų sutrikimai);
- pakitę jutimai, pvz., tirpimas ir dilgčiojimas (parestezija);
- miego sutrikimai;
- galvos skausmas;
- pakitęs skonio pojūtis (disgeuzija);
- šviesos blyksniai, neryškus matymas, jautrumas šviesai, drumstys ar dvejinimasis akyse (regėjimo sutrikimas);
- oro trūkumas;
- kosulys;
- ūmus poreikis vemti (pykinimas);
- vėmimas;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- kaulų lūžiai;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- karščiavimas;
- nuovargio pojūtis (nuovargis);
- padidėjęs fermentų (kreatino fosfokinazės) aktyvumas kraujyje iš raumenų;
- svorio padidėjimas;
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių (limfocitų) skaičius;
- sumažėjęs tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- sumažėjęs tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų) skaičius;
- padidėjęs kepenų fermentų aspartato aminotransferazės arba šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių infekcija;
- uždegimas (patinimas ir paraudimas) arba periferinių nervų (nervų, esančių už galvos ir nugaros smegenų ribų) degeneracija, sukelianti tirpimą, dilgčiojimą, deginimo pojūtį (periferinė sensorinė neuropatija);
- skystis aplink plaučius (pleuros efuzija);
- pakitę jutimai, pvz., lūpų, liežuvio ar visos burnos tirpimas ir dilgčiojimas (burnos parestezija), raumenų skausmas (mialgija);
- raumenų silpnumas;
- kritimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti AUGTYRO

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, buteliuko ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

AUGTYRO sudėtis

Veiklioji medžiaga yra repotrektinibas.

AUGTYRO 40 mg: vienoje kapsulėje yra 40 mg repotrektinibo

AUGTYRO 160 mg: vienoje kapsulėje yra 160 mg repotrektinibo

Toliau nurodytos pagalbinės medžiagos.

- *Kapsulės turinys*: mikrokristalinė celiuliozė, natrio laurilsulfatas, kroskarmeliozės natrio druska, koloidinis bevandenis silicio dioksidas ir magnio stearatas (tik 160 mg kietosiose kapsulėse) (žr. 2 skyrių).
- *Kapsulės apvalkalas*: želatina, titano dioksidas (E171), briliantinis mėlynasis (E133 – tik 160 mg kietosiose kapsulėse).
- Spausdinimo rašalas (40 mg kietosiose kapsulėse): šelakas (E904) ir indigokarmino aliuminio dažalas (E132)
- Spausdinimo rašalas (160 mg kietosiose kapsulėse): šelakas ir titano dioksidas.

AUGTYRO išvaizda ir kiekis pakuotėje

AUGTYRO 40 mg kietosios kapsulės (kapsulės) yra neskaidrios baltos, ant jų mėlynai įspausta „REP 40“.

AUGTYRO 160 mg kietosios kapsulės (kapsulės) yra neskaidrios mėlynos, ant jų baltai įspausta „REP 160“.

AUGTYRO 40 mg tiekiamas dėžutėje, kurioje yra vienas buteliukas su 60 arba 120 kietųjų kapsulių.
AUGTYRO 160 mg supakuotas lizdinėse plokštelėse po 10 kietųjų kapsulių, vienoje pakuotėje yra 20 arba 60 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

IV PRIEDAS
EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS
PRAŠYMO

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.