

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AUGTYRO 40 mg cietās kapsulas
AUGTYRO 160 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

AUGTYRO 40 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 40 mg repotrectiniba (*repotrectinibum*).

AUGTYRO 160 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 160 mg repotrectiniba (*repotrectinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

AUGTYRO 40 mg cietās kapsulas

0. izmēra (garums 21,7 mm) cietā želatīna kapsula ar baltu necaurspīdīgu korpusu un vāciņu, un zilu tintes apdruku „REP 40” uz vāciņa.

AUGTYRO 160 mg cietās kapsulas

0. izmēra (garums 21,7 mm) cietā želatīna kapsula ar zilu necaurspīdīgu korpusu un vāciņu, un baltu tintes apdruku „REP 160” uz vāciņa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

AUGTYRO monoterapijā ir indicēts pieaugušo pacientu ar *ROS1* pozitīvu, progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) ārstēšanai.

AUGTYRO monoterapijā ir indicēts pieaugušo un pediatriko pacientu no 12 gadu vecuma ārstēšanai, kuriem ir solīds progresējošs audzējs ar neirotrofiskās tirozīna receptoru kināzes (*NTRK*) gēna saplūšanas ekspresiju, un

- kuri iepriekš ir saņēmuši *NTRK* inhibitoru, vai
- iepriekš nav saņēmuši *NTRK* inhibitoru, un ārstēšanas iespējas, kas nav vērstas pret *NTRK*, sniedz ierobežotu klīnisko ieguvumu vai ir izsmeltas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar AUGTYRO jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

ROSI testēšana

Pacientu atlase ārstēšanai ar repotrektinību, pamatojoties uz *ROSI* pozitīvu NSŠPV, jānovērtē ar CE marķētu IVD ar atbilstošu paredzēto mērķi. Ja IVD ar CE marķējumu nav pieejams, jāizmanto alternatīvs validēts tests (skatīt 4.1. un 5.1. apakšpunktu).

NTRK testēšana

Pacientu atlase ārstēšanai ar repotrektinību, pamatojoties uz *NTRK* gēna saplūšanas pozitīviem solīdiem audzējiem, jānovērtē ar CE marķētu IVD ar atbilstošu paredzēto mērķi. Ja IVD ar CE marķējumu nav pieejams, jāizmanto alternatīvs validēts tests (skatīt 4.1., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas

ROSI pozitīvs nesīkšūnu plaušu vēzis

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 160 mg repotrektinība vienu reizi dienā 14 dienas, kam seko 160 mg repotrektinība divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

NTRK gēna saplūšanas pozitīvi solīdi audzēji

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem no 12 gadu vecuma ir 160 mg repotrektinība vienu reizi dienā 14 dienas, kam seko 160 mg repotrektinība divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista vai pacients jebkurā laikā pēc devas lietošanas vemj, nākamo devu lietošana jāatsāk tā, kā nozīmēts. Divas devas vienlaikus nedrīkst lietot.

Devas pielāgošana blakusparādību gadījumā

Ieteicamā devas samazināšana blakusparādību gadījumā ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā devas samazināšana blakusparādību gadījumā

Parakstītā deva	Devas samazināšana	
	Pirmā samazināšana	Otrā samazināšana
160 mg vienu reizi dienā	120 mg vienu reizi dienā	80 mg vienu reizi dienā
160 mg divas reizes dienā	120 mg divas reizes dienā	80 mg divas reizes dienā

Ieteicamā devas pielāgošana noteiktu nevēlamo blakusparādību gadījumā ir norādīta 2. tabulā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

2. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana noteiktu nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
Ietekme uz centrālo nervu sistēmu	Nepanesama 2. pakāpe	- Uz laiku pārtraukt lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies vismaz līdz 1. pakāpei vai ir atjaunojies sākotnējais stāvoklis. - Atsākt zāļu lietošanu tādā pašā devā vai samazinātā devā, ja klīniski nepieciešams.
	3. pakāpe	- Uz laiku pārtraukt lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies vismaz līdz 1. pakāpei vai ir atjaunojies sākotnējais stāvoklis. - Atsākt zāļu lietošanu samazinātā devā.
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu.

Nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts	Jebkāda pakāpe	- Pārtraukt lietošanu uz laiku, ja ir aizdomas par IPS/pneimonītu. - Pilnīgi pārtraukt lietošanu, ja IPS/pneimonīts ir apstiprināts.
Citas klīniski nozīmīgas blakusparādības	Nepanesama 2. pakāpe	- Uz laiku pārtraukt lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies vismaz līdz 1. pakāpei vai ir atjaunojies sākotnējais stāvoklis. - Atsākt ar tādu pašu vai samazinātu devu, ja blakusparādība izzūd 4 nedēļu laikā.
	3. vai 4. pakāpe	- Uz laiku pārtraukt lietošanu, līdz blakusparādība izzūd vai uzlabojas līdz sākotnējam stāvoklim, vai uzlabojas līdz 1. pakāpei, vai ir atjaunojies sākotnējais stāvoklis. - Atsākt ar tādu pašu vai samazinātu devu, ja blakusparādība izzūd 4 nedēļu laikā. - Pilnīgi pārtraukt lietošanu, ja blakusparādība neizzūd 4 nedēļu laikā. - Pilnīgi pārtraukt lietošanu, ja 4. pakāpes notikumi atkārtojas.

* Smaguma pakāpe novērtēta saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta nevēlamo blakusparādību vispārējo terminoloģijas kritēriju (NCI National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versiju 4.0.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem AUGTYRO lietošana nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no $> 1,0$ līdz $1,5$ reizes pārsniedz NAR vai $ASAT > NAR$) deva nav jāpielāgo. AUGTYRO nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem (kopējais bilirubīns no $> 1,5$ līdz 3 reizes pārsniedz NAR) vai smagiem (kopējais bilirubīns > 3 reizes pārsniedz NAR) aknu darbības traucējumiem, un AUGTYRO nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem/smāgiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

AUGTYRO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem ar *ROSI* pozitīvu NSŠPV, nav pierādīta.

AUGTYRO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem ar *NTRK* pozitīviem solīdiem audzējiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

AUGTYRO paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jānorij veselas katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Kapsulas nedrīkst atvērt, sasmalcināt vai sakošļāt, un kapsulas saturu nedrīkst izšķīdināt.

AUGTYRO var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet to nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtiem, greipfrūtu sulu vai Seviļas apelsīniem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Efektivitāte dažādu veidu audzēju gadījumā

AUGTYRO efektivitāte pierādīta vienas grupas klīniskajos pētījumos, iekļaujot pieaugušos pacientus (N = 88), kuru audzēji ekspresēja *NTRK* gēna saplūšanu. AUGTYRO labvēlīgā ietekme pierādīta ierobežotam audzēju veidu klāstam, pamatojoties uz kopējo atbildes reakcijas rādītāju un atbildes reakcijas ilgumu. Šī ietekme var būt kvantitatīvi atšķirīga atkarībā no audzēja veida, kā arī citām vienlaicīgi esošām genoma izmaiņām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Centrālā nervu sistēma (CNS)

Pacientiem, kuri saņēma AUGTYRO, ziņots par plašu CNS nevēlamo blakusparādību spektru, tai skaitā reiboni, ataksiju un kognitīviem traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jāinformē par šiem riskiem, lietojot AUGTYRO, jo tie var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem rodas CNS nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.7. apakšpunktu). AUGTYRO lietošana uz laiku jāpārtrauc un pēc tam jāatsāk ar tādu pašu vai samazinātu devu pēc stāvokļa uzlabošanās vai pilnīgi jāpārtrauc, pamatojoties uz smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Pacientiem jāiesaka ziņot par IPS/pneimonīta simptomiem, kas var ietvert elpas trūkumu, klepu, sēkšanu, sāpes vai spiediena sajūtu krūtīs un hemoptīze. Pacienti jākontrolē, vai nerodas jauni plaušu simptomi vai simptomu pasliktināšanās, kas liecina par IPS/pneimonītu. AUGTYRO lietošana uz laiku jāpārtrauc pacientiem ar aizdomām par IPS/pneimonītu un pilnīgi jāpārtrauc, ja IPS/pneimonīts tiek apstiprināts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kaulu lūzumi

Pieaugušajiem un bērniem, kuri tika ārstēti ar AUGTYRO klīniskajos pētījumos ir ziņots par kaulu lūzumiem. Pieaugušajiem un bērniem daži lūzumi radās kritiena vai citas traumas dēļ skartajā zonā. Dažiem pacientiem tika ziņots par radioloģiskām patoloģijām, kas, iespējams, liecināja par audzēja iesaisti. Gan pieaugušajiem, gan pediatrikajiem pacientiem lielākā daļa lūzumu bija apakšējo ekstremitāšu lūzumi (piemēram, lielā liela kaula, mazā liela kaula vai pēdas lūzumi). Pacienti ar lūzumu pazīmēm vai simptomiem (piemēram, sāpēm, kustīguma izmaiņām, deformāciju) nekavējoties jāizmeklē.

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar AUGTYRO, ziņots par zāļu izraisītu hepatotoksicitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Atbilstoši klīniskajām indikācijām jākontrolē aknu funkcionālie testi, tai skaitā ALAT, ASAT un bilirubīna līmenis.

Aknu darbības traucējumi

AUGTYRO nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem. AUGTYRO nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem iespējamā pārmērīgas iedarbības riska un paaugstināta blakusparādību riska dēļ (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Lietojot grūtniecības laikā, AUGTYRO var kaitēt auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms AUGTYRO terapijas uzsākšanas jāveic medicīniski kontrolēts grūtniecības tests. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 2 mēnešus pēc pēdējās AUGTYRO devas lietošanas jāizmanto ļoti efektīva kontracepcijas metode. AUGTYRO var samazināt sistēmiskas darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu, tai skaitā perorālo kontracepcijas līdzekļu, efektivitāti (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir sieviešu dzimuma partneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā ar AUGTYRO un 4 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto prezervatīvi (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ilgtermiņa drošuma dati par AUGTYRO lietošanu bērniem no 12 gadu vecuma nav pieejami.

Zāļu mijiedarbība

Lietojot AUGTYRO vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A/P-gp inhibitoru, paaugstinās repotrektiniba koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu), kā rezultātā var paaugstināties nevēlamo blakusparādību risks. Ir jāizvairās no AUGTYRO lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A/P-gp inhibitoru.

Ārstēšanas ar AUGTYRO laikā jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu saturošu produktu lietošanas.

Lietojot AUGTYRO vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A/P-gp induktoru, pazeminās repotrektiniba koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu), kā rezultātā var samazināties AUGTYRO efektivitāte, un no tā ir jāizvairās.

Palīgvielas

AUGTYRO satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro dati liecina, ka repotrektinibs ir CYP3A4 un P-gp substrāts.

Citu līdzekļu ietekme uz repotrektinību

CYP3A4 inhibitoru un P-gp inhibitoru ietekme uz repotrektinību

Vairāku iekšķīgu itraconazola (spēcīgs CYP3A4 un P-gp inhibitors) devu vienlaicīga lietošana ar vienu 80 mg repotrektiniba devu palielināja repotrektiniba AUC_{0-inf} 5,9 reizes un C_{max} 1,7 reizes. AUGTYRO vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 vai P-gp inhibitoriem (tai skaitā, bet ne tikai ar ritonavīru, sakvinavīru, ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, posakonazolu, verapamilu, nifedipīnu, felodipīnu, fluvoksamīnu, greipfrūtiem vai Sevilas apelsīniem) paaugstina repotrektiniba koncentrāciju plazmā, tādēļ no tās jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP3A4 un P-gp induktoru ietekme uz repotrektinību

Vairāku iekšķīgu rifampicīna (spēcīga CYP3A4 un P-gp induktora) devu vienlaicīga lietošana ar vienu 160 mg repotrektiniba devu samazināja repotrektiniba AUC_{0-inf} par 92 % un C_{max} par 79 %. AUGTYRO vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 vai P-gp induktoriem (tai skaitā, bet ne tikai ar karbamazepīnu, fenitoīnu, rifampicīnu, asinszāli *Hypericum perforatum*, apalutamīdu, ritonavīru) pazemina repotrektiniba koncentrāciju plazmā, tādēļ no tās jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Repotreklinība ietekme uz citiem līdzekļiem

Repotreklinība ietekme uz CYP3A4 substrātiem

Repotreklinibs ir vidēji spēcīgs CYP3A4 induktors. Vienas iekšķīgas midazolāma (CYP3A4 substrāta) devas vienlaicīga lietošana ar 160 mg repotrekliniba vienu reizi dienā 14 dienas, kam sekoja devas lietošana divas reizes dienā 7 dienas, samazināja AUC_{0-inf} par 69 % un C_{max} par 48 %. Ieteicams ievērot piesardzību, ja CYP3A4 substrāti (tai skaitā, bet ne tikai cisapriīds, ciklosporīns, fentanils, takrolīms, alfentanils, sirolīms, everolīms, lovastatīns un simvastatīns) tiek lietoti vienlaicīgi ar repotreklinibu, jo pastāv terapijas neveiksmes risks.

Repotreklinība ietekme uz CYP2B6 substrātiem

In vitro pētījumi liecina, ka repotreklinibs ir CYP2B6 induktors. AUGTYRO vienlaicīga lietošana ar sensitīviem CYP2B6 substrātiem (tai skaitā, bet ne tikai ar bupropionu, efavirenzu) var samazināt to iedarbību.

Repotreklinība ietekme uz PXR regulētu enzīmu substrātiem

In vitro pētījumi liecina, ka repotreklinibs var inducēt pregnāna X receptoru (PXR) regulētos enzīmus, kas ietver CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un UGT. *In vitro* dati arī liecina, ka repotreklinibs inhibē CYP2C8, CYP2C9 un UGT1A1. *In vivo* indukcijas un inhibīcijas kopējā ietekme, kā arī tās klīniskā nozīme nav zināma. AUGTYRO vienlaicīga lietošana ar CYP2C8, CYP2C9 vai CYP2C19 substrātiem (tai skaitā, bet ne tikai ar repaglinīdu, varfarīnu, tolbutamīdu vai omeprazolu) var mainīt to iedarbību.

Repotreklinība ietekme uz citiem transportētāju substrātiem

In vitro dati liecina, ka repotreklinibs inhibē P-gp, krūts vēža rezistences olbaltumvielu (*breast cancer resistant protein*; BCRP), organisko anjonu transportējošo polipeptīdu (OATP1B1), vairāku zāļu un toksīnu izspiešanas olbaltumvielu (*multidrug and toxin extrusion protein*; MATE1) un MATE2-K. AUGTYRO vienlaicīga lietošana ar P-gp sensitīviem substrātiem (tai skaitā, bet ne tikai ar dabigatrāna eteksilātu, digoksīnu, edoksabānu vai feksofenadīnu), BCRP (tai skaitā, bet ne tikai ar metotreksātu, rosuvastatīnu, sulfasalazīnu), OATP1B1 (tai skaitā, bet ne tikai ar valsartānu, statīniem), MATE1 vai MATE2-K (tai skaitā, bet ne tikai ar metformīnu) var palielināt to iedarbību. Klīniskā nozīme nav zināma.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Repotreklinibs ir vidēji spēcīgs CYP3A4 induktors, kas var samazināt progestīna vai estrogēna iedarbību līdz tādām līmenim, kas var samazināt sistēmiskas darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu, tai skaitā perorālo kontracepcijas līdzekļu, efektivitāti. Tādēļ sievietēm, kuras lieto sistēmiskas darbības hormonālos kontracepcijas līdzekļus, ieteicams izmantot barjermetodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms AUGTYRO terapijas uzsākšanas jāveic medicīniski kontrolēts grūtniecības tests.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās AUGTYRO devas lietošanas jāizmanto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi. AUGTYRO var samazināt sistēmiskas darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu, tai skaitā perorālo kontracepcijas līdzekļu, efektivitāti. Ja sievietes ar reproduktīvo potenciālu lieto hormonālo kontracepciju, viņām jāiesaka papildus izmantot barjermetodi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir sieviešu dzimuma partneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā ar AUGTYRO un 4 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto prezervatīvi.

Grūtniecība

Dati par AUGTYRO lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem un zāļu darbības mehānismu, lietojot grūtniecēm, repotrektinibs var kaitēt auglim. AUGTYRO nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar AUGTYRO. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai repotrektinibs vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku bērnam, kas tiek barots ar krūti. Terapijas laikā ar AUGTYRO un 10 dienas pēc pēdējās devas barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar repotrektinību nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Repotrektiniba ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

AUGTYRO mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par iespējamu ietekmi uz CNS un redzes traucējumiem, lietojot AUGTYRO, jo šī iedarbība var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem rodas CNS blakusparādības un redzes traucējumi (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem bija reibonis (65 %), disgeizija (57 %), aizcietējums (39 %), parestēzija (39 %), anēmija (38 %) un aizdusa (31 %). Visbiežākās nopietnās blakusparādības bija pneimonija (6,2 %), aizdusa (3,5 %), izsvīdums pleirā (3,0 %), drudzis (1,2 %), muskuļu vājums (1,1 %), anēmija (1,1 %) un pneimonīts (1,1 %). ≥ 3 . pakāpes nevēlamās blakusparādības radās 43 % pacientu, un visbiežāk tika ziņots par anēmiju (8,8 %), aizdusu (6,7 %), pneimoniju (5,7 %), kreatīnkināzes līmeņa paaugstināšanos asinīs (3,4 %), ķermeņa masas palielināšanos (3,2 %), aspartāminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos (2,7 %), izsvīdumu pleirā (2,3 %) un samazinātu neitrofilo leikocītu skaitu (2,1 %). Nevēlamas blakusparādības dēļ terapija tika pilnīgi pārtraukta 6,2 % pacientu.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

3. un 4. tabulā ir apkopotas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ar AUGTYRO ārstētiem pacientiem pētījumā TRIDENT-1 pieaugušajiem ($n = 565$) un pētījumā CARE ($n = 38$), kurā bija iekļauti pediatriiskie pacienti. Šīs blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā biežuma iedalījuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Ja vien nav norādīts citādi, nevēlamo blakusparādību biežums pamatots ar visu cēloņu nevēlamo blakusparādību biežumu, kas noteikts pacientiem, kuri klīniskajā pētījumā bija pakļauti AUGTYRO

iedarbībai un iedarbības ilguma mediāna bija 7,6 mēneši. Informāciju par galveno klīnisko pētījumu skatīt 5.1. apakšpunktā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības ar AUGTYRO ārstētiem pieaugušajiem pacientiem

		% , visas pakāpes	% , ≥ 3. pakāpe
Infekcijas un infestācijas			
Ļoti bieži	pneimoniya	10,3	5,7
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	anēmija	38,1	8,8
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Bieži	hiperurikēmija ^a	5,0	0,7
Nervu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	reibonis ^b	65,5	3,2
	ataksija ^c	29,0	0,5
	kognitīvie traucējumi ^d	22,3	1,2
	parestēzija ^e	39,1	0,7
	perifērā sensorā neiropātija ^f	20,2	1,1
	miega traucējumi ^g	17,3	0,2
	galvassāpes	20,0	0,4
	disgeizija ^h	56,5	0
Acu bojājumi			
Ļoti bieži	redzes traucējumi ⁱ	14,2	0,5
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Ļoti bieži	aizdusa	31,3	6,7
	klepus	18,9	0,2
Bieži	pneimonīts ^j	3,2	0,9
	izsvīdums pleirā	7,1	2,3
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Ļoti bieži	slikta dūša	20,7	1,2
	vemšana	14,5	1,1
	aizcietējums	39,3	0,2
	caureja	15,0	0,9
Bieži	sāpes vēderā	7,3	0,5
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Ļoti bieži	muskuļu vājums	21,6	1,9
	sāpes ekstremitātē	11,9	0,4
	artralģija	15,2	0,4
	mialģija	12,2	0,5
	muguras sāpes	10,1	0,5
Bieži	kaulu lūzumi ^k	3,5	0,5

		%, visas pakāpes	%, ≥ 3. pakāpe
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			
Ļoti bieži	drudzis	12,7	0,7
	nogurums	24,8	1,2
	samazināta ēstgriba	11,3	0,4
	perifēra tūska	11,7	0
Izmeklējumi			
Ļoti bieži	paaugstināts kreatīnkināzes līmenis asinīs	17,5	3,4
	palielināta ķermeņa masa	14,7	3,2
	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	22,1	1,9
	paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis	20,9	2,7
Bieži	samazināts limfocītu skaits	4,6	1,6
	samazināts leukocītu skaits	9,0	0,9
	samazināts neitrofilo leukocītu skaits	8,0	2,1
	paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis	6,7	1,2
	paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	8,3	1,1
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
Bieži	kritiens	4,6	0,5

^a Hiperurikēmija (hiperurikēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs).

^b Reibonis (reibonis, vertigo, posturāls reibonis, slodzes izraisīts reibonis, pozicionāls vertigo).

^c Ataksija (ataksija, gaitas traucējumi, līdzsvara traucējumi, smadzenīšu ataksija, koordinācijas traucējumi, nistagms).

^d Kognitīvie traucējumi (atmiņas traucējumi, uzmanības traucējumi, kognitīvi traucējumi, apjukuma stāvoklis, delīrijs, amnēzija, uzmanības deficīta hiperaktivitātes traucējumi, afāzija, izmainīts apziņas stāvoklis, nomākts apziņas līmenis, bradifrēnija, maldi, disgrāfija, halucinācijas, garīgās attīstības traucējumi, garīgās veselības traucējumi, garīgā stāvokļa izmaiņas, neiroloģiska dekompensācija).

^e Parestēzija (parestēzija, hipolestēzija, dizestēzija, dedzinoša sajūta, anestēzija, formikācija).

^f Perifērā sensorā neiropātija (neiralģija, perifēra neiropātija, perifēra sensorā neiropātija, perifēra motorā neiropātija, perifēra sensomotorā neiropātija, polineuropātija).

^g Miega traucējumi (miegainība, bezmiegs, hipersomnija, miega apnojas sindroms, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, narkolepsija, obstruktīvas miega apnojas sindroms, krākšana).

^h Disgeizija (disgeizija, garšas traucējumi, agēzija, jušanas traucējumi, aloģinija, hipogeizija, maņu zudums).

ⁱ Redzes traucējumi (neskaidra redze, redzes pasliktināšanās, acs sausums, fotofobija, redzes lauka defekts, konjunktivīts, diplopija, sāpes acī, periorbitāla tūska, astenopija, katarakta, acs hematoma, fotosensitivitātes reakcija, samazināts redzes asums, acs apduļķojumi, blefarospazma, nukleārā katarakta, krāsu aklums, acu infekcija, acu tūska, acu pietūkums, plakstiņu traucējumi, plakstiņu traumas, plakstiņu nieze, glaukoma, iridociklīts, miopija, nakts aklums, oftalmoloģiskā herpes zoster, tūska acs apvidū).

^j Pneimonīts (pneimonīts, intersticiāla plaušu slimība).

^k Kaulu lūzumi (pēdas lūzums, ribu lūzums, patoloģisks lūzums, locītaviedobuma lūzums, potītes lūzums, augšstilba kaula lūzums, mazā lielakaula lūzums, mugurkaula kompresijas lūzums, krūšu kaula lūzums, augšējo ekstremitāšu lūzums).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības pētījumā CARE ar AUGTYRO ārstētiem pediatriiskajiem pacientiem ≤ 18 gadu vecumā*

		%, visas pakāpes	%, ≥ 3. pakāpe
Infekcijas un infestācijas			
Bieži	pneimonija	5,3	2,6
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	anēmija	50,0	15,8

		% , visas pakāpes	% , ≥ 3. pakāpe
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Ļoti bieži	palielināta ēstgriba	13,2	0
	hiperkaliēmija	10,5	0
	hiperurikēmija ^a	15,8	0
Nervu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	reibonis	21,1	0
	ataksija ^b	15,8	0
	kognitīvie traucējumi ^c	10,5	0
	parestēzija	13,2	0
	miega traucējumi ^d	18,4	2,6
	galvassāpes	31,6	0
	disgeizija ^e	26,3	0
Bieži	perifērā sensorā neiropātija ^f	5,3	0
Acu bojājumi			
Ļoti bieži	redzes traucējumi ^g	10,5	0
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Ļoti bieži	aizdusa	15,8	2,6
	klepus	26,3	0
Bieži	izsvīdums pleirā	5,3	2,6
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Ļoti bieži	slikta dūša	28,9	0
	vemšana	21,1	0
	aizcietējums	39,5	2,6
	caureja	18,4	5,3
	sāpes vēderā	15,8	2,6
Bieži	mutes dobuma parestēzija	7,9	0
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Ļoti bieži	kaulu lūzumi ^h	18,4	5,3
	artralģija	10,5	0
Bieži	mialģija	7,9	0
	muskuļu vājums	7,9	0
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			
Ļoti bieži	drudzis	26,3	0
	nogurums	36,8	2,6
Izmeklējumi			
Ļoti bieži	paaugstināts kreatīnkināzes līmenis asinīs	15,8	0
	palielināta ķermeņa masa	26,3	15,8
	samazināts limfocītu skaits	18,4	0
	samazināts leikocītu skaits	23,7	0
	samazināts neitrofilo leikocītu skaits	21,1	2,6
	paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis	23,7	2,6
	paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	13,2	0
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
Bieži	kritiens	7,9	0

^a Hiperurikēmija (hiperurikēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs).

^b Ataksija (gaitas traucējumi, ataksija).

- ^c Kognitīvie traucējumi (afāzija, apjukuma stāvoklis, atmiņas traucējumi, uzmanības deficīta hiperaktivitātes traucējumi, nomākts apziņas stāvoklis).
 - ^d Miega traucējumi (miegainība, bezmiegs, obstruktīvas miega apnojas sindroms).
 - ^e Disgeizija (disgeizija, alodīnija).
 - ^f Perifērā sensorā neiropātija (perifērā sensorā neiropātija, perifēra motorā neiropātija).
 - ^g Redzes traucējumi (redzes miglošanās, sāpes acīs, homonīmā hemianopija, fotofobija, redzes traucējumi).
 - ^h Kaulu lūzumi (potītes lūzums, pēdas lūzums, stresa lūzums, mazā lielakaula lūzums, lūzums, lielā lielakaula lūzums).
- * Biezuma rādītāji ietver datus no diviem pieaugušajiem pacientiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reibonis

No 565 pieaugušajiem pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu AUGTYRO devu pētījumā TRIDENT-1, 65,5 % (370/565) pacientu tika ziņots par reiboni (ieskaitot reiboni, vertigo, posturālu reiboni, slodzes izraisītu reiboni un pozicionālu vertigo); par 3. pakāpes reiboni ziņots 3,2 % (18/565) pacientu.

Laika mediāna līdz sākumam bija 7 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 2,1 gadam). Blakusparādība izzuda 187 pacientiem (50,5 %), un laika mediāna līdz izzušanai bija 40,0 nedēļas (diapazons: no 0,1 nedēļas līdz 323,6+ nedēļām). Devas samazināšana bija nepieciešama 11,5 % (65/565) pacientu, un 10,3 % (58/565) AUGTYRO devas lietošana bija jāpārtrauc reiboņa dēļ.

Ataksija

Par ataksiju (tai skaitā ataksiju, gaitas traucējumiem, līdzsvara traucējumiem, smadzenīšu ataksiju un koordinācijas traucējumiem) tika ziņots 29,0 % (164/565) pacientu; par 3. pakāpes ataksiju ziņots 0,5 % (3/565) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 17 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 3,1 gadam). Blakusparādība izzuda 85 pacientiem (51,8 %), un laika mediāna līdz izzušanai bija 28,4 nedēļas (diapazons: no 0,4+ nedēļām līdz 257,6+ nedēļām). Devas samazināšana bija nepieciešama 7,6 % (43/565) pacientu, 5,0 % (28/565) bija jāpārtrauc devas lietošana un 0,2 % (1/565) pacientu AUGTYRO devas lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc ataksijas dēļ.

Kognitīvie traucējumi

Par kognitīviem traucējumiem tika ziņots 22,3 % (126/565) pacientu. Kognitīvie traucējumi bija atmiņas traucējumi (12,2 %), uzmanības traucējumi (10,3 %), kognitīvie traucējumi (6,2 %), apjukuma stāvoklis (2,1 %), delīrijs (1,2 %), amnēzija (0,9 %), uzmanības deficīta hiperaktivitātes traucējumi, afāzija (0,7 % katram), nomākts apziņas līmenis (0,5 %), izmainīts apziņas stāvoklis, neiroloģiska dekompensācija (0,4 % katram), bradifrēnija, maldi, disgrāfija, halucinācijas, garīgās attīstības traucējumi, garīgās veselības traucējumi un garīgā stāvokļa izmaiņas (0,2 % katram); par 3. pakāpes kognitīviem traucējumiem ziņots 1,2 % (7/565) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 37 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 2,1 gadam). Blakusparādība izzuda 56 pacientiem (44,4 %), un laika mediāna līdz izzušanai bija 69,3 nedēļas (diapazons: no 0,1 nedēļas līdz 235,7+ nedēļām). Devas samazināšana bija nepieciešama 1,9 % (11/565) pacientu, 1,6 % (9/565) pacientu bija nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, un 0,9 % (5/565) pacientu AUGTYRO lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc kognitīvo blakusparādību dēļ.

Ziņoto CNS blakusparādību biežums pacientiem ar metastāzēm CNS vai bez tām bija līdzīgs.

Kaulu lūzumi

Par kaulu lūzumiem (tai skaitā pēdas lūzumu, ribu lūzumu, patoloģisku lūzumu, locītaviedobuma lūzumu, potītes lūzumu, augšstilba kaula lūzumu, mazā lielakaula lūzumu, mugurkaula kompresijas lūzumu, krūšu kaula lūzumu, augšējo ekstremitāšu lūzumu) tika ziņots 3,5 % (20/565) pacientu; par 3. pakāpes kaulu lūzumiem ziņots 0,4 % (2/565) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 5,6 mēneši (diapazons: no 10 dienām līdz 2,5 gadiem). Blakusparādība izzuda 10 pacientiem (50,0 %), un laika mediāna līdz izzušanai bija 40 nedēļas (diapazons: no 0,1 nedēļas līdz 220,9+ nedēļām). Devas lietošanas pārtraukšana bija nepieciešama 0,7 % (4/565) pacientu. AUGTYRO lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc 0,2 % (1/565) pacientu kaulu lūzumu dēļ.

Par kaulu lūzumiem (tai skaitā potītes lūzumu, pēdas lūzumu, lūzumu, stresa lūzumu, lielā lielakaula lūzumu un mazā lielakaula lūzumu) tika ziņots 18,4 % (7/38) pediatriko pacientu; par 3. pakāpes

kaulu lūzumiem ziņots 5,3 % (2/38) pediatriko pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 4,2 mēneši (diapazons: no 25 dienām līdz 16,9 mēnešiem). Blakusparādība izzuda 57,1 % (4/7) pacientu, un laiks līdz izzušanai bija 10 dienas-6,7 mēneši. Devas lietošanas pārtraukšana bija nepieciešama 10,5 % (4/38) pacientu. Kaulu lūzumu dēļ AUGTYRO lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc 2,6 % (1/38) pediatriko pacientu.

IPS/pneimonīts

No 565 pacientiem, kas tika ārstēti ar AUGTYRO, par IPS/pneimonītu tika ziņots 3,2 % (18/565) pacientu; par 3. pakāpes IPS/pneimonītu ziņots 0,9 % (5/565) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 56 dienas (diapazons: no 18 dienām līdz 11,7 mēnešiem). Blakusparādība izzuda 12 pacientiem (66,7%), un laika mediāna līdz izzušanai bija 7,4 nedēļas (diapazons: no 0,6 nedēļām līdz 67,7+ nedēļām). Devas lietošanas pārtraukšana bija nepieciešama 1,4 % (8/565) pacientu, 0,5 % (3/565) pacientu deva bija jāsamazina, un 0,9 % (5/565) pacientu AUGTYRO lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc IPS/pneimonīta dēļ.

Aizdusa

No 565 pacientiem, kas tika ārstēti ar AUGTYRO, aizdusa radās 31,3 % (177/565) pacientu, bet 3. pakāpe bija 5,1 % (29/565) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 43 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 2,1 gadam). Blakusparādība izzuda 75 pacientiem (42,4 %), un laika mediāna līdz izzušanai bija 35,6 nedēļas (diapazons: no 0,1 nedēļas līdz 269,1+ nedēļai). Deva bija jāsamazina 1,6 % (9/565) pacientu, 6,5 % (37/565) bija nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, un 1,1 % (6/565) pacientu bija pilnīgi jāpārtrauc AUGTYRO lietošana aizdusas dēļ.

Hepatotoksicitāte

No 565 pacientiem, kuri tika ārstēti ar AUGTYRO, paaugstināts alanīntransamināzes (ALAT) līmenis bija 22,1 % (125/565) pacientu, paaugstināts aspartāminotransferāzes (ASAT) līmenis bija 20,9 % (118/565), tai skaitā 3. pakāpes paaugstināts ALAT līmenis bija 1,8 % (10/565), un paaugstināts ASAT līmenis bija 2,5 % (14/565) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 19 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 2,9 gadiem). Blakusparādība izzuda 120 pacientiem (78,9 %), un laika mediāna līdz izzušanai bija 5 nedēļas (no 0,7+ nedēļām līdz 92,0+ nedēļām). Devas lietošanas pārtraukšana bija nepieciešama 3 % (17/565) pacientu, 1,2 % (7/565) pacientu deva bija jāsamazina.

Redzes traucējumi

No 565 pacientiem, kuri saņēma AUGTYRO, redzes izmaiņas radās 14,2 % (80/565) pacientu, tai skaitā 3. pakāpes redzes traucējumi bija 0,5 % (3/565) pacientu. Redzes traucējumi bija neskaidra redze (4,1 %), redzes pasliktināšanās (2,3 %), acs sausums (1,6 %). Blakusparādība izzuda 34 pacientiem (42,5 %), un laika mediāna līdz izzušanai bija no 0,1 nedēļas līdz 226,9+ nedēļām. Devas lietošanas pārtraukšana bija nepieciešama 1,2 % (7/565) pacientu, 0,2 % (1/565) pacientu bija nepieciešama devas samazināšana, un 0,2 % (1/565) pacientu AUGTYRO lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc redzes traucējumu dēļ.

Muskuļu vājums

AUGTYRO var izraisīt muskuļu vājumu ar kreatīnkināzes (CPK) līmeņa paaugstināšanos vai bez tās. No 565 pacientiem, kuri tika ārstēti ar AUGTYRO, muskuļu vājums bija 21,6 % (122/565) pacientu, bet 3. pakāpe bija 1,9 % (11/565) pacientu. Laika mediāna līdz muskuļu vājuma sākumam bija 39 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 3,4 gadiem). Blakusparādība izzuda 49 pacientiem (40,2 %), un laika mediāna līdz izzušanai bija 86,6 nedēļas (no 0,3 nedēļām līdz 236,6+ nedēļām). Devas lietošanas pārtraukšana bija nepieciešama 5,5 % (31/565) pacientu, 4,8 % (27/565) pacientu bija nepieciešama devas samazināšana, un 0,9 % (5/565) pacientu AUGTYRO lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc muskuļu vājuma dēļ.

Pediatrikā populācija

AUGTYRO drošums tika novērtēts I/II fāzes, atklātā, vienas grupas, daudzcentru, vairāku kohortu pētījumā CARE 38 pediatrikajiem pacientiem (tai skaitā 22 pediatrikajiem pacientiem < 12 gadu vecumā, 14 pediatrikajiem pacientiem 12-17 gadu vecumā un 2 pacientiem ≥ 18 gadu vecumā) ar

progresējošiem vai metastātiskiem audzējiem ar *ALK*, *ROS1* vai *NTRK1-3* gēna saplūšanu. 7 pacienti no 14 pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem bija *NTRK* pozitīvi.

Pediatriiskajiem pacientiem novērotās blakusparādības biežuma un intensitātes ziņā bija līdzīgas pieaugušajiem novērotajām blakusparādībām, izņemot kaulu lūzumus, kas pediatriiskajiem pacientiem tika novēroti biežāk (18,4 %), salīdzinot ar pieaugušajiem pacientiem (3,5 %). Atšķirības pieaugušo un pediatriiskajā populācijā ziņoto blakusparādību spektrā netika novērotas, un netika novērotas jaunas vai negaidītas blakusparādības. Pieaugušo populācijā ziņotos notikumus var novērot arī bērniem un pusaudžiem. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības pediatriiskajiem pacientiem bija aizcietējums, nogurums un galvassāpes. Visbiežākās ≥ 3 . pakāpes nevēlamās blakusparādības pediatriiskajiem pacientiem bija ķermeņa masas palielināšanās, caureja un kaulu lūzumi.

Gados vecāki cilvēki

No 565 pacientiem, kuri saņēma AUGTYRO, 25 % bija 65 gadus veci vai vecāki, un 6 % bija 75 gadus veci vai vecāki. Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums kopumā bija līdzīgs < 65 gadus veciem pacientiem un ≥ 65 gadus veciem pacientiem. Nopietno blakusparādību biežums bija lielāks 65-75 gadus veciem pacientiem (48 %) un ≥ 75 gadus veciem pacientiem (63 %), salīdzinot ar 18-65 gadus veciem pacientiem (37 %). Visbiežākās nopietnās blakusparādības ≥ 65 gadus veciem pacientiem bija pneimonija, aizdusa un izsvīdums pleirā. Lietošanas pārtraukšanas rādītājs bija augstāks 65-75 gadus veciem pacientiem (16 %) un ≥ 75 gadus veciem pacientiem (23 %), salīdzinot ar 18-65 gadus veciem pacientiem (9 %).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par AUGTYRO pārdozēšanu ir ierobežoti. Pārdozēšanas simptomi nav noteikti. Pārdozēšanas gadījumā ārstiem jāievēro vispārējie atbalsta pasākumi un jānozīmē simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX28

Darbības mehānisms

Repotrektinibs ir protoonkogēnās tirozīna proteīnkināzes *ROS1*, tropomiozīna receptoru tirozīnkināžu (TRK) TRKA, TRKB, TRKC un anaplastiskās limfomas kināzes (ALK) inhibitors ar IC_{50} vērtību no 0,05 līdz 1,04 nM.

Saplūšanas olbaltumvielas, kas ietver *ROS1* vai TRK domēnus, var veicināt audzēja potenciālu, izraisot pakārtoto signālu pārvades ceļu pārmērīgu aktivizāciju, kā rezultātā notiek neierobežota šūnu proliferācija. Repotrektinibam ir pierādīta *in vitro* un *in vivo* tādu šūnu līniju inhibēšana, kas ekspresē mērķa saplūšanas onkogēnus *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC un atbilstošās mutācijas (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, *TRKA*^{G595R}, *TRKB*^{G639R}, *TRKC*^{G623R}). Repotrektinibs saistās ATF saistošās kabatas robežās un izvairās no steriskiem traucējumiem gan no šķīdinātāja frontes, gan ieejas mutācijām.

Sirds elektrofizioloģija

2. fāzes pētījuma TRIDENT-1 EKG datu analīze par 334 pacientiem, kuri saņēma AUGTYRO ieteicamajā devā (ēšanas statuss nav zināms), liecināja, ka QTcF vidējo izmaiņu no sākotnējā stāvokļa (Δ QTcF) 90 % ticamības intervāla (TI) augšējā robeža pārsniedza 10 milisekundes (ms) dažos novērtējuma laika punktos, bet saglabājās < 20 ms.

Pacienti ar paaugstinātu QTc pagarināšanās risku pētījumā TRIDENT-1 nebija iekļauti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Repotrektiniba efektivitāte tika novērtēta I/II fāzes, daudzcentru, vienas grupas, atklātā, vairāku kohortu klīniskajā pētījumā (TRIDENT-1) pieaugušajiem pacientiem ar solīdiem audzējiem ar *ROS1* vai *NTRK1-3* pārkārtošanos. Pacienti saņēma dažādas repotrektiniba devas un shēmas (156 (91 %) saņēma 160 mg repotrektiniba iekšķīgi vienu reizi dienā pirmās 14 ārstēšanas dienas, kam sekoja 160 mg iekšķīgi divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR, *overall response rate*) atbilstoši pēc maskētā neatkarīgā centrālā pārskata (BICR, *blinded independent central review*) saskaņā ar solīdu audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1. Sekundārie mērķa kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums (DOR, *duration of response*), dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS, *progression free survival*) pēc BICR saskaņā ar RECIST v1.1 un kopējā dzīvildze (OS, *overall survival*). Intrakraniālo atbildes reakciju saskaņā ar modificēto RECIST v1.1 novērtēja BICR. Audzēju novērtējumi ar attēldiagnostikas izmeklējumiem tika veikti vismaz ik pēc 8 nedēļām.

ROS1 pozitīvs NSŠPV

Repotrektiniba efektivitāte tika novērtēta pieaugušo pacientu apakšgrupā ar lokāli progresējošu vai metastātisku *ROS1* pozitīvu NSŠPV, kas apvienota no pētījuma TRIDENT-1 I/II fāzes. Pacientiem bija jābūt funkcionālā stāvokļa novērtējumam pēc ECOG klasifikācijas ≤ 1 un izmēramai slimībai saskaņā ar RECIST v1.1, ≥ 8 mēnešu novērošanai pēc pirmās devas. *ROS1* saplūšanas identificēšana audzēju paraugos tika noteikta prospektīvi vietējās laboratorijās, izmantojot nākamās paaudzes sekvencēšanas (NGS, *next-generation sequencing*), polimerāzes ķēdes reakcijas (PQR) vai fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) testus. Visiem ar lokālu FISH testu noteiktajiem *ROS1* pozitīvajiem audzējiem bija nepieciešams centrālās laboratorijas apstiprinājums, izmantojot analītiski validētu NGS testu. *ROS1* saplūšana tika identificēta ar NGS 57 %, ar FISH 22 % un ar PQR 21 % pacientu. Visiem pacientiem tika novērtēti CNS bojājumi sākotnējā stāvoklī.

Kopā bija 121 ar *ROS1* inhibitoru iepriekš neārstēts patients, un vecuma mediāna bija 57 gadi (diapazons: 28-93), 23 % un 5 % bija attiecīgi 65 gadus veci vai vecāki un 75 gadus veci vai vecāki. Lielākā daļa bija sievietes (56 %), aziāti (60 %) vai baltās rases pārstāvji (30 %) un nekad nebija smēķējuši (63 %). Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (38 %) un 1 (62 %). Sākotnējā stāvoklī 92 % pacientu bija metastātiska slimība, 25 % pacientu bija metastāzes CNS saskaņā ar BICR; 97 % pacientu bija adenokarcinoma; 26 % pacientu iepriekš bija saņēmuši platīnu saturošu ķīmijterapiju lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības dēļ.

107 pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši vienu *ROS1* TKI (krizotinibs 77 %, entrektinibs 21 % un ceritinibs 3 %) bez iepriekšējas platīnu saturošas ķīmijterapijas, vecuma mediāna bija 57 gadi (diapazons: 33-81), 29 % un 8 % bija attiecīgi 65 gadus veci vai vecāki un 75 gadus veci vai vecāki. Lielākā daļa bija sievietes (74 %), aziāti (42 %) vai baltās rases pārstāvji (49 %); nekad nebija smēķējuši (68 %); un funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (34 %) un 1 sākotnējā stāvoklī (66 %). Sākotnējā stāvoklī 98 % pacientu bija metastātiska slimība, 40 % bija metastāzes CNS saskaņā ar BICR un 96 % bija adenokarcinoma.

Efektivitātes rezultāti apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti *ROS1* pozitīviem NSŠPV pacientiem saskaņā ar BICR novērtējumu

Efektivitātes parametri	Ar <i>ROS1</i> inhibitoru iepriekš neārstēti pacienti (N = 121)	Ar <i>ROS1</i> inhibitoru iepriekš ārstēti pacienti (N = 107)
Apstiprināts kopējais atbildes reakcijas rādītājs, % (95 % TI)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Pilnīga atbildes reakcija, N (%)	15 (12)	8 (8)
Daļēja atbildes reakcija, N (%)	78 (65)	44 (41)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mDOR) mēnešos (95 % TI)	33,6 (25,5; NN)	14,8 (7,6; NN)
Diapazons (mēneši)	1,4+ – 49,7+	1,8+ – 31,4
12 mēnešus ilga atbildes reakcija, % (95 % TI)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
18 mēnešus ilga atbildes reakcija, % (95 % TI)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
24 mēnešus ilga atbildes reakcija, % (95 % TI)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

DOR orientieri ir K-M aprēķini.

Minimālais novērošanas laiks bija 7 mēneši.

+ apzīmē atbildes reakcijas turpināšanos.

NN: nav novērtēts.

Laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 1,84 (diapazons 1,5-7,4) mēneši ar TKI iepriekš neārstētiem pacientiem un 1,84 (diapazons 1,6-22,1) mēneši ar TKI iepriekš ārstētiem pacientiem.

No 121 ar TKI iepriekš neārstēta pacienta 14 bija izmērāmas metastāzes CNS sākotnējā stāvoklī pēc BICR novērtējuma (4 pacientiem tika veikta iejaukšanās CNS 60 dienu laikā pēc pētījuma ārstēšanas pirmās devas saņemšanas), un intrakraniāla atbildes reakcija tika novērota 12 pacientiem (3 CR un 9 PR), un intrakraniālais ORR bija 86 % (95 % TI: 57; 98). No 107 ar TKI iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma platīnu saturošu ķīmijterapiju, 23 bija izmērāmas metastāzes CNS sākotnējā stāvoklī pēc BICR novērtējuma (7 pacientiem tika veikta CNS iejaukšanās 60 dienu laikā pēc pētījuma ārstēšanas pirmās devas saņemšanas), un intrakraniāla atbildes reakcija tika novērota 10 pacientiem (2 CR un 8 PR), un intrakraniālais ORR bija 44 % (95 % TI: 23; 66).

35 ar *ROS1* TKI iepriekš ārstētiem pacientiem ar šķīdinātāja frontes mutāciju ORR bija 51,4 % (95 % TI: 34,0; 68,6).

NTRK gēnu saplūšanas pozitīvi solīdi audzēji

Repotrekinība efektivitāte tika novērtēta pacientu populācijā ar lokāli progresējošiem (nepiemērotiem operācijai, apstarošanai vai multimodālai terapijai) vai metastātiskiem *NTRK* gēna saplūšanas pozitīviem solīdiem audzējiem, kas apvienota no I/II fāzes. Pacientiem bija jābūt funkcionālā stāvokļa novērtējumam pēc ECOG klasifikācijas ≤ 1 un izmēramai slimībai saskaņā ar RECIST v1.1, un ≥ 8 mēnešu novērošanai pēc pirmās devas. *NTRK* gēna saplūšanas identificēšana audzēju paraugos tika prospektīvi noteikta vietējās laboratorijās, izmantojot NGS, PQR vai FISH testus. Visiem ar lokālu FISH testu noteiktajiem *NTRK* 1-3 gēna saplūšanas pozitīvajiem audzējiem bija nepieciešams centrālās laboratorijas apstiprinājums, izmantojot analītiski validētu NGS testu. *NTRK* saplūšana tika identificēta ar NGS 96 %, ar FISH 2,5 % un ar PQR 1,7 % pacientu. Visiem pacientiem tika novērtēti CNS bojājumi sākotnējā stāvoklī.

51 pacientam, kurš iepriekš nebija ārstēts ar TKI I/II fāzē, vecuma mediāna bija 61 gads (diapazons: 25-84); 41 % un 12 % bija attiecīgi 65 gadus veci vai vecāki un 75 gadus veci vai vecāki. Lielākā daļa bija sievietes (53 %); aziāti (51 %) vai baltās rases pārstāvji (25 %). Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (45%) un 1 (55%). Sākotnējā stāvoklī 96 % pacientu bija metastātiska slimība un 20 % pacientu bija metastāzes CNS saskaņā ar BICR.

Visbiežāk sastopamie audzēji bija NSŠPV 53 %, vairogdziedzera vēzis 12 %, siekalu dziedzeru vēzis 10 % un mīksto audu sarkoma 6 %

No 69 ar TKI iepriekš ārstētiem pacientiem I/II fāzē 17 % pacientu bija saņēmuši 2 iepriekšējas TKI terapijas, 52 % pacientu bija saņēmuši larotrektribu un 46 % entrektinibu, vecuma mediāna bija 56 gadi (diapazons: 18-81); 36 % un 7 % bija attiecīgi 65 gadus veci vai vecāki un 75 gadus veci vai vecāki. Pacienti bija sievietes (48 %); aziāti (30 %) vai baltās rases pārstāvji (58 %). Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (39 %) un 1 (61 %). Sākotnējā stāvoklī 91 % pacientu bija metastātiska slimība, un 23 % pacientu bija metastāzes CNS saskaņā ar BICR. Visbiežāk sastopamie audzēji bija NSŠPV 25 %, siekalu dziedzeru vēzis 17 %, mīksto audu sarkoma 15 % un vairogdziedzera vēzis 10 %.

ORR un DOR rādītājus novērtēja BICR un saskaņā ar RECIST v1.1. Intrakraniālo atbildes reakciju saskaņā ar modificēto RECIST v1.1 novērtēja BICR. Audzēju novērtējumi ar attēldiagnostikas izmeklējumiem tika veikti vismaz ik pēc 8 nedēļām. Primārās efektivitātes populācijas ietvēra 51 ar TKI inhibitoriem iepriekš neārstētu pacientu un 69 pacientus, kuri iepriekš bija saņēmuši vienu TKI inhibitoru. Efektivitātes rezultāti ar minimālo novērošanas laiku 8 mēneši ir apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Vispārējā efektivitāte pēc BICR novērtējuma pieaugušajiem ar *NTRK* gēna saplūšanas pozitīviem audzējiem

Efektivitātes parametri	Ar TKI iepriekš neārstēti pacienti (n = 51)	Ar TKI iepriekš ārstēti pacienti (n = 69)
Apstiprināts kopējais atbildes reakcijas rādītājs, % (95 % TI)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Pilnīga atbildes reakcija N (%)	8 (16)	2 (3)
Daļēja atbildes reakcija N (%)	22 (43)	31 (45)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna mēnešos (95 % TI)	NN (NN, NN)	9,8 (7,36; 12,98)
Diapazons (mēneši)	0,0+; 43,9+	1,8+; 26,5+
6 mēnešus ilga atbildes reakcija, % (95 % TI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
9 mēnešus ilga atbildes reakcija, % (95 % TI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
12 mēnešus ilga atbildes reakcija, % (95 % TI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

95 % TI pamatojas uz Kaplana-Meijera metodoloģiju, izmantojot Grīnvuda dispersijas novērtējumu.

DOR orientieri ir K-M aprēķini.

Minimālais novērošanas laiks bija 8 mēneši.

+ apzīmē atbildes reakcijas turpināšanos.

NN: nav novērtēts.

Laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 1,8 (diapazons: 1,6-7,3) mēneši ar TKI iepriekš neārstētiem pacientiem un 1,9 (diapazons: 1,7-3,7) mēneši ar TKI iepriekš ārstētiem pacientiem.

No 30 ar *NTRK* TKI iepriekš ārstētiem pacientiem ar šķīdinātāja frontes mutāciju sākotnējā stāvoklī ORR bija 53 % (95 % TI: 34,3, 71,7).

ORR un DOR rādītāji pēc audzēja veida pieaugušiem pacientiem ar *NTRK* gēna saplūšanas pozitīviem solīdiem audzējiem ir norādīti 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes rezultāti ar TKI iepriekš neārstētiem *NTRK* gēna saplūšanas pozitīviem solīdiem audzējiem

Audzēja veids	Pacienti (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95 % TI	Diapazons (mēneši)
NSŠPV	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Vairogdziedzera vēzis	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7+; 43,9+

Audzēja veids	Pacienti (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95 % TI	Diapazons (mēneši)
Siekalu dziedzeru vēzis	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Sarkoma, mīkstie audi	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Cits*	3	SS, SS, SS	NP	NP
Kolorektālais vēzis	2	CR, SS	NP	7,5+
Krūts vēzis	2	PS, PS	NP	NP
Glioblastoma	1	SS	NP	NP
Holangiokarcinoma	1	PS	NP	NP
Perifēro nervu apvalka audzējs	1	DR	NP	23,0+

* Ietver barības vada vēzi, prostatas vēzi un galvas un kakla vēzi.

PS: progresējoša slimība; DR: daļēja atbildes reakcija; SS: stabila slimība; NP: nav piemērojams.

+ apzīmē atbildes reakcijas turpināšanos.

8. tabula. Efektivitātes rezultāti ar TKI iepriekš ārstētiem *NTRK* gēna saplūšanas pozitīviem solidiem audzējiem

Audzēja veids	Pacienti (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95 % TI	Diapazons (mēneši)
NSŠPV	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Siekalu dziedzeru vēzis	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Sarkoma, mīkstie audi	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Vairogdziedzera vēzis	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Cits*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Kolorektālais vēzis	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastoma	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Neiroendokrīnais audzējs	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Aizkuņģa dziedzera vēzis	3	PS, PS, SS	NP	NP
Holangiokarcinoma	2	DR, PS	NP	1,8
Perifēro nervu apvalka audzējs	2	DR, DR	NP	5,5; 11,1
Krūts vēzis	1	DR	NP	15,6+

* Iekļauts žultspūšļa vēzis, dzemdes kakla vēzis, kuņģa un zarnu trakta stromas audzējs, mukoepidermoids un nezināmas lokalizācijas primārais vēzis.

PS: progresējoša slimība; DR: daļēja atbildes reakcija; SS: stabila slimība; NP: nav piemērojams.

+ apzīmē atbildes reakcijas turpināšanos.

NTRK gēna saplūšanas pozitīvu vēžu retās sastopamības dēļ tika pētīti pacienti ar vairākiem audzēju veidiem ar ierobežotu pacientu skaitu dažiem audzēju veidiem, izraisot nenoteiktību ORR novērtējumā katram audzēja veidam. ORR kopējā populācijā var neatspoguļot sagaidāmo atbildes reakciju konkrētam audzēja veidam.

AUGTYRO tika novērtēts I/II fāzes, atklātā, vienas grupas, daudzcentru, vairāku kohortu pētījumā CARE pediatrikajiem pacientiem ar lokāli progresējošiem vai metastātiskiem audzējiem ar *NTRK* izmaiņām. Efektivitāte tika novērtēta pacientiem, kuri saņēma AUGTYRO iekšķīgi vai nu 160 mg vienu reizi dienā vai 160 mg vienu reizi dienā 14 dienas, kam sekoja 160 mg divas reizes dienā vai pieaugušajiem līdzvērtīga deva līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Pacienti bija jābūt *Lansky* (< 16 gadus veciem) vai *Karnofsky* (≥ 16 gadus veciem) novērtējuma punktu skaitam vismaz 50 un izmērāmai slimībai atbilstoši RECIST v1.1 vai atbildes reakcijas novērtēšanai atbilstoši neiroonkoloģijas (*Response Assessment in Neuro-Oncology*; RANO)

kritērijiem. Pacienti ar primāru CNS audzēju vai metastāzēm CNS bija jābūt neiroloģiski stabiliem un vismaz 14 dienas pirms iekļaušanas pētījumā bija jāsaņem stabila vai samazināta steroīdu deva.

NTRK1-3 gēna saplūšanas identificēšana audzēju paraugos tika prospektīvi noteikta vietējās laboratorijās, izmantojot NGS, PQR vai FISH testus. Visiem ar lokālu FISH testu noteiktajiem *NTRK* gēna saplūšanas pozitīvajiem audzējiem ir nepieciešams retrospektīvs centrālās laboratorijas apstiprinājums, izmantojot analītiski validētu NGS testu.

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija ORR pēc BICR saskaņā ar RECIST v1.1 vai RANO, un sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija DOR un PFS pēc BICR saskaņā ar RECIST v1.1 vai RANO un OS. Audzēju novērtējumi ar attēldiagnostikas izmeklējumu tika veikti vismaz ik pēc 8 nedēļām.

Pētījumā CARE tika novērtēti trīspadsmit *NTRK* pozitīvi pediatriskie pacienti (vecuma diapazons: no 1 gada līdz 15 gadiem; 5 bija 12-17 gadus veci), kuriem sākotnējā stāvoklī bija izmērāma slimība atbilstoši BICR un veikta vismaz viena skenēšana pēc sākotnējā stāvokļa. No tiem 5 bija ar *NTRK* TKI iepriekš neārstēti (3 CNS audzēji un 2 solīdi audzēji) un 8 bija saņēmuši iepriekšēju *NTRK* TKI terapiju (3 CNS audzēji un 5 solīdi audzēji).

No 5 ar TKI neārstētiem pacientiem tika novērota 1 pilnīga atbildes reakcija un 2 daļējas atbildes reakcijas. No 8 ar TKI iepriekš ārstētiem pacientiem 2 bija daļējas atbildes reakcijas.

Reģistrācija „ar nosacījumiem”

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus AUGTYRO vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās *NTRK* gēna saplūšanas pozitīvu lokāli progresējošu vai metastātisku solīdu audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Repotrektiniba farmakokinētiskie (FK) rādītāji ir raksturoti pacientiem ar *NTRK* gēna saplūšanas pozitīviem solīdiem audzējiem, *ROSI* pozitīvu NSŠPV un veselām personām. Repotrektiniba maksimālās koncentrācijas (C_{max}) un zemlīknes laukuma laika gaitā līdz bezgalībai (AUC_{0-inf}) palielināšanās bija aptuveni proporcionāla devai (bet ne pilnībā lineāra) ar aprēķināto slīpni attiecīgi 0,78 un 0,70 vienas devas diapazonā no 40 mg līdz 240 mg. Līdzsvara koncentrācijas FK bija atkarīga no laika CYP3A4 autoindukcijas dēļ. Devu shēmas 160 mg divas reizes dienā līdzsvara stāvokļa vidējā koncentrācija (C_{avg}) ir līdzīga C_{avg} pēc vienas 160 mg devas ievadīšanas.

Repotrektiniba aprēķinātais līdzsvara koncentrācijas ģeometriskais vidējais rādītājs (CV%) C_{max} ir 572 ng/ml (38,3 %), C_{min} ir 158 ng/ml (57,7 %), un C_{avg} (AUC_{0-12h} dalīts ar devu intervālu) ir 347 ng/ml (42,3 %), lietojot 160 mg divas reizes dienā.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas pieaugošanas vienreizējas repotrektiniba devas diapazonā no 40 mg līdz 240 mg lietošanas repotrektinibs ātri uzsūcas, sasniedzot C_{max} aptuveni 2-3 stundu laikā pēc devas tukšā dūšā. Repotrektiniba ģeometriskā vidējā (CV%) absolūtā biopieejamība ir 45,7 % (19,6 %).

Maltīte ar augstu tauku saturu un kalorijām (916 kalorijas, 56 % tauku) palielināja repotrektiniba AUC_{0-inf} par 56 % un C_{max} par 149 % pēc vienas 160 mg iekšķīgas devas (lietota 40 mg kapsulu veidā). Citā pētījumā maltīte ar augstu tauku saturu un kalorijām palielināja AUC_{0-inf} par 42 % un C_{max}

par 110 % pēc vienas 160 mg iekšķīgas devas (lietota 160 mg kapsulu veidā). Līdzīga palielināšanās (AUC_{0-inf} par 36 % un C_{max} par 124 %) tika novērota pēc maltītes ar zemu tauku saturu un maz kalorijām.

Repotrektiniba maksimālā koncentrācija tika sasniegta aptuveni 4-6 stundas pēc vienreizējas iekšķīgas 40 mg – 160 mg devas lietošanas kopā ar uzturu (maltīte ar augstu tauku saturu).

Izkliede

Repotrektiniba saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām bija 95,4 % *in vitro*. Asins un plazmas attiecība bija 0,56 *in vitro*. Ģeometriskais vidējais (CV%) šķietamais izklijes tilpums (V_z/F) vēža pacientiem pēc vienas 160 mg iekšķīgas repotrektiniba devas bija 432 l (55,9 %).

Biotransformācija

Repotrektinibu galvenokārt metabolizē CYP3A4, veidojot hidroksilētus metabolītus, kam seko sekundāra glikuronizācija. Neviens metabolīts nepārsniedza 10 % no kopējās cirkulējošās ar zālēm saistītās radioaktivitātes.

Eliminācija

Repotrektiniba eliminācija ir atkarīga no laika CYP3A4 autoindukcijas dēļ.

Ģeometriskais vidējais (CV%) šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) bija 15,9 l/h (45,5 %) vēža pacientiem pēc vienas 160 mg iekšķīgas repotrektiniba devas lietošanas. Pamatojoties uz populācijas FK (popFK) analīzi, tika aprēķināts, ka vēža pacientiem vienas devas vidējais (SN) terminālais pusperiods ($t_{1/2}$) ir 68,6 (29,6) stundas, un līdzsvara stāvokļa terminālais $t_{1/2}$ tika aprēķināts kā 44,5 (20,8) stundas.

Pēc vienreizējas perorālas 160 mg [^{14}C] repotrektiniba devas 4,84 % (0,56 % neizmainītā veidā) radioaktivitātes tika atklāts urīnā un 88,8 % (50,6 % neizmainītā veidā) fēcēs.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Nieru darbības traucējumi

popFK analīzē viegli (eGFĀ CKD-EPI no 60 līdz 90 ml/min, n = 139) vai vidēji smagi (eGFĀ-CKD-EPI no 30 līdz 60 ml/min, n = 27) nieru darbības traucējumi neietekmēja repotrektiniba klīrensu. Repotrektinibs nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFĀ-CKD-EPI < 30 ml/min).

Aknu darbības traucējumi

popFK analīzē viegli aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīna līmenis > 1,0-1,5 reizes pārsniedz NAR vai ASAT > NAR, n = 59) neietekmēja repotrektiniba klīrensu. Repotrektiniba farmakokinētika nav noteikta pacientiem ar vidēji smagiem (kopējais bilirubīna līmenis > 1,5-3 reizes pārsniedz NAR) vai smagiem (kopējais bilirubīna līmenis > 3 reizes pārsniedz NAR) aknu darbības traucējumiem.

Vecuma, ķermeņa masas, rases un dzimuma ietekme

popFK analīzē neatklāja klīniski nozīmīgas repotrektiniba farmakokinētikas atšķirības pieaugušajiem atkarībā no dzimuma, vecuma (no 18 gadiem līdz 93 gadiem), ķermeņa masas (no 39,5 kg līdz 169 kg) vai rases (aziāti un baltās rases pārstāvji).

Pediatrikie pacienti

FK dati bija pieejami par 12 gadus veciem un vecākiem pediatrikiem pacientiem (n = 13, no 13 līdz 15 gadiem; no 46,4 līdz 76,7 kg). Pamatojoties uz popFK simulācijām, 12 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem ir līdzīga sistēmiskā iedarbība kā pieaugušajiem, lietojot pieaugušo devu 160 mg vienu reizi dienā 14 dienas, kam seko 160 mg divas reizes dienā.

In vitro pētījumi

CYP enzīmi: repotreklinibs inducē CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 un inhibē CYP3A4/5 (kuņģa un zarnu trakts), CYP2C8 un CYP2C9.

Citi metabolisma ceļi: repotreklinibs inhibē UGT1A1.

Transportētāju sistēmas: repotreklinibs inhibē P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 un MATE2-K. Repotreklinibs ir P-gp substrāts un potenciāls MATE2-K un BCRP substrāts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte

Repotrekliniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Genotoksicitāte

Repotreklinibs nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā.

Repotreklinibs ar aneigēnisku mehānismu izraisīja mikrokodoliņu veidošanos cilvēka limfoblastoīdās TK6 šūnās *in vitro* un žurku kaulu smadzenēs *in vivo* devās > 100 mg/kg nominālās devas. Iedarbība dzīvniekiem tādā līmenī, kurā netika novērota ietekme (NOEL, *no observed effect level*), attiecībā uz aneigenitāti bija aptuveni 3,4 reizes lielāka par iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu (pamatojoties uz AUC).

Reproduktīvā toksicitāte

Sākotnējā embriofetālās attīstības pētījumā ar grūsnām žurkām novēroja teratogēnu un embriofetālu ietekmi (augļa ārējās malformācijas ar nepareizi pagrieztām pakāļējām ekstremitātēm un samazinātu ķermeņa masu) un ietekmi uz mātīti (ādas krevels un nobrāzumi kakla un krūšu kurvja rajonā un palielināta ķermeņa masa), ja iedarbība bija mazāk par 2 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkam pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas.

Īpaši fertilitātes pētījumi ar repotreklinibu nav veikti. Vispārējās toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pērtiķiem netika novērota nekāda ietekme uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem, lietojot jebkuru pārbaudīto devu līmeni, kas pielīdzināms iedarbībai žurkām, proti, attiecīgi tēviņiem un mātītēm līdz 2 reizes un 2,6 reizes lielāks, un iedarbībai pērtiķiem, kas bija mazāka nekā cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi

Pēc repotrekliniba atkārtotu devu perorālas lietošanas katru dienu līdz 3 mēnešiem žurkām toksicitāte, ja iedarbības līmenis < 3 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, izpaudās kā ādas krevels/čūlas, CNS ietekme (t. i., ataksija, trīce), samazināti eritrocītu rādītāji un kaulu smadzeņu hipocelularitāte.

Pērtiķiem novērotā toksicitāte, ja iedarbības robežas bija zem klīniskās iedarbības, galvenokārt izpaudās kā vemšana, ūdeņainas fēces, minimāls subakūts/hronisks iekaisums un/vai minimāla līdz viegla gļotādas dziedzeru hiperplāzija resnajā zarnā un samazināti eritrocītu rādītāji. Ādas čūlas tika uzskatītas par sekundārām *NTRK* inhibīcijai, izraisot jutības zudumu un ķermeņa traumas.

Toksikoloģijas pētījumi juvenīlām žurkām

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos juvenīlām žurkām kopumā devas lietoja un novērtēja līdz 58 dienām (sākot no 12. postnatālās dienas līdz 70. postnatālai dienai). Ar CNS saistīta mirstība tika novērota no 13. līdz 15. postnatālai dienai (aptuveni līdzvērtīga zīdainim), ja iedarbības līmenis $\geq 1,5$ reizes pārsniedza iedarbību pusaudžiem. Kavējoša ietekme uz augšanu (samazināta ķermeņa masa, barības patēriņš un augšstilba kaula garums) tika novērota, ja iedarbības līmenis $\geq 0,1$ reizi pārsniedza iedarbību pusaudžiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas sastāvs

Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija laurilsulfāts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts (tikai 160 mg cietajām kapsulām)

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Briljantzilais (E133 – tikai 160 mg cietajām kapsulām)

Apdrukas tinte (40 mg cietā kapsula)

Šellaka (E904)
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

Apdrukas tinte (160 mg cietā kapsula)

Šellaka (E904)
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

AUGTYRO 40 mg cietās kapsulas

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar bērniem neatveramiem polipropilēna (PP) vāciņiem ar vienlaidu vītņi (CRCT, *child-resistant continuous thread*) (sastāv no 2 daļām).

Katra pudele satur 60 cietās kapsulas un ir iepakota kartona kastītē.
Katra pudele satur 120 cietās kapsulas un ir iepakota kartona kastītē.

Katra kastīte satur vienu pudeli.

AUGTYRO 160 mg cietās kapsulas

Caurspīdīgs PVH/polihlortrifluoretilēna blisteris ar alumīnija folijas pārklājumu.

Iepakojumi ar 20 vai 60 cietajām kapsulām (10 cietās kapsulas blisteriepakojumā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Augtyro 40 mg cietās kapsulas
EU/1/24/1883/001 (60 kapsulas)
EU/1/24/1883/002 (120 kapsulas)

Augtyro 160 mg cietās kapsulas
EU/1/24/1883/003 (20 kapsulas)
EU/1/24/1883/004 (60 kapsulas)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu no histoloģijas neatkarīgu repotrektnība efektivitāti, neskatoties uz rezistences mutācijām un repotrektnība IC atbildes reakcijas pieaugušajiem, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz galīgais CSR par notiekošo 1./2. fāzes pētījumu TRIDENT-1 (visām kohortām).	2029. gada 1. ceturksnis
Lai sīkāk izpētītu efektivitāti un ilgtermiņa drošumu pediatriiskajiem pacientiem ar solīdiem audzējiem ar <i>NTRK</i> gēna saplūšanas ekspresiju, RAĪ jāiesniedz galīgie drošuma un efektivitātes analīzes rezultāti notiekošajam 1./2. fāzes, atklātajam repotrektnība drošuma, panesamības, farmakokinētikas un pretaudzēju aktivitātes pētījumam bērniem un jauniem pieaugušajiem ar progresējošiem vai metastātiskiem ļaundabīgiem audzējiem ar <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> vai <i>NTRK1-3</i> izmaiņām (CARE).	2030. gada 4. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AUGTYRO 40 mg cietās kapsulas
repotrectinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 40 mg repotrectiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

60 cietās kapsulas
120 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

AUGTYRO 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AUGTYRO 40 mg cietās kapsulas
repotrectinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 40 mg repotrectiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

60 cietās kapsulas
120 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERU KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AUGTYRO 160 mg cietās kapsulas
repotrectinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 160 mg repotrectiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

20 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

AUGTYRO 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AUGTYRO 160 mg kapsulas
repotrectinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

AUGTYRO 40 mg cietās kapsulas AUGTYRO 160 mg cietās kapsulas *repotrectinibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir AUGTYRO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms AUGTYRO lietošanas
3. Kā lietot AUGTYRO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt AUGTYRO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir AUGTYRO un kādam nolūkam to lieto

Kas ir AUGTYRO

AUGTYRO ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu repotrectinibu.

Kādam nolūkam AUGTYRO lieto

AUGTYRO lieto, lai ārstētu:

- pieaugušos ar plaušu vēža veidu, ko sauc par „nesīkšūnu plaušu vēzi” (NSŠPV), ko izraisa izmaiņas *ROS1* gēnā, vai
- pieaugušos un bērnus no 12 gadu vecuma ar solīdiem audzējiem (vēzi) dažādās ķermeņa daļās, ko izraisa izmaiņas *NTRK* gēnā.

ROS1 pozitīvs nesīkšūnu plaušu vēzis

AUGTYRO lieto, ja:

- analīze liecina, ka Jūsu vēža šūnās ir izmaiņas gēnā, ko sauc par „*ROS1*” (skatīt turpmāk punktu „Kā AUGTYRO darbojas”), un
- Jūsu vēzis ir progresējis – piemēram, ir izplatījies uz citām organisma daļām (metastātisks).

NTRK gēna saplūšanas pozitīvs solīds vēzis

AUGTYRO lieto, ja:

- analīze liecina, ka Jūsu vēža šūnās ir izmaiņas gēnā, ko sauc par „NTRK”, un audzējs ir izplatījies skartajā orgānā vai citos ķermeņa orgānos, vai ķirurģiska audzēja izņemšana radītu smagas komplikācijas (skatīt turpmāk punktu „Kā AUGTYRO darbojas”), un
- Jūs iepriekš esat saņēmis ārstēšanu ar zālēm, ko sauc par NTRK inhibitoriem, vai
- Jūs iepriekš neesat saņēmis ārstēšanu ar zālēm, ko sauc par NTRK inhibitoriem un citi ārstēšanas veidi Jums nav piemēroti.

Kā AUGTYRO darbojas

AUGTYRO darbojas, bloķējot olbaltumvielu darbību, kas nedarbojas pareizi to veidojošo NTRK vai ROS1 gēnu izmaiņu dēļ. Šīs patoloģiskās olbaltumvielas var izraisīt vēža šūnu nekontrolējamu augšanu. Bloķējot patoloģiskās olbaltumvielas, AUGTYRO var palēnināt vai apturēt vēža šūnu augšanu un palīdzēt samazināt vēzi.

2. Kas Jums jāzina pirms AUGTYRO lietošanas

Nelietojiet AUGTYRO šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret repotrektinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja neesat pārliecināts, pirms AUGTYRO lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms AUGTYRO lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums nesen ir bijis reibonis, atmiņas zudums, apjukums, halucinācijas, garīgā stāvokļa izmaiņas, muskuļu koordinācijas zudums vai nekoordinēta vai nestabila gaita;
- Jums jebkad ir bijušas jebkādas citas problēmas ar plaušām. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir jauni simptomi vai pasliktinās esošie simptomi, tai skaitā elpas trūkums, klepus vai drudzis;
- Jums ir bijuši kaulu lūzumi vai stāvoklis, kas var paaugstināt kaulu lūzumu risku;
- Jums ir aknu darbības traucējumi.

Citas zāles un AUGTYRO

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- iegūtā imūndeficīta sindroma (AIDS)/cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijai – piemēram, rītonavīrs, sakvinavīrs, efavirenzis;
- sēnīšu infekcijām (pretsēnīšu līdzekļi) – piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols;
- krampju vai lēkmju pārtraukšanai (pretepilepsijas līdzekļi) – piemēram, karbamazepīns vai fenitoīns;
- tuberkulozei – piemēram, rifampicīns;
- depresijai – piemēram, bupropions, fluvoksamīns vai augu izcelsmes zāles, asinszāle (*Hypericum perforatum*);
- vēzim – piemēram, apalutamīds, everolīms;
- organisma imūnās sistēmas nomākšanai vai, lai neļautu organismam atgrūst transplantēto orgānu – piemēram, sirolīms, takrolīms, ciklosporīns, sulfasalazīns;
- iekaisušām locītavām vai locītavu autoimūnai slimībai (reimatoīdam artrītam) – metotreksāts
- spēcīgām sāpēm – piemēram, alfentanils, fentanils;
- augstam asinsspiedienam – piemēram, verapamils, nifedipīns, felodipīns, valsartāns;

- holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs – piemēram, lovastatīns, simvastatīns, rosuvastatīns;
- cukura līmeņa pazemināšanai asinīs – piemēram, repaglinīds, tolbutamīds, metformīns;
- gastroezofageālajam atvīlnim (grēmām) – piemēram, cisapīds, omeprazols;
- lai novērstu asins recekļu veidošanos – piemēram, varfarīns, dabigatrāna eteksilāts;
- sirds slimībām – piemēram, digoksīns, edoksabāns;
- alerģijām – piemēram, feksofenadīns;
- dzimstības kontrolei – ja lietojat hormonālos iekšķīgi lietojamās kontracepcijas līdzekļus, ir jāizmanto arī droša kontracepcijas barjermetode (skatīt „Grūtniecība un barošana ar krūti”).

AUGTYRO kopā ar uzturu un dzīveni

Ārstēšanas ar AUGTYRO laikā nedzeriet greipfrūtu sulu un neēdiet greipfrūtus vai Seviļas apelsīnus. Tas var palielināt zāļu daudzumu Jūsu asinīs līdz kaitīgam līmenim.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes un kontracepcija

Šo zāļu lietošanas laikā Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, jo tas var kaitēt bērnam. Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jāizmanto ļoti efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Nav zināms, vai AUGTYRO var samazināt kontracepcijas līdzekļu (tablešu vai implantētu hormonālo kontracepcijas līdzekļu) iedarbību. Ja lietojat hormonālos kontracepcijas līdzekļus, Jums papildus jāizmanto uzticama nehormonālā kontracepcijas metode, piemēram, barjermetode (piemēram, prezervatīvs), lai AUGTYRO lietošanas laikā un 2 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jums neiestātos grūtniecība.

Konsultējieties ar ārstu par pareizajām kontracepcijas metodēm Jums un Jūsu partnerim.

Vīrieši un kontracepcija

Jūsu partneri jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, kamēr lietojat šīs zāles, jo tās var kaitēt bērnam. Ja Jūsu partneri var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jums jālieto prezervatīvi.

Konsultējieties ar ārstu par pareizajām kontracepcijas metodēm Jums un Jūsu partneri.

Grūtniecība

- Nelietojiet AUGTYRO grūtniecības laikā. Tas ir tāpēc, ka zāles var kaitēt Jūsu bērnam.
- Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārsts Jums noorganizēs grūtniecības testa veikšanu pirms AUGTYRO terapijas uzsākšanas.
- Ja Jums iestājas grūtniecība zāļu lietošanas laikā vai 2 mēnešu laikā pēc pēdējās devas lietošanas, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai AUGTYRO var izdalīties mātes pienā un tādējādi kaitēt Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

AUGTYRO var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. AUGTYRO var izraisīt:

- reiboņa sajūtu;

- līdzsvara vai koordinācijas traucējumus;
- ģīboni (samaņas zaudēšanu);
- noguruma sajūtu;
- garīgā stāvokļa izmaiņas, apjukumu vai neesošu lietu redzēšanu (halucinācijas);
- neskaidru redzi.

Ja tā notiek, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu par to, vai Jūs drīkstat vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus.

AUGTYRO satur nātriju

AUGTYRO satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot AUGTYRO

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

Ieteicamā deva ir 160 mg vienu reizi dienā pirmās 14 dienas, pēc tam 160 mg divas reizes dienā, līdz ārsts norādīs citādi.

Atkarībā no tā, kāda būs Jūsu atbildes reakcija uz ārstēšanu, ārsts var ieteikt mazāku devu vai pat īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu. Mazākām devām var būt nepieciešams lietot 120 mg devu (trīs 40 mg kapsulas) vai 80 mg devu (divas 40 mg kapsulas).

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis(-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsi.

Kā lietot AUGTYRO

Lietojiēt AUGTYRO iekšķīgi – kopā ar uzturu vai bez tā. Norijiet katru kapsulu veselu. Neatveriet, nesasmalciniet, nekošļājiēt vai neizšķīdiniet kapsulas saturu.

Ja esat lietojis AUGTYRO vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis AUGTYRO vairāk, nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot AUGTYRO

Ja esat aizmirsis lietot devu vai pēc devas lietošanas bija vemšana, lietojiēt nākamo devu, kā norādīts. Nelietojiēt dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot AUGTYRO

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ir svarīgi lietot AUGTYRO katru dienu tik ilgi, cik ārsts Jums to nozīmējis. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsi.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pēc AUGTYRO lietošanas novērojat kaut ko no tālāk minētā:

- Jums ir reibonis, apjukums, garastāvokļa izmaiņas, halucinācijas (redzat neesošas lietas) vai atmiņas traucējumi (kognitīvie traucējumi), vai zaudējat muskuļu koordināciju, staigājat nekoordinēti vai nestabili (ataksija);

- Jums ir elpas trūkums (aizdusa), klepus, drudzis (pireksija) vai traucējumi, kas izraisa plaušu rētošanos;
- pamanāt jebkādas locītavu sāpes, kaulu sāpes, deformācijas vai izmaiņas Jūsu spējā kustēties, jo tas var liecināt par lūzumiem.

Ārsts var samazināt devu, uz īsu laiku pārtraukt ārstēšanu vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu.

Citas nevēlamās blakusparādības ir šādas.

Pieaugušie

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcija;
- veselīgu sarkano asins šūnu, kas transportē skābekli organismā, samazināšanās (anēmija);
- reibonis;
- muskuļu koordinācijas zudums, nestabilitāte staigājot (ataksija);
- būtiskas izmaiņas domāšanas modeļos (kognitīvie traucējumi);
- tādas sajūtas kā nejutīgums un tirpšana (parestēzija);
- perifēro nervu (nervu, kas atrodas ārpus galvas un muguras smadzenēm) iekaisums (pietūkums un apsārtums) vai deģenerācija, kas izraisa nejutīgumu, tirpšanu, dedzināšanu (perifēra sensorā neiropatija);
- miega traucējumi;
- galvassāpes;
- garšas izmaiņas (disgeizija);
- gaismas uzplaisnījumu redzēšana, neskaidra redze, jutība pret gaismu, acs apduļķojumi vai redzes dubultošanās (redzes traucējumi);
- elpas trūkums;
- klepus;
- vēlme vemt (slikta dūša);
- vemšana;
- aizcietējums;
- caureja;
- muskuļu vājums;
- sāpes kājās un/vai rokās;
- locītavu sāpes (artralģija);
- muskuļu sāpes (mialģija);
- muguras sāpes;
- drudzis;
- noguruma sajūta (nogurums);
- samazināta ēstgriba;
- potīšu, pēdu un roku pietūkums;
- paaugstināts muskuļu enzīma (kreatīnkināzes) līmenis asinīs;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- paaugstināts aknu enzīmu aspartātaminotransferāzes vai alanīnaminotransferāzes līmenis.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts enzīmu (urīnskābes) līmenis asinīs (hiperurikēmija);
- iekaisums un traucējumi, kas izraisa plaušu rētošanos;
- šķidrums ap plaušām (izsvīdums pleirā);
- sāpes vēderā;
- kaulu lūzumi;
- paaugstināts aknu enzīmu gamma glutamiltransferāzes vai sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs;
- samazināts balto asins šūnu – limfocītu – skaits;
- samazināts balto asins šūnu līmenis;

- samazināts balto asins šūnu – neitrofilo leukocītu – skaits;
- kritiens.

18 gadus veci vai jaunāki pacienti

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- veselīgu sarkano asins šūnu, kas transportē skābekli organismā, samazināšanās (anēmija);
- palielināta ēstgriba;
- augsts kālija līmenis asinīs;
- paaugstināts enzīmu (urīnskābes) līmenis asinīs (hiperurikēmija);
- reibonis;
- muskuļu koordinācijas zudums, nestabilitāte staigājot (ataksija);
- būtiskas izmaiņas domāšanas modeļos (kognitīvie traucējumi);
- tādas sajūtas kā nejutīgums un tirpšana (parestēzija);
- miega traucējumi;
- galvassāpes;
- garšas izmaiņas (disgeizija);
- gaismas uzplaiksnījumu redzēšana, neskaidra redze, jutība pret gaismu, acs apduļķojumi vai redzes dubultošanās (redzes traucējumi);
- elpas trūkums;
- klepus;
- vēlme vemt (slikta dūša);
- vemšana;
- aizcietējums;
- caureja;
- sāpes vēderā;
- kaulu lūzumi;
- locītavu sāpes (artralģija);
- drudzis;
- noguruma sajūta (nogurums);
- paaugstināts muskuļu enzīma (kreatīnkināzes) līmenis asinīs;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- samazināts balto asins šūnu – limfocītu – skaits;
- samazināts balto asins šūnu veida skaits;
- samazināts balto asins šūnu – neitrofilo leukocītu – skaits;
- paaugstināts aknu enzīmu aspartātaminotransferāzes vai sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcija;
- perifēro nervu (nervu, kas atrodas ārpus galvas un muguras smadzenēm) iekaisums (pietūkums un apsārtums) vai deģenerācija, kas izraisa nejutīgumu, tirpšanu, dedzināšanu (perifēra sensorā neiropātija);
- šķidrums ap plaušām (izsvīdums pleirā);
- tādas sajūtas kā lūpu, mēles vai visas mutes nejutīgums un tirpšana (mutes parestēzija), muskuļu sāpes (mialģija);
- muskuļu vājums;
- kritiens.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt AUGTYRO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, pudeles vai blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko AUGTYRO satur

Aktīvā viela ir repotreklinibis.

AUGTYRO 40 mg: katra kapsula satur 40 mg repotrekliniba.

AUGTYRO 160 mg: katra kapsula satur 160 mg repotrekliniba.

Citas sastāvdaļas ir:

- *Kapsulas sastāvs:* mikrokristāliskā celuloze, nātrija laurilsulfāts, kroscarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds un magnija stearāts (tikai 160 mg cietajām kapsulām) (skatīt 2. punktu).
- *Kapsulas apvalks:* želatīns, titāna dioksīds (E171), briljantzilais (E133 – tikai 160 mg cietās kapsulas).
- Apdrukātas tinte (40 mg cietās kapsulas): šellaka (E904) un indigokarmīna alumīnija laka (E132).
- Apdrukātas tinte (160 mg cietās kapsulas): šellaka un titāna dioksīds.

AUGTYRO ārējais izskats un iepakojums

AUGTYRO 40 mg cietās kapsulas (kapsulas) ir necaurspīdīgas, baltas ar zilā krāsā uzdrukātu uzrakstu „REP 40”.

AUGTYRO 160 mg cietās kapsulas (kapsulas) ir necaurspīdīgas, zilas ar baltā krāsā uzdrukātu uzrakstu „REP 160”.

AUGTYRO 40 mg ir pieejams kartona kastītē, kurā ir viena pudele ar 60 vai 120 cietajām kapsulām. AUGTYRO 160 mg ir iepakots blisteros, kas satur 10 cietās kapsulas. Katrs iepakojums satur 20 vai 60 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR NOSACĪJUMIEM

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.