

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AUGTYRO 40 mg kapsułki twarde
AUGTYRO 160 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

AUGTYRO 40 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg repotrektynibu (*Repotrectinibum*).

AUGTYRO 160 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 160 mg repotrektynibu (*Repotrectinibum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)

AUGTYRO 40 mg kapsułki twarde

Rozmiar 0 (długość 21,7 mm), kapsułka żelatynowa twarda z białym, nieprzezroczystym korpusem i wieczkiem oraz napisem „REP 40” nadrukowanym niebieskim tuszem na wieczku.

AUGTYRO 160 mg kapsułki twarde

Rozmiar 0 (długość 21,7 mm), kapsułka żelatynowa twarda z niebieskim, nieprzezroczystym korpusem i wieczkiem oraz napisem „REP 160” nadrukowanym białym tuszem na wieczku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AUGTYRO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z *ROS1*-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

AUGTYRO w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanymi guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu *NTRK* i

- którzy otrzymywali wcześniej inhibitor *NTRK* lub
- nie otrzymywali wcześniej inhibitora *NTRK*, a opcje leczenia, które nie są ukierunkowane na *NTRK*, zapewniają ograniczone korzyści kliniczne lub zostały wyczerpane (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym AUGTYRO powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Ocena ROS1

Kwalifikację pacjentów do leczenia repotrektynibem na podstawie statusu *ROS1*-dodatniego NDRP należy ocenić za pomocą testu IVD z oznakowaniem CE przewidzianego do tego zastosowania. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy użyć innego zwalidowanego testu (patrz punkty 4.1 i 5.1).

Ocena NTRK

Kwalifikację pacjentów do leczenia repotrektynibem na podstawie statusu *NTRK*-dodatniego w guzach litych należy ocenić za pomocą testu IVD z oznakowaniem CE przewidzianego do tego zastosowania. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy użyć innego zwalidowanego testu (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

ROS1-dodatni niedrobnokomórkowy rak płuca

Zalecana dawka u dorosłych wynosi 160 mg repotrektynibu raz na dobę przez 14 dni, a następnie 160 mg repotrektynibu dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Guzy lite z fuzją genu NTRK

Zalecana dawka u dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 160 mg repotrektynibu raz na dobę przez 14 dni, a następnie 160 mg repotrektynibu dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki lub wystąpienia u pacjenta wymiotów w dowolnym momencie po przyjęciu dawki, należy wznowić podawanie kolejnych dawek zgodnie z zaleceniami. Nie należy przyjmować dwóch dawek jednocześnie.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 1.:

Tabela 1.: Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Dawka przepisana	Zmniejszenie dawki	
	Pierwsze wystąpienie	Drugie wystąpienie
160 mg raz na dobę	120 mg raz na dobę	80 mg raz na dobę
160 mg dwa razy na dobę	120 mg dwa razy na dobę	80 mg dwa razy na dobę

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku określonych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2. (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 2.: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku określonych działań niepożądanych

Działania niepożądane	Stopień nasilenia*	Modyfikacja dawkowania
Działanie na ośrodkowy układ nerwowy	Nietolerowalne Stopień 2.	- Wstrzymać leczenie do momentu osiągnięcia stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1, lub stanu wyjściowego. - Wznović leczenie w tej samej lub zmniejszonej dawce, zgodnie z zaleceniami klinicznymi.
	Stopień 3.	- Wstrzymać leczenie do momentu osiągnięcia stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1, lub stanu wyjściowego. - Wznović leczenie w zmniejszonej dawce.
	Stopień 4.	Trwale odstawić leczenie.
Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD) / stan zapalny płuc	Dowolny stopień	- Wstrzymać leczenie w przypadku podejrzenia ILD / stanu zapalnego płuc. - Trwale odstawić leczenie w przypadku potwierdzenia ILD / stanu zapalnego płuc.
Inne działania niepożądane o znaczeniu klinicznym	Nietolerowalne Stopień 2.	- Wstrzymać leczenie do momentu osiągnięcia stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1, lub stanu wyjściowego. - Wznović leczenie w tej samej lub zmniejszonej dawce, jeśli objawy ustąpią w ciągu 4 tygodni.
	Stopień 3. lub 4.	- Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1. lub stanu wyjściowego. - Wznović leczenie w tej samej lub zmniejszonej dawce, jeśli objawy ustąpią w ciągu 4 tygodni. - Trwale odstawić leczenie, jeśli działania niepożądane nie ustąpią w ciągu 4 tygodni. - Trwale odstawić leczenie w przypadku nawracających zdarzeń stopnia 4.

* Oceniany według klasyfikacji NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego AUGTYRO nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,0$ do $1,5$ razy GGN lub aktywność AspAT $> GGN$). Nie badano produktu leczniczego AUGTYRO u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ do 3 razy GGN) lub ciężkimi (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 razy GGN) zaburzeniami czynności wątroby i nie należy stosować produktu leczniczego AUGTYRO u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego AUGTYRO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z ROSI-dodatnim NDRP.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego AUGTYRO u dzieci w wieku poniżej 12 lat z *NTRK*-dodatnimi guzami litymi. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy AUGTYRO jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości o tej samej porze każdego dnia. Kapsulek nie wolno otwierać, kruszyć, żuć, a zawartości kapsułki nie wolno rozpuszczać.

Produkt leczniczy AUGTYRO można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2), ale nie należy go przyjmować z grejpfrutem, sokiem grejpfrutowym lub pomarańczami sewilskimi (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność w różnych typach nowotworów

Korzyści ze stosowania produktu leczniczego AUGTYRO ustalono w badaniach jednoramiennych obejmujących dorosłych pacjentów (N = 88), których guzy wykazują fuzję genu *NTRK*. Korzystne działanie produktu leczniczego AUGTYRO wykazano na podstawie ogólnego odsetka odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi w ograniczonej liczbie typów nowotworów. Działanie produktu leczniczego może się różnić ilościowo w zależności od typu nowotworu, jak również od współistniejących zmian genomowych (patrz punkt 5.1).

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy AUGTYRO zgłaszano szerokie spektrum działań niepożądanych ze strony OUN, w tym zawroty głowy, ataksję i zaburzenia poznawcze (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów o tych zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego AUGTYRO, ponieważ mogą one wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli występują u nich działania niepożądane ze strony OUN (patrz punkt 4.7). Należy wstrzymać, a następnie wznowić leczenie produktem leczniczym AUGTYRO w tej samej lub zmniejszonej dawce po uzyskaniu poprawy lub trwale odstawić leczenie w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / stan zapalny płuc

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania objawów ILD / stanu zapalnego płuc, które mogą obejmować zadyszkę, kaszel, świszczący oddech, ból lub ucisk w klatce piersiowej oraz krwioplucie. Należy monitorować pacjentów, czy nie występują u nich nowe lub nasilające się objawy płucne wskazujące na ILD / stan zapalny płuc. Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego AUGTYRO u pacjentów z podejrzeniem ILD / stanu zapalnego płuc i trwale odstawić leczenie, jeśli ILD / stan zapalny płuc zostanie potwierdzone (patrz punkt 4.2).

Złamania kości

W badaniach klinicznych u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym AUGTYRO zgłaszano złamania kości. U dorosłych oraz dzieci i młodzieży niektóre złamania

wystąpiły w wyniku upadku lub innego urazu dotkniętego obszaru. U niektórych pacjentów zgłaszano nieprawidłowości w badaniach radiologicznych mogące wskazywać na zajęcie nowotworem. Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży większość złamań dotyczyła kończyn dolnych (np. kości strzałkowej, piszczelowej lub kości stopy). Należy niezwłocznie poddać ocenie pacjentów z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi (np. ból, zmiany ruchomości, deformacje) złamań.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych produktem leczniczym AUGTYRO zgłaszano hepatotoksyczność polekową (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czynność wątroby, w tym aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny zgodnie ze stanem klinicznym.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano produktu leczniczego AUGTYRO u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy stosować produktu leczniczego AUGTYRO u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ze względu na potencjalne ryzyko nadmiernej ekspozycji i zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Produkt leczniczy AUGTYRO może powodować uszkodzenie płodu w przypadku, gdy jest podawany kobiecie w ciąży (patrz punkt 5.3).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym AUGTYRO, u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy pod nadzorem medycznym. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym AUGTYRO i przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Produkt leczniczy AUGTYRO może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających ogólnoustrojowo, w tym doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Pacjenci, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować prezerwatywy w trakcie leczenia produktem leczniczym AUGTYRO i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Dzieci i młodzież

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego AUGTYRO u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszej nie są dostępne.

Interakcje z lekami

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego AUGTYRO z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A/P-gp zwiększa stężenie repotrektynibu w osoczu (patrz punkt 4.5), co może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego AUGTYRO z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A/P-gp.

W trakcie leczenia produktem leczniczym AUGTYRO należy unikać spożywania grejpfrutów i produktów wytwarzanych z grejpfrutów.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego AUGTYRO z silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A/P-gp, gdyż zmniejsza to stężenie repotrektynibu (patrz punkt 4.5), co może zmniejszać skuteczność produktu leczniczego AUGTYRO.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy AUGTYRO zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie danych *in vitro* repotrekty nib jest substratem dla CYP3A4 i P-gp.

Wpływ innych leków na repotrekty nib

Wpływ inhibitorów CYP3A4 i inhibitorów P-gp na repotrekty nib

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek doustnych itrakonazolu (silnego inhibitora CYP3A4 i P-gp) z pojedynczą dawką 80 mg repotrekty nibu zwiększało AUC_{0-inf} repotrekty nibu 5,9-krotnie i C_{max} 1,7-krotnie. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego AUGTYRO z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 lub P-gp (w tym między innymi z rytonawirem, sakwinawirem, ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem, pozakonazolem, werapamilem, nifedypiną, felodypiną, fluwoksaminą, grejpfrutem lub pomarańczami sewilskimi), gdyż zwiększa to stężenie repotrekty nibu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Wpływ induktorów CYP3A4 i P-gp na repotrekty nib

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek doustnych ryfampicyny (silnego induktora CYP3A4 i P-gp) z pojedynczą dawką 160 mg repotrekty nibu zmniejszało AUC_{0-inf} repotrekty nibu o 92% i C_{max} o 79%. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego AUGTYRO z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 lub P-gp (w tym między innymi z karbamazepiną, fenytoiną, ryfampiciną, zielem dziurawca zwyczajnego – *Hypericum perforatum*, apalutamidem, rytonawirem), gdyż zmniejsza to stężenie repotrekty nibu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Wpływ repotrekty nibu na inne leki

Wpływ repotrekty nibu na substraty CYP3A4

Repotrekty nib jest umiarkowanym induktorem CYP3A4. Jednoczesne podawanie repotrekty nibu w dawce 160 mg raz na dobę przez 14 dni, a następnie dwa razy na dobę przez 7 dni zmniejszało AUC_{0-inf} o 69% i C_{max} o 48% pojedynczej dawki midazolamu (substratu CYP3A4) podawanego doustnie. Ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania z repotrekty nibem substratów CYP3A4 (w tym między innymi cyzaprydu, cyklosporyny, fentanylu, takrolimusu, alfentanylu, syrolimusu, ewerolimusu, lowastatyny i symwastatyny).

Wpływ repotrekty nibu na substraty CYP2B6

Badania *in vitro* wskazują, że repotrekty nib jest induktorem CYP2B6. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego AUGTYRO z wrażliwymi substratami CYP2B6 (w tym między innymi z bupropionem, efawirenzem) może zmniejszać ekspozycję na te leki.

Wpływ repotrekty nibu na substraty enzymów regulowanych przez PXR

Badania *in vitro* wskazują, że repotrekty nib może indukować enzymy regulowane przez receptor pregnanu X (ang. pregnane X receptor, PXR), w tym CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i UGT. Dane *in vitro* wskazują również, że repotrekty nib hamuje CYP2C8, CYP2C9 i UGT1A1. Efekt netto indukcji i hamowania *in vivo* ani jego znaczenie kliniczne nie są znane. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego AUGTYRO z substratami CYP2C8, CYP2C9 lub CYP2C19 (w tym między innymi z repaglinidem, warfaryną, tolbutamidem lub omeprazolem) może zmienić ekspozycję na te leki.

Wpływ repotrekty nibu na inne substraty transporterów

Dane *in vitro* wskazują, że repotrekty nib hamuje P-gp, białko oporności raka piersi (ang. breast cancer resistant protein, BCRP), polipeptyd transportujący aniony organiczne (ang. organic anion-transporting polypeptide, OATP1B1), białko ekstruzyjne wielu leków i toksyn (ang. multidrug and toxin extrusion protein, MATE1) i MATE2-K. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego

AUGTYRO z wrażliwymi substratami P-gp (w tym między innymi z eteksylanem dabigatranem, digoksyną, edoksabanem lub feksofenadyną), BCRP (w tym między innymi z metotreksatem, rozuwastatyną, sulfasalazyną), OATP1B1 (w tym między innymi z walsartanem, statynami), MATE1 lub MATE2-K (w tym między innymi z metforminą) może zwiększać ekspozycję na te leki. Znaczenie kliniczne nie jest znane.

Doustne środki antykoncepcyjne

Repotrektylib jest umiarkowanym induktorem CYP3A4, który może zmniejszać ekspozycję na progestagen lub estrogen w stopniu mogącym zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających ogólnoustrojowo, w tym doustnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego kobietom stosującym ogólnoustrojowo działające hormonalne środki antykoncepcyjne zaleca się stosowanie metody barierowej (patrz punkt 4.6).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym AUGTYRO, u pacjentek w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy pod nadzorem medycznym.

Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym AUGTYRO i przez co najmniej 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Produkt leczniczy AUGTYRO może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających ogólnoustrojowo, w tym doustnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku stosowania antykoncepcji hormonalnej kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie dodatkowej, barierowej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować prezerwatywy w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego AUGTYRO.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego AUGTYRO u kobiet w ciąży. Na podstawie badań na zwierzętach i mechanizmu działania repotrektylib może powodować uszkodzenie płodu, gdy jest podawany kobietom w ciąży. Nie należy stosować produktu leczniczego AUGTYRO, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia produktem AUGTYRO. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy repotrektylib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią dziecka. Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym AUGTYRO i przez 10 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu repotrektylibu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ repotrektylibu na płodność mężczyzn i kobiet nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

AUGTYRO wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o potencjalnym działaniu produktu leczniczego AUGTYRO

na OUN i o zaburzeniach widzenia, ponieważ mogą one wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli występują u nich działania niepożądane ze strony OUN i zaburzenia widzenia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dorosłych były: zawroty głowy (65%), zaburzenia smaku (57%), zaparcie (39%), parestezja (39%), niedokrwistość (38%) i duszność (31%). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc (6,2%), duszność (3,5%), wysięk opłucnowy (3,0%), gorączka (1,2%), osłabienie mięśni (1,1%), niedokrwistość (1,1%) i stan zapalny płuc (1,1%). Działania niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u 43% pacjentów, a najczęściej zgłaszano niedokrwistość (8,8%), duszność (6,7%), zapalenie płuc (5,7%), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (3,4%), zwiększenie masy ciała (3,2%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (2,7%), wysięk opłucnowy (2,3%) i zmniejszenie liczby neutrofili (2,1%). U 6,2% pacjentów trwale odstawiono leczenie z powodu działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabelach 3. i 4. podsumowano działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym AUGTYRO odpowiednio w badaniu TRIDENT-1 u dorosłych ($n = 565$) i w badaniu CARE ($n = 38$) obejmującym dzieci i młodzież. Działania te przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

O ile nie zaznaczono inaczej, częstości występowania działań niepożądanych są oparte na częstościach zdarzeń niepożądanych związanych ze wszystkimi przyczynami, zidentyfikowanych u pacjentów narażonych na produkt leczniczy AUGTYRO, z medianą czasu trwania badania klinicznego wynoszącą 7,6 miesiąca. Informacje na temat głównego badania klinicznego znajdują się w punkcie 5.1.

Tabela 3.: Działania niepożądane występujące u dorosłych pacjentów leczonych produktem leczniczym AUGTYRO

		% wszystkie stopnie	% $\geq$ stopnia 3.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	zapalenie płuc	10,3	5,7
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość	38,1	8,8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Często	hiperurykemia ^a	5,0	0,7

		% wszystkie stopnie	% ≥ stopnia 3.
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	zawroty głowy ^b	65,5	3,2
	ataksja ^c	29,0	0,5
	zaburzenia poznawcze ^d	22,3	1,2
	parestezja ^e ,	39,1	0,7
	obwodowa neuropatia czuciowa ^f	20,2	1,1
	zaburzenia snu ^g	17,3	0,2
	ból głowy	20,0	0,4
	zaburzenia smaku ^h	56,5	0
Zaburzenia oka			
Bardzo często	zaburzenia widzenia ⁱ	14,2	0,5
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	duszność	31,3	6,7
	kaszel	18,9	0,2
Często	stan zapalny płuc ^j	3,2	0,9
	wysięk opłucnowy	7,1	2,3
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	nudności	20,7	1,2
	wymioty	14,5	1,1
	zaparcie	39,3	0,2
	biegunka	15,0	0,9
Często	ból brzucha	7,3	0,5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	osłabienie mięśni	21,6	1,9
	ból kończyn	11,9	0,4
	ból stawów	15,2	0,4
	ból mięśni	12,2	0,5
	ból pleców	10,1	0,5
Często	złamania kości ^k	3,5	0,5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	gorączka	12,7	0,7
	zmęczenie	24,8	1,2
	zmniejszony apetyt	11,3	0,4
	obrzęk obwodowy	11,7	0

		% wszystkie stopnie	% ≥ stopnia 3.
Badania diagnostyczne			
Bardzo często	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	17,5	3,4
	zwiększenie masy ciała	14,7	3,2
	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	22,1	1,9
	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	20,9	2,7
Często	zmniejszenie liczby limfocytów	4,6	1,6
	zmniejszenie liczby białych krwinek	9,0	0,9
	zmniejszenie liczby neutrofilów	8,0	2,1
	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	6,7	1,2
	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	8,3	1,1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Często	upadek	4,6	0,5

^a Hiperurykemia (hiperurykemia, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi)

^b Zawroty głowy (zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ortostatyczne zawroty głowy, wysiłkowe zawroty głowy, pozycyjne zawroty głowy układowe)

^c Ataksja (ataksja, zaburzenia chodu, zaburzenia równowagi, ataksja mózdkowa, nieprawidłowa koordynacja, oczopląs)

^d Zaburzenia poznawcze (upośledzenie pamięci, zaburzenia uwagi, zaburzenia poznawcze, stan splątania, majaczenie, amnezja, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, afazja, zmieniony stan świadomości, obniżony poziom świadomości, bradyfrenia, urojenia, dysgrafia, omamy, niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia psychiczne, zmiany stanu psychicznego, dekompensacja neurologiczna)

^e Parestezja (parestezja, niedoczulica, zaburzenia czucia, uczucie pieczenia, znieczulenie, mrowienie)

^f Obwodowa neuropatia czuciowa (nerwoból, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, polineuropatia)

^g Zaburzenia snu (senność, bezsenność, hypersomnia, zespół bezdechu sennego, zaburzenia snu, nietypowe sny, narkolepsja, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, chrapanie)

^h Zaburzenia smaku (zaburzenia smaku, brak smaku, zaburzenia czucia, allodynia, zmniejszone odczuwanie smaku, utrata czucia)

ⁱ Zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, osłabione widzenie, suchość oka, fotofobia, ubytek w polu widzenia, zapalenie spojówek, podwójne widzenie, ból oka, obrzęk okołoczołowy, astenopia, zaćma, krwawk w oku, reakcja nadwrażliwości na światło, zmniejszona ostrość widzenia, męty ciała szklстого, kurcz powieki, jądrowa zaćma, ślepotę barw, zakażenie oka, obrzęk oka, opuchlizna oka, zaburzenie powieki, uraz powieki, świąd powiek, jaskra, zapalenie tęczęwki i ciała rzęskowego, krótkowzroczność, ślepotę nocną, półpasiec oczny, obrzęk oczodołowy)

^j Stan zapalny płuc (stan zapalny płuc, śródmiąższowa choroba płuc)

^k Złamania kości (złamanie kości stopy, złamanie żebra, złamanie patologiczne, złamanie panewki stawu biodrowego, złamanie kostki, złamanie kości udowej, złamanie kości strzałkowej, kompresyjne złamanie kręgosłupa, złamanie mostka, złamanie kończyny górnej)

Tabela 4.: Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży w wieku ≤ 18 lat leczonych produktem leczniczym AUGTYRO w badaniu CARE*

		% wszystkie stopnie	% ≥ stopnia 3.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Często	zapalenie płuc	5,3	2,6
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość	50,0	15,8

		% wszystkie stopnie	% ≥ stopnia 3.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	zwiększony apetyt	13,2	0
	hiperkaliemia	10,5	0
	hiperurykemia ^a	15,8	0
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	zawroty głowy	21,1	0
	ataksja ^b	15,8	0
	zaburzenia poznawcze ^c	10,5	0
	parestezja	13,2	0
	zaburzenia snu ^d	18,4	2,6
	ból głowy	31,6	0
	zaburzenia smaku ^e	26,3	0
Często	obwodowa neuropatia czuciowa ^f	5,3	0
Zaburzenia oka			
Bardzo często	zaburzenia widzenia ^g	10,5	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	duszność	15,8	2,6
	kaszel	26,3	0
Często	wysięk opłucnowy	5,3	2,6
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	nudności	28,9	0
	wymioty	21,1	0
	zaparcie	39,5	2,6
	biegunka	18,4	5,3
	ból brzucha	15,8	2,6
Często	parestezja w jamie ustnej	7,9	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	złamania kości ^h	18,4	5,3
	ból stawów	10,5	0
Często	ból mięśni	7,9	0
	osłabienie mięśni	7,9	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	gorączka	26,3	0
	zmęczenie	36,8	2,6
Badania diagnostyczne			
Bardzo często	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	15,8	0
	zwiększenie masy ciała	26,3	15,8
	zmniejszenie liczby limfocytów	18,4	0
	zmniejszenie liczby białych krwinek	23,7	0
	zmniejszenie liczby neutrofilów	21,1	2,6
	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	23,7	2,6
	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	13,2	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Często	upadek	7,9	0

^a Hiperurykemia (hiperurykemia, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi)

^b Ataksja (zaburzenia chodu, ataksja)

^c Zaburzenia poznawcze (afazja, stan splątania, upośledzenie pamięci, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, obniżony poziom świadomości)

^d Zaburzenia snu (senność, bezsenność, zespół obturacyjnego bezdechu sennego)

^e Zaburzenia smaku (zaburzenia smaku, allodynia)

^f Obwodowa neuropatia czuciowa (obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa)

^g Zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, ból oka, niedowidzenie połowiczne jednoimienne, światłowstręt, osłabione widzenie)

^h Złamania kości (złamanie kostki, złamanie kości stopy, złamanie przeciążeniowe, złamanie kości strzałkowej, złamanie, złamanie kości piszczelowej)

* Częstość występowania obejmują dane od dwóch dorosłych pacjentów

Opis wybranych działań niepożądanych

Zawroty głowy

Spośród 565 dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego AUGTYRO w badaniu TRIDENT-1, zawroty głowy (w tym zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ortostatyczne zawroty głowy, wysiłkowe zawroty głowy i pozycyjne zawroty głowy układowe) zgłaszano u 65,5% (370/565) pacjentów; zawroty głowy stopnia 3. zgłaszano u 3,2% (18/565) pacjentów.

Mediana czasu do wystąpienia zawrotów głowy wynosiła 7 dni (zakres: od 1 dnia do 2,1 roku). Objawy ustąpiły u 187 pacjentów (50,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 40,0 tygodni (zakres: od 0,1 tygodnia do 323,6+ tygodnia). Zmniejszenie dawki było konieczne u 11,5% (65/565) pacjentów, a u 10,3% (58/565) pacjentów było konieczne przerwanie podawania dawki produktu leczniczego AUGTYRO z powodu zawrotów głowy.

Ataksja

Ataksję (w tym ataksję, zaburzenia chodu, zaburzenia równowagi, ataksję mózdzkową i nieprawidłową koordynację) zgłaszano u 29,0% (164/565) pacjentów; ataksję stopnia 3. zgłaszano u 0,5% (3/565) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia ataksji wynosiła 17 dni (zakres: od 1 dnia do 3,1 roku). Objawy ustąpiły u 85 pacjentów (51,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 28,4 tygodnia (zakres: od 0,4+ tygodnia do 257,6+ tygodnia). Zmniejszenie dawki było konieczne u 7,6% (43/565) pacjentów, u 5,0% (28/565) pacjentów było konieczne przerwanie podawania dawki, a u 0,2% (1/565) pacjentów zaprzestano leczenia produktem leczniczym AUGTYRO z powodu ataksji.

Zaburzenia poznawcze

Zaburzenia poznawcze zgłaszano u 22,3% (126/565) pacjentów. Zaburzenia poznawcze obejmowały upośledzenie pamięci (12,2%), zaburzenia uwagi (10,3%), zaburzenia poznawcze (6,2%), stan splątania (2,1%), majaczenie (1,2%), amnezję (0,9%), zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, afazję (po 0,7%), obniżony poziom świadomości (0,5%), zmieniony stan świadomości, dekompensację neurologiczną (po 0,4%), bradyfrenię, urojenia, dysgrafię, omamy, niepełnosprawność intelektualną, zaburzenia psychiczne i zmianę stanu psychicznego (po 0,2%); zaburzenia poznawcze stopnia 3. zgłaszano u 1,2% (7/565) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń poznawczych wynosiła 37 dni (zakres: od 1 dnia do 2,1 roku). Objawy ustąpiły u 56 pacjentów (44,4%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 69,3 tygodnia (zakres: od 0,1 tygodnia do 235,7+ tygodnia). Zmniejszenie dawki było konieczne u 1,9% (11/565) pacjentów, u 1,6% (9/565) pacjentów było konieczne przerwanie podawania dawki, a u 0,9% (5/565) pacjentów zaprzestano leczenia produktem leczniczym AUGTYRO z powodu działań niepożądanych dotyczących funkcji poznawczych.

Częstość występowania zgłaszanych działań niepożądanych ze strony OUN była podobna u pacjentów z przerzutami lub bez przerzutów do OUN.

Złamania kości

Złamania kości (w tym złamanie kości stopy, złamanie żebra, złamanie patologiczne, złamanie panewki stawu biodrowego, złamanie kostki, złamanie kości udowej, złamanie kości strzałkowej, kompresyjne złamanie kręgosłupa, złamanie mostka, złamanie kończyny górnej) zgłaszano u 3,5% (20/565) pacjentów; złamanie kości stopnia 3. zgłaszano u 0,4% (2/565) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 5,6 miesiąca (zakres: od 10 dni do 2,5 roku). Objawy ustąpiły u 10 (50,0%) pacjentów, a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 40 tygodni (zakres: od 0,1 tygodnia do 220,9+ tygodnia). Przerwanie podawania dawki było konieczne u 0,7% (4/565) pacjentów.

Zaprzestanie leczenia produktem leczniczym AUGTYRO było konieczne u 0,2% (1/565) pacjentów z powodu złamań kości.

Złamania kości (w tym złamanie kostki, złamanie kości śródstopia, złamanie, złamanie przeciężeniowe, złamanie kości piszczelowej i złamanie kości strzałkowej) zgłaszano u 18,4% (7/38) pacjentów z populacji dzieci i młodzieży; złamania szkieletowe stopnia 3. zgłaszano u 5,3% (2/38) pacjentów z populacji dzieci i młodzieży. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 4,2 miesiąca (zakres: od 25 dni do 16,9 miesiąca). Objawy ustąpiły u 57,1% (4/7) pacjentów, a czas do ich ustąpienia wyniósł od 10 dni do 6,7 miesiąca. Przerwanie podawania dawki było konieczne u 10,5% (4/38) pacjentów. Zaprzestanie leczenia produktem leczniczym AUGTYRO było konieczne u 2,6% (1/38) pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z powodu złamań kości.

ILD / stan zapalny płuc

Spośród 565 pacjentów leczonych produktem leczniczym AUGTYROILD / stan zapalny płuc zgłaszano u 3,2% (18/565) pacjentów;ILD / zapalenie płuc stopnia 3. zgłaszano u 0,9% (5/565) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 56 dni (od 18 dni do 11,7 miesiąca). Objawy ustąpiły u 12 (66,7%) pacjentów, a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 7,4 tygodnia (zakres: od 0,6 tygodnia do 67,7 tygodnia). Przerwanie podawania dawki było konieczne u 1,4% (8/565) pacjentów, u 0,5% (3/565) pacjentów było konieczne zmniejszenie dawki, a u 0,9% (5/565) pacjentów trwale zaprzestano leczenia produktem leczniczym AUGTYRO z powoduILD / stanu zapalnego płuc.

Duszność

Spośród 565 pacjentów leczonych produktem leczniczym AUGTYRO duszność zgłaszano u 31,3% (177/565), duszność stopnia 3. u 5,1% (29/565) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia duszności wynosiła 43 dni (zakres: od 1 dnia do 2,1 roku). Objawy ustąpiły u 75 (42,4%) pacjentów, a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 35,6 tygodnia (zakres: od 0,1 tygodnia do 269,1+ tygodnia). Zmniejszenie dawki było konieczne u 1,6% (9/565) pacjentów, u 6,5% (37/565) pacjentów było konieczne przerwanie podawania dawki, a u 1,1% (6/565) pacjentów było konieczne zaprzestanie leczenia produktem leczniczym AUGTYRO z powodu duszności.

Hepatotoksyczność

Spośród 565 pacjentów leczonych produktem leczniczym AUGTYRO zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) wystąpiło u 22,1% (125/565) pacjentów, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) wystąpiło u 20,9% (118/565) pacjentów, w tym zwiększenie aktywności AlAT stopnia 3. u 1,8% (10/565) pacjentów i zwiększenie aktywności AspAT u 2,5% (14/565) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia hepatotoksyczności wynosiła 19 dni (zakres: od 1 dnia do 2,9 roku). Objawy ustąpiły u 120 (78,9%) pacjentów, mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5 tygodni (od 0,7+ tygodnia do 92,0+ tygodnia). Przerwanie podawania dawki było konieczne u 3% (17/565) pacjentów, a u 1,2% (7/565) pacjentów było konieczne zmniejszenie dawki.

Zaburzenia widzenia

Spośród 565 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy AUGTYRO, zmiany widzenia wystąpiły u 14,2% (80/565) pacjentów, w tym zaburzenia widzenia stopnia 3. u 0,5% (3/565) pacjentów. Zaburzenia widzenia obejmowały niewyraźne widzenie (4,1%), osłabione widzenie (2,3%), suchość oka (1,6%). Objawy ustąpiły u 34 (42,5%) pacjentów, a zakres czasu do ich ustąpienia wyniósł od 0,1 tygodnia do 226,9+ tygodnia. Przerwanie podawania dawki było konieczne u 1,2% (7/565) pacjentów, u 0,2% (1/565) pacjentów było konieczne zmniejszenie dawki, a u 0,2% (1/565) pacjentów trwale zaprzestano leczenia produktem leczniczym AUGTYRO z powodu zaburzeń widzenia.

Oslabienie mięśni

Produkt leczniczy AUGTYRO może powodować osłabienie mięśni ze zwiększeniem lub bez zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK). Spośród 565 pacjentów leczonych produktem leczniczym AUGTYRO osłabienie mięśni wystąpiło u 21,6% (122/565) pacjentów, przy czym stopnia 3. u 1,9% (11/565) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia osłabienia mięśni wynosiła 39 dni (zakres: od 1 dnia do 3,4 roku). Objawy ustąpiły u 49 (40,2%) pacjentów, a mediana

czasu do ich ustąpienia wynosiła 86,6 tygodnia (od 0,3 tygodnia do 236,6+ tygodnia). Przerwanie podawania dawki było konieczne u 5,5% (31/565) pacjentów, u 4,8% (27/565) pacjentów było konieczne zmniejszenie dawki, a u 0,9% (5/565) pacjentów trwale zaprzestano leczenia produktem leczniczym AUGTYRO z powodu osłabienia mięśni.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego AUGTYRO oceniano u 38 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w tym 22 pacjentów w wieku < 12 lat, 14 pacjentów w wieku 12–17 lat i 2 pacjentów w wieku ≥ 18 lat) z zaawansowanymi lub przerzutowymi nowotworami zawierającymi fuzje genów *ALK*, *ROS1* lub *NTRK1-3* w jednoramiennym, wieloośrodkowym, wielokohortowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 1./2. (CARE). Spośród 14 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat u 7 pacjentów nowotwór był *NTRK*-dodatni.

Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży były porównywalne pod względem częstości występowania i nasilenia do tych obserwowanych u dorosłych, z wyjątkiem złamań kości, które obserwowano z większą częstością u dzieci i młodzieży (18,4%) w porównaniu z dorosłymi (3,5%). Nie zaobserwowano żadnych różnic w zakresie działań niepożądanych zgłaszanych u dorosłych oraz w populacji dzieci i młodzieży, ani żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych. Działania zgłaszane w populacji dorosłych można również zaobserwować u dzieci i młodzieży. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były: zaparcie, zmęczenie i ból głowy. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. u dzieci i młodzieży były: zwiększenie masy ciała, biegunka i złamania kości.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 565 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy AUGTYRO, 25% miało 65 lat lub więcej, a 6% miało 75 lat lub więcej. Częstość występowania działań niepożądanych była ogólnie podobna u pacjentów w wieku < 65 lat i pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku 65-75 lat (48%) i w wieku ≥ 75 lat (63%) w porównaniu z pacjentami w wieku 18-65 lat (37%). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi u pacjentów w wieku ≥ 65 lat były: zapalenie płuc, duszność i wysięk opłucnowy. Wskaźnik zaprzestania leczenia był większy u pacjentów w wieku 65-75 lat (16%) i ≥ 75 lat (23%) w porównaniu z pacjentami w wieku 18-65 lat (9%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania produktu leczniczego AUGTYRO jest ograniczone. Objawy przedawkowania nie zostały ustalone. W przypadku przedawkowania lekarze powinni zastosować ogólne środki wspomagające i leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX28

Mechanizm działania

Repotrektynib jest inhibitorem protoonkogennej białkowej kinazy tyrozynowej *ROS1*, kinaz tyrozynowych receptora tropomiozyny (TRK) TRKA, TRKB, TRKC i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK), z wartościami IC₅₀ od 0,05 do 1,04 nM.

Białka fuzyjne zawierające domeny *ROS1* lub TRK mogą wzbudzać potencjał nowotworowy poprzez nadmierną aktywację dalszych szlaków sygnałowych prowadzących do nieograniczonej proliferacji komórek. W warunkach *in vitro* i *in vivo* repotrektynib wykazał działanie hamujące na linie komórek wykazujących ekspresję docelowych onkogenów fuzyjnych *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC i odpowiadających im mutacji (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Repotrektynib wiąże się wewnątrz granicy kieszeni wiążącej ATP i unika sterycznej interferencji zarówno w przypadku mutacji w regionie „*solvent front*”, jak i mutacji regionów bramkowych (ang. gatekeeper).

Elektrofizjologia serca

Analiza danych EKG pochodzących od 334 pacjentów w badaniu fazy 2. TRIDENT-1, którzy otrzymywali produkt leczniczy AUGTYRO w zalecanej dawce (nieznany czas przyjmowania posiłku), wykazała, że górna granica 90% przedziału ufności (CI) średniej zmiany QTcF w stosunku do wartości wyjściowej (Δ QTcF) przekroczyła 10 milisekund (ms) dla kilku oszacowanych punktów czasowych, ale pozostała < 20 ms.

Do badania TRIDENT-1 nie włączono pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wydłużenia odstępu QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność repotrektynibu oceniano u dorosłych pacjentów z guzami litymi z rearanżacjami genów fuzyjnych *ROS1* lub *NTRK1-3* w wieloośrodkowym, jednoramiennym, wielokohortowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym fazy 1./2. (TRIDENT-1). Pacjenci otrzymywali różne dawki i schematy dawkowania repotrektynibu (156 [91%] pacjentów otrzymywało repotrektynib w dawce 160 mg doustnie raz na dobę przez pierwsze 14 dni leczenia, a następnie 160 mg doustnie dwa razy na dobę do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności).

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był ogólny odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) określany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. blinded independent central review, BICR), zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych RECIST (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) w wersji 1.1. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR), przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS) według BICR zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 i przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS). Odpowiedź wewnątrzczaszkową zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST w wersji 1.1 oceniano według BICR. Oceny guza za pomocą badań obrazowych wykonywano co najmniej co 8 tygodni.

ROS1-dodatni NDRP

Skuteczność repotrektynibu oceniano w podgrupie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym *ROS1*-dodatnim NDRP na podstawie danych zebranych z fazy 1./2. badania TRIDENT-1. Pacjenci musieli mieć stan sprawności w skali ECOG ≤ 1 , mierzalną chorobę zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 oraz przejść okres obserwacji wynoszący ≥ 8 miesięcy od podania pierwszej dawki. Identyfikacja fuzji *ROS1* w próbkach nowotworu została prospektywnie określona w lokalnych laboratoriach przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji (ang. next-generation sequencing, NGS), reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. polymerase chain reaction, PCR) lub testów fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang. fluorescence in situ hybridisation, FISH). Wszystkie nowotwory *ROS1*-dodatnie według lokalnego testu FISH wymagały potwierdzenia w laboratorium

centralnym przy użyciu analitycznie zwalidowanego testu NGS. Fuzje *ROS1* zidentyfikowano metodą NGS u 57%, FISH u 22% i PCR u 21% pacjentów. U wszystkich pacjentów dokonano oceny zmian w OUN na początku badania.

Spośród 121 pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem *ROS1* mediana wieku wynosiła 57 lat (zakres: 28–93), 23% i 5% miało odpowiednio 65 lat lub więcej i 75 lat lub więcej. Większość pacjentów stanowiły kobiety (56%), pacjenci rasy azjatyckiej (60%) lub rasy białej (30%), niepalący nigdy tytoniu (63%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (38%) i 1 (62%). Na początku badania 92% pacjentów miało chorobę przerzutową, 25% pacjentów miało przerzuty do OUN według BICR; 97% pacjentów miało gruczolakoraka; 26% pacjentów poddano wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny z powodu miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby.

Spośród 107 pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie 1 inhibitorem kinazy tyrozynowej *ROS1* (kryzotynibem 77%, entrektynibem 21% i certynibem 3%) bez wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, mediana wieku wynosiła 57 lat (zakres: 33–81), 29% i 8% miało odpowiednio 65 lat lub więcej i 75 lat lub więcej. Większość pacjentów stanowiły kobiety (74%), pacjenci rasy azjatyckiej (42%) lub rasy białej (49%); niepalący nigdy tytoniu (68%) oraz z wyjściowym stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 (34%) i 1 (66%). Na początku badania 98% pacjentów miało chorobę przerzutową, 40% miało przerzuty do OUN według BICR, a 96% miało gruczolakoraka.

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 5.

Tabela 5.: Wyniki skuteczności u pacjentów z *ROS1*-dodatnim NDRP według oceny BICR

Parametry skuteczności	Pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorem <i>ROS1</i> (N = 121)	Pacjenci leczeni wcześniej inhibitorem <i>ROS1</i> (N = 107)
Potwierdzony ogólny odsetek odpowiedzi, % (95% CI)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Odsetek odpowiedzi całkowitej, N (%)	15 (12)	8 (8)
Odsetek odpowiedzi częściowej, N (%)	78 (65)	44 (41)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (mDOR) w miesiącach (95% CI)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Zakres (miesiące)	1,4+ – 49,7+	1,8+ – 31,4
12-miesięczna odpowiedź % (95% CI)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
18-miesięczna odpowiedź % (95% CI)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
24-miesięczna odpowiedź % (95% CI)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

Punkty orientacyjne DOR oszacowano metodą K-M.

Minimalny okres obserwacji wynosił 7 miesięcy.

+ oznacza trwającą odpowiedź.

NE: Nie oszacowano

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1,84 miesiąca (zakres 1,5; 7,4) u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej TKI, i 1,84 miesiąca (zakres 1,6; 22,1) u pacjentów leczonych wcześniej TKI.

Spośród 121 pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej TKI, u 14 występowały mierzalne przerzuty do OUN na początku badania, oceniane według BICR (u 4 pacjentów przeprowadzono interwencję w obrębie OUN w ciągu 60 dni od podania pierwszej dawki badanego leku), a odpowiedź wewnątrzczaszkową zaobserwowano u 12 pacjentów (3 CR i 9 PR), co dało wartość wewnątrzczaszkowego ORR wynoszącą 86% (95% CI: 57; 98). Spośród 107 pacjentów leczonych wcześniej TKI, u których nie zastosowano wcześniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, u 23 występowały mierzalne przerzuty do OUN na początku badania, oceniane według BICR (u 7 pacjentów przeprowadzono interwencję w obrębie OUN w ciągu 60 dni od podania pierwszej dawki

badanego leku), a odpowiedź wewnątrzczaszkową zaobserwowano u 10 pacjentów (2 CR i 8 PR), co dało wartość wewnątrzczaszkowego ORR wynoszącą 44% (95% CI: 23; 66).

U 35 pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej ROS1, z mutacją w regionie „*solvent front*” ORR wyniósł 51,4% (95% CI: 34,0; 68,6).

Guzy lite z fuzją genu NTRK

Skuteczność repotrektynibu oceniano w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanymi (niekwalifikującymi się do zabiegu chirurgicznego, radioterapii lub terapii multimodalnej) lub przerzutowymi guzami litymi z fuzją genu *NTRK* na podstawie danych zebranych z fazy 1./2. Pacjenci musieli mieć stan sprawności w skali ECOG ≤ 1 i mierzalną chorobę zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 oraz przejść okres obserwacji wynoszący ≥ 8 miesięcy od podania pierwszej dawki. Identyfikacja fuzji genu *NTRK* w próbkach guza była prospektywnie określana w lokalnych laboratoriach przy użyciu metod NGS, PCR lub FISH. Wszystkie nowotwory z fuzją genu *NTRK 1-3* w lokalnym teście FISH wymagały potwierdzenia w laboratorium centralnym przy użyciu analitycznie zwalidowanego testu NGS. Fuzje *NTRK* zidentyfikowano metodą NGS u 96%, FISH u 2,5% i PCR u 1,7% pacjentów. U wszystkich pacjentów dokonano oceny zmian w OUN na początku badania.

Spośród 51 pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii TKI w fazie 1./2. badania, mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 25–84); 41% i 12% miało odpowiednio 65 lat lub więcej i 75 lat lub więcej. Większość pacjentów stanowiły kobiety (53%), pacjenci rasy azjatyckiej (51%) lub rasy białej (25%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (45%) i 1 (55%). Na początku badania 96% pacjentów miało przerzuty, a 20% pacjentów miało przerzuty do OUN według BICR. Najczęstszymi nowotworami były: NDRP 53%, rak tarczycy 12%, rak ślinianki 10% i mięsak tkanek miękkich 6%.

Spośród 69 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni TKI w fazie 1./2. badania, 17% pacjentów otrzymało wcześniej 2 terapie TKI, 52% pacjentów otrzymało larotrektynib i 46% entrektynib, mediana wieku wynosiła 56 lat (zakres: 18–81); 36% i 7% miało odpowiednio 65 lat lub więcej i 75 lat lub więcej. Pacjentami były kobiety (48%), osoby rasy azjatyckiej (30%) lub rasy białej (58%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (39%) i 1 (61%). Na początku badania 91% pacjentów miało przerzuty, a 23% pacjentów miało przerzuty do OUN według BICR. Najczęstszymi nowotworami były: NDRP 25%, rak ślinianki 17%, mięsak tkanek miękkich 15% i rak tarczycy 10%.

Wartości ORR i DOR oceniano według BICR i zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1. Odpowiedź wewnątrzczaszkową zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST w wersji 1.1 oceniano według BICR. Oceny guza za pomocą badań obrazowych wykonywano co najmniej co 8 tygodni. Populacja oceny pierwszorzędowej skuteczności objęła 51 pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitora TKI oraz 69 pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej 1 inhibitor TKI. Wyniki skuteczności przy minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 8 miesięcy podsumowano w tabeli 6.

Tabela 6.: Ogólna skuteczność według BICR u dorosłych z nowotworami z fuzją genu *NTRK*

Parametry skuteczności	Pacjenci nieleczeni wcześniej TKI (n = 51)	Pacjenci leczeni wcześniej TKI (n = 69)
Potwierdzony ogólny odsetek odpowiedzi, % (95% CI)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Odpowiedź całkowita N (%)	8 (16)	2 (3)
Odpowiedź częściowa N (%)	22 (43)	31 (45)
Mediana czasu trwania odpowiedzi w miesiącach (95% CI)	NE (NE; NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Zakres (miesiące)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
6-miesięczna odpowiedź % (95% CI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)

Parametry skuteczności	Pacjenci nieleczeni wcześniej TKI (n = 51)	Pacjenci leczeni wcześniej TKI (n = 69)
9-miesięczna odpowiedź % (95% CI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
12-miesięczna odpowiedź % (95% CI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

95% CI oparte są na metodologii Kaplana-Meiera z wykorzystaniem oszacowania wariancji Greenwooda

Punkty orientacyjne DOR oszacowano metodą K-M

Minimalny okres obserwacji wyniósł 8 miesięcy

+ oznacza trwającą odpowiedź

NE: Nie oszacowano

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1,8 miesiąca (zakres 1,6; 7,3) u pacjentów nieleczonych wcześniej TKI i 1,9 miesiąca (zakres 1,7; 3,7) u pacjentów leczonych wcześniej TKI.

U 30 pacjentów leczonych wcześniej TKI *NTRK*, z mutacją w regionie „*solvent front*” na początku badania, wartość ORR wyniosła 53% (95% CI: 34,3; 71,7).

Wartości ORR i DOR w zależności od typu nowotworu u dorosłych pacjentów z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* przedstawiono w tabeli 7. poniżej.

Tabela 7.: Wyniki skuteczności w leczeniu guzów litych z fuzją genu *NTRK* u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej TKI

Typ nowotworu	Pacjenci (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Zakres (miesiące)
NDRP	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Rak tarczycy	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Rak ślinianki	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Mięsak tkanek miękkich	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Inne*	3	SD, SD, SD	NA	NA
Rak jelita grubego	2	CR; SD	NA	7,5+
Rak piersi	2	PD; PD	NA	NA
Glejak	1	SD	NA	NA
Rak dróg żółciowych	1	PD	NA	NA
Nowotwór osłonek nerwów obwodowych	1	PR	NA	23,0+

* Obejmuje raka przelyku, raka gruczołu krokowego oraz raka głowy i szyi

PD: choroba postępująca; PR: odpowiedź częściowa; SD: choroba stabilna; NA: nie dotyczy

+ oznacza trwającą odpowiedź

Tabela 8.: Wyniki skuteczności w leczeniu guzów litych z fuzją genu *NTRK* u pacjentów leczonych wcześniej TKI

Typ nowotworu	Pacjenci (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Zakres (miesiące)
NDRP	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Rak ślinianki	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Mięsak tkanek miękkich	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Rak tarczycy	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Inne*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Rak jelita grubego	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glejak	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Guz neuroendokrynnny	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Rak trzustki	3	PD, PD, SD	NA	NA
Rak dróg żółciowych	2	PR; PD	NA	1,8

Typ nowotworu	Pacjenci (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Zakres (miesiące)
Nowotwór osłonek nerwów obwodowych	2	PR; PR	NA	5,5; 11,1
Rak piersi	1	PR	NA	15,6+

* Obejmuje raka pęcherzyka żółciowego, raka szyjki macicy, guza podścieliskowego przewodu pokarmowego, raka śluzowo-naskórkowego i nieznany nowotwór pierwotny

PD: choroba postępująca; PR: odpowiedź częściowa; SD: choroba stabilna; NA: nie dotyczy

+ oznacza trwającą odpowiedź

Ze względu na rzadkość występowania nowotworów z fuzją genu *NTRK* badano pacjentów z różnymi typami nowotworów, z ograniczoną liczbą pacjentów w niektórych typach nowotworów, co spowodowało niepewność w oszacowaniu ORR dla każdego typu nowotworu. Wartość ORR w całej populacji może nie odzwierciedlać oczekiwanej odpowiedzi w określonym typie nowotworu.

Produkt leczniczy AUGTYRO oceniano u dzieci i młodzieży z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi nowotworami zawierającymi mutację *NTRK* w jednoramiennym, wielośrodowym, wielokohortowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 1./2. CARE. Skuteczność oceniano u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy AUGTYRO doustnie w dawce albo 160 mg raz na dobę, albo 160 mg raz na dobę przez 14 dni, a następnie 160 mg dwa razy na dobę, lub dawkę równoważną dla dorosłych, aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pacjenci musieli mieć co najmniej 50 punktów w skali Lansky'ego (< 16 lat) lub Karnofsky'ego (≥ 16 lat) oraz mierzalną chorobę zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 lub kryteriami oceny odpowiedzi w neuroonkologii (ang. Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria, RANO). Pacjenci z pierwotnym guzem OUN lub przerzutami do OUN musieli być stabilni neurologicznie i przyjmować stałą lub zmniejszającą się dawkę steroidów przez co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania.

Identyfikacja fuzji genu *NTRK1-3* w próbkach guza była prospektywnie określana w lokalnych laboratoriach metodą NGS, PCR lub FISH. Wszystkie nowotwory z fuzją genu *NTRK* w lokalnym teście FISH wymagają retrospektywnego potwierdzenia w laboratorium centralnym przy użyciu analitycznie zwalidowanego testu NGS.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były ORR według BICR, zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 lub RANO, a drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były DOR i PFS według BICR, zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 lub RANO, oraz OS. Oceny guza za pomocą badań obrazowych wykonywano co najmniej co 8 tygodni.

W badaniu CARE oceniano trzynastu pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z fuzją genu *NTRK* (zakres wieku: od 1 roku do 15 lat; 5 było w wieku 12–17 lat) z mierzalną chorobą na początku badania według BICR i co najmniej jednym badaniem obrazowym przeprowadzonym po rozpoczęciu badania. Spośród nich 5 pacjentów nie otrzymywało wcześniej TKI *NTRK* (3 guzy OUN i 2 guzy lite), a 8 pacjentów otrzymało wcześniej terapię TKI *NTRK* (3 guzy OUN i 5 guzów litych).

Spośród 5 pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej TKI, zaobserwowano 1 odpowiedź całkowitą i 2 odpowiedzi częściowe. Wśród 8 pacjentów leczonych wcześniej TKI, wystąpiły 2 odpowiedzi częściowe.

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego AUGTYRO w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych guzów litych z fuzją genu *NTRK* (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne (PK) repotrektyribu zostały scharakteryzowane u pacjentów z guzami litymi z fuzją genu *NTRK*, NDRP *ROS1*-dodatnimi oraz u zdrowych uczestników. Zwiększenie maksymalnego stężenia (C_{max}) i pola pod krzywą w czasie do nieskończoności (AUC_{0-inf}) repotrektyribu było w przybliżeniu proporcjonalne do dawki (ale mniej niż liniowe) z szacowanymi nachyleniami wynoszącymi odpowiednio 0,78 i 0,70 w zakresie pojedynczej dawki od 40 mg do 240 mg. Farmakokinetyka w stanie stacjonarnym była zależna od czasu ze względu na autoindukcję CYP3A4. Średnie stężenie (C_{avg}) w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 160 mg dwa razy na dobę jest podobne do C_{avg} po podaniu pojedynczej dawki 160 mg.

Szacunkowa średnia geometryczna (CV%) C_{max} repotrektyribu w stanie stacjonarnym wynosi 572 ng/ml (38,3%), C_{min} wynosi 158 ng/ml (57,7%), a C_{avg} (AUC_{0-12h} podzielone przez odstęp między dawkami) wynosi 347 ng/ml (42,3%) dla dawki 160 mg dwa razy na dobę.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu wzrastających pojedynczych dawek repotrektyribu wynoszących od 40 mg do 240 mg repotrektyrib wykazywał szybkie wchłanianie, z C_{max} występującym po około 2–3 godzinach po podaniu dawki na czczo. Średnia geometryczna (CV%) bezwzględnej biodostępności repotrektyribu wynosi 45,7% (19,6%).

Wysokotłuszczowy, wysokokaloryczny posiłek (916 kalorii, 56% tłuszczu) zwiększał AUC_{0-inf} repotrektyribu o 56% i C_{max} o 149% po podaniu pojedynczej dawki doustnej 160 mg (podawanej w postaci kapsułek 40 mg). W innym badaniu wysokotłuszczowy, wysokokaloryczny posiłek zwiększył AUC_{0-inf} o 42% i C_{max} o 110% po podaniu pojedynczej dawki doustnej 160 mg (podawanej w postaci kapsułek 160 mg). Podobne zwiększenia (AUC_{0-inf} o 36% i C_{max} o 124%) zaobserwowano w przypadku niskotłuszczowego, niskokalorycznego posiłku.

Maksymalne stężenie repotrektyribu występowało około 4 do 6 godzin po podaniu pojedynczej dawki doustnej od 40 mg do 160 mg z posiłkiem (posiłek wysokotłuszczowy).

Dystrybucja

Repotrektyrib wiąże się z białkami ludzkiego osocza w 95,4% *in vitro*. Stosunek krwi do osocza wynosił 0,56 *in vitro*. Średnia geometryczna (CV%) pozornej objętości dystrybucji (V_z/F) wynosiła 432 l (55,9%) u pacjentów z nowotworem po podaniu pojedynczej doustnej dawki 160 mg repotrektyribu.

Metabolizm

Repotrektyrib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4, w wyniku czego powstają hydroksylowane metabolity, po czym następuje wtórna glukuronidacja. Żaden metabolit nie przekroczył 10% całkowitej radioaktywności związanej z lekiem.

Eliminacja

Eliminacja repotrektyribu jest zależna od czasu z powodu autoindukcji CYP3A4.

Średnia geometryczna (CV%) pozornego klirensu doustnego (CL/F) wynosiła 15,9 l/h (45,5%) u pacjentów z nowotworem po podaniu pojedynczej dawki doustnej 160 mg repotrektynibu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (popPK) u pacjentów z nowotworem, średni końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) pojedynczej dawki (SD) oszacowano na 68,6 (29,6) godziny, a końcowy okres półtrwania w stanie stacjonarnym oszacowano na 44,5 (20,8) godziny.

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 160 mg [14 C] repotrektynibu odzyskano 4,84% (0,56% w postaci niezmienionej) radioaktywności w moczu i 88,8% (50,6% w postaci niezmienionej) w kale.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Zaburzenia czynności nerek

W analizie popPK łagodne (eGFR-CKD-EPI od 60 do 90 ml/min, n = 139) lub umiarkowane (eGFR-CKD-EPI od 30 do 60 ml/min, n = 27) zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na klirens repotrektynibu. Nie badano repotrektynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

W analizie popPK łagodne zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 1,0 do 1,5 raza GGN lub AspAT > GGN, n = 59) nie miały wpływu na klirens repotrektynibu. Nie określono farmakokinetyki repotrektynibu u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5 do 3 razy GGN) lub ciężkimi (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 razy GGN) zaburzeniami czynności wątroby.

Wpływ wieku, masy ciała, rasy i płci

W analizie popPK nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce repotrektynibu w zależności od płci, wieku (18 lat do 93 lat), masy ciała (39,5 kg do 169 kg) lub rasy (azjatycka i biała) u dorosłych.

Dzieci i młodzież

Dostępne były dane PK pochodzące z populacji dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszej (n = 13, wiek od 13 do 15 lat, masa ciała od 46,4 kg do 76,7 kg). Na podstawie symulacji popPK młodzież w wieku 12 lat i starsza ma podobną ekspozycję ogólnoustrojową jak dorośli, gdy podaje się im ustaloną dla dorosłych dawkę 160 mg raz na dobę przez 14 dni, a następnie 160 mg dwa razy na dobę.

Badania *in vitro*

Enzymy CYP: Repotrektynib indukuje CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 i hamuje CYP3A4/5 (przewód pokarmowy), CYP2C8 i CYP2C9.

Inne szlaki metaboliczne: Repotrektynib hamuje UGT1A1.

Systemy transporterów: Repotrektynib hamuje P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 i MATE2-K. Repotrektynib jest substratem dla P-gp i potencjalnym substratem dla MATE2-K i BCRP.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości repotrektynibu.

Genotoksyczność

Repotrektynib nie był mutageny *in vitro* w teście rewersji mutacji bakteryjnej (test Ames).

Repotrektynib powodował powstawanie mikrojąder poprzez mechanizm aneugeniczny w ludzkich komórkach limfoblastoidalnych TK6 *in vitro* oraz w szpiku kostnym szczurów *in vivo* w dawkach > 100 mg/kg dawki nominalnej. Ekspozycja u zwierząt na poziomie niewywołującym widocznych

objawów (ang. no observed effect level, NOEL) w przypadku aneugeniczności była około 3,4-krotnie większa niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej (na podstawie AUC).

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

We wstępnym badaniu rozwoju zarodka i płodu u szczurów zaobserwowano działanie teratogenne i działanie na zarodek i płód (zewnątrzne wady rozwojowe płodu w postaci malrotacji kończyn tylnych i zmniejszonej masy płodu) oraz działanie na matkę (strupy i otarcia skóry w okolicy szyi i klatki piersiowej oraz zwiększona masa ciała) u ciężarnych szczurów przy ekspozycji mniejszej niż 2-krotność ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej.

Nie przeprowadzono dedykowanych badań dotyczących płodności z zastosowaniem repotrektynybu. W ogólnych badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na szczurach i małpach nie zaobserwowano wpływu na narządy rozrodcze samców i samic przy żadnej badanej dawce, co odpowiadało ekspozycji u szczurów odpowiednio do 2-krotności i 2,6-krotności ekspozycji u samców i samic oraz ekspozycji u małp, która była mniejsza niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

Po doustnym podawaniu wielokrotnych dawek repotrektynybu codziennie przez okres do 3 miesięcy głównymi działaniami toksycznymi obserwowanymi u szczurów przy ekspozycji < 3-krotności ekspozycji u ludzi były: strupy i owrzodzenia skóry, działania na OUN (tj. ataksja, drżenie), zmniejszone parametry czerwonych krwinek i hipokomórkowość szpiku kostnego.

Głównymi działaniami toksycznymi obserwowanymi u małp przy ekspozycji poniżej ekspozycji klinicznej były: wymioty, wodnisty kał, minimalne podostre/przewlekłe zapalenie i (lub) minimalna do łagodnej hiperplazja gruczołów śluzowych w jelicie grubym oraz zmniejszone parametry czerwonych krwinek. Owrzodzenia skóry uznano za wtórne do hamowania *NTRK*, powodujące utratę czucia i obrażenia ciała.

Badania toksyczności na młodych szczurach

Ogółem w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym młodym szczurom podawano dawki i oceniano je przez okres do 58 dni (począwszy od 12. dnia po urodzeniu (ang. postnatal day, PND) do 70. dnia po urodzeniu). Obserwowano śmiertelność związaną z OUN od 13. do 15. dnia po urodzeniu (co odpowiada w przybliżeniu niemowlętom) przy ekspozycji $\geq 1,5$ -krotności ekspozycji u młodzieży. Zmniejszony wpływ na wzrost (zmniejszona masa ciała, spożycie pokarmu i długość kości udowej) zaobserwowano przy ekspozycji $\geq 0,1$ -krotności ekspozycji u młodzieży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian (tylko w przypadku kapsułek twardych 160 mg)

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Błękit brylantowy (E133 – tylko w przypadku kapsułek twardych 160 mg)

Tusz drukarski (kapsułka twarda 40 mg)

Szelak (E904)

Indygokarmin (E132)

Tusz drukarski (kapsułka twarda 160 mg)

Szelak (E904)

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

AUGTYRO 40 mg kapsułki twarde

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z 2-częściowymi zamknięciami z polipropylenu (PP) zabezpieczającymi przed dostępem dzieci (ang. child-resistant continuous thread, CRCT).

Każda butelka zawiera 60 kapsułek twardych, zapakowana w tekturowe pudełko.

Każda butelka zawiera 120 kapsułek twardych, zapakowana w tekturowe pudełko.

Każde pudełko zawiera jedną butelkę.

AUGTYRO 160 mg kapsułki twarde

Przezroczysty blister PVC/polichlorotrifluoroetylen z wieczkiem z folii aluminiowej.

Opakowania po 20 lub 60 kapsułek twardych z 10 kapsułkami twardymi w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Augtyro 40 mg kapsułki twarde
EU/1/24/1883/001 (60 kapsułek)
EU/1/24/1883/002 (120 kapsułek)

Augtyro 160 mg kapsułki twarde
EU/1/24/1883/003 (20 kapsułek)
EU/1/24/1883/004 (60 kapsułek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego potwierdzenia niezależnej od histologii skuteczności pomimo mutacji oporności i odpowiedzi IC repotrektynibu u dorosłych podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcową analizę CSR trwającego badania fazy 1./2. TRIDENT-1 (wszystkie kohorty).	I kwartał 2029 r.
W celu dalszego zbadania skuteczności i długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu <i>NTRK</i> podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki końcowej analizy bezpieczeństwa stosowania i skuteczności z trwającego, prowadzonego metodą otwartej próby badania fazy 1./2. dotyczącego bezpieczeństwa stosowania, tolerancji, farmakokinetyki i aktywności przeciwnowotworowej repotrektynibu u dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych z zaawansowanymi lub przerzutowymi nowotworami złośliwymi zawierającymi mutacje <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> lub <i>NTRK1-3</i> (CARE).	IV kwartał 2030 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AUGTYRO 40 mg kapsułki twarde
repotrekty nib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg repotrekty nibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

60 kapsułek twardych
120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AUGTYRO 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AUGTYRO 40 mg kapsułki twarde
repotrekty nib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg repotrekty nibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

60 kapsułek twardych
120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AUGTYRO 160 mg kapsułki twarde
repotrekty nib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 160 mg repotrekty nibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

20 kapsułek twardych

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AUGTYRO 160 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AUGTYRO 160 mg kapsułki
repotrectinibum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

AUGTYRO 40 mg kapsułki twarde AUGTYRO 160 mg kapsułki twarde repotrektynib (*repotrectinib*)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AUGTYRO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AUGTYRO
3. Jak przyjmować lek AUGTYRO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AUGTYRO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek AUGTYRO i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek AUGTYRO

AUGTYRO jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną repotrektynib.

W jakim celu stosuje się lek AUGTYRO

Lek AUGTYRO stosuje się w leczeniu:

- dorosłych z typem raka płuca zwanym „niedrobnokomórkowym rakiem płuca” (NDRP), który jest spowodowany zmianą w genie *ROS1*, lub
- dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z guzem litym (rakiem) w różnych częściach ciała, który jest spowodowany zmianą w genie *NTRK*.

ROS1-dodatni niedrobnokomórkowy rak płuca

Lek AUGTYRO jest stosowany w przypadku, gdy:

- test wykazał, że komórki nowotworowe mają zmianę w genie zwanym „*ROS1*” (patrz „Jak działa lek AUGTYRO” poniżej), oraz
- rak jest zaawansowany – na przykład rozprzestrzenił się do innych części ciała (z przerzutami).

Guz lity z fuzją genu *NTRK*

Lek AUGTYRO jest stosowany w przypadku, gdy:

- test wykazał, że komórki nowotworowe mają zmianę w genie zwanym „*NTRK*” i rozprzestrzeniły się w zaatakowanym narządzie lub do innych narządów w organizmie, lub jeśli operacja usunięcia raka może spowodować ciężkie powikłania (patrz „Jak działa lek AUGTYRO” poniżej), oraz
- pacjent otrzymał wcześniej leki zwane inhibitorami *NTRK* lub
- pacjent nie otrzymał wcześniej leków zwanych inhibitorami *NTRK*, a inne metody leczenia nie są dla niego odpowiednie.

Jak działa lek AUGTYRO

Lek AUGTYRO działa poprzez blokowanie aktywności białek, które nie działają prawidłowo w wyniku zmian w wytwarzających je genach *NTRK* lub *ROS1*. Te nieprawidłowe białka mogą powodować niekontrolowany wzrost komórek nowotworowych. Poprzez blokowanie nieprawidłowych białek lek AUGTYRO może spowolnić lub zatrzymać wzrost komórek nowotworowych i może pomóc w zmniejszeniu nowotworu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AUGTYRO

Kiedy nie przyjmować leku AUGTYRO

- jeśli pacjent ma uczulenie na repotrektynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku AUGTYRO należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku AUGTYRO należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta:

- w ostatnim czasie wystąpiły zawroty głowy, utrata pamięci, dezorientacja, omamy, zmiany stanu psychicznego, utrata koordynacji mięśniowej albo nieskoordynowany lub chwiejny chód.
- kiedykolwiek wystąpiły jakiegokolwiek inne problemy z płucami. Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu nowych lub nasilających się objawów, w tym zadyszki, kaszlu lub gorączki.
- w przeszłości występowały złamania kości lub choroby, które mogą zwiększać ryzyko złamania kości.
- występują problemy z wątrobą.

Lek AUGTYRO a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków stosowanych w:

- zespole nabytego niedoboru odporności (AIDS) / zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) – takich jak rytonawir, sakwinawir, efawirenz
- zakażeniach grzybiczych (leki przeciwgrzybicze) – takich jak ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol
- hamowaniu napadów padaczkowych lub drgawek (leki przeciwpadaczkowe) – takich jak karbamazepina lub fenytoina
- gruźlicy – takich jak ryfampicyna
- depresji – takich jak bupropion, fluwoksamina lub leków ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)

- nowotworach – takich jak apalutamid, ewerolimus
- hamowaniu układu odpornościowego organizmu lub zapobieganiu odrzuceniu przeszczepu narządu przez organizm – takich jak syrolimus, takrolimus, cyklosporyna, sulfasalazyna
- zapaleniu stawów lub chorobie autoimmunologicznej stawów (reumatoidalne zapalenie stawów) – metotreksat
- silnym bólu – takich jak alfentanyl, fentanyl
- wysokim ciśnieniu krwi – takich jak werapamil, nifedypina, felodypina, walsartan
- zmniejszaniu stężenia cholesterolu we krwi – takich jak lowastatyna, symwastatyna, rozuwastatyna
- zmniejszaniu stężenia cukru we krwi – takich jak repaglinid, tolbutamid, metformina
- refluksie żołądkowym (zgadze) – takich jak cyzapryd, omeprazol
- zapobieganiu tworzeniu się zakrzepów krwi – takich jak warfaryna, dabigatran eteksylan
- chorobach serca – takich jak digoksyna, edoksaban
- alergiach – takich jak feksofenadyna
- antykoncepcji – w przypadku stosowania hormonalnych doustnych środków antykoncepcyjnych należy również stosować skuteczną barierową metodę antykoncepcji (patrz Ciąża i karmienie piersią).

Stosowanie leku AUGTYRO z jedzeniem i piciem

W trakcie leczenia lekiem AUGTYRO nie należy pić soku grejpfrutowego ani jeść grejpfrutów lub pomarańczy sewilskich. Może to zwiększyć ilość leku we krwi do szkodliwego stężenia.

Ciąża i karmienie piersią

Kobiety i antykoncepcja

Należy unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku, ponieważ może on zaszkodzić dziecku. Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, musi stosować wysoce skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Nie wiadomo, czy lek AUGTYRO może zmniejszać działanie leków antykoncepcyjnych (pigulek lub wszczepionych hormonalnych środków antykoncepcyjnych). W przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkową niezawodną niehormonalną metodę antykoncepcji, taką jak metoda barierowa (np. prezerwatywa), aby nie zajść w ciążę w trakcie przyjmowania leku AUGTYRO i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Należy porozmawiać z lekarzem na temat metod antykoncepcji odpowiednich dla pacjentki i jej partnera.

Mężczyźni i antykoncepcja

Partnerka pacjenta powinna unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania przez niego tego leku, ponieważ może on zaszkodzić dziecku. Jeśli partnerka może zajść w ciążę, należy stosować prezerwatywy w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Należy porozmawiać z lekarzem na temat metod antykoncepcji odpowiednich dla pacjenta i jego partnerki.

Ciąża

- Nie należy przyjmować leku AUGTYRO, jeśli pacjentka jest w ciąży, ponieważ może on zaszkodzić dziecku.
- Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, lekarz zleci wykonanie testu ciążowego przez rozpoczęciem leczenia lekiem AUGTYRO.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania leku lub w ciągu 2 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas stosowania tego leku, ponieważ nie wiadomo, czy lek AUGTYRO przenika do mleka ludzkiego, co mogłoby zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek AUGTYRO może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Lek AUGTYRO może powodować:

- zawroty głowy
- zaburzenia równowagi lub koordynacji
- omdlenie (utrata przytomności)
- zmęczenie
- zmiany stanu psychicznego, uczucie splątania lub widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- niewyraźne widzenie

W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia objawów. Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą o tym, czy można prowadzić pojazdy, jeździć na rowerze lub obsługiwać maszyny.

Lek AUGTYRO zawiera sól

Lek AUGTYRO zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek AUGTYRO

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku przyjmować

Zalecana dawka to 160 mg raz na dobę przez pierwsze 14 dni, a następnie 160 mg dwa razy na dobę, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

W zależności od reakcji na leczenie lekarz może zalecić zmniejszenie dawki lub nawet krótkotrwałe przerwanie leczenia. W przypadku mniejszych dawek konieczne może być przyjmowanie dawki 120 mg (trzy kapsułki 40 mg) lub dawki 80 mg (dwie kapsułki 40 mg).

Ten lek należy zawsze przyjmować dokładnie tak, jak to opisano w tej ulotce dla pacjenta, lub według zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jak przyjmować lek AUGTYRO

Lek AUGTYRO należy przyjmować doustnie – z posiłkiem lub bez posiłku. Każdą kapsułkę należy połknąć w całości. Nie należy otwierać, kruszyć, żuć ani rozpuszczać zawartości kapsułek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku AUGTYRO

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku AUGTYRO należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku i niniejszą ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku AUGTYRO

W przypadku pominięcia dawki lub wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki należy przyjąć kolejną dawkę zgodnie z zaleceniami. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku AUGTYRO

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Ważne jest, aby przyjmować lek AUGTYRO codziennie tak długo, jak zalecił to lekarz. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli po przyjęciu leku AUGTYRO wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- zawroty głowy, uczucie splątania, zmiany nastroju, omamy (widzenie rzeczy, których nie ma) lub zaburzenia pamięci (zaburzenia poznawcze), utrata koordynacji mięśniowej, nieskoordynowany lub chwiejny chód (ataksja)
- zadyszka (duszność), kaszel, gorączka lub zaburzenia powodujące bliznowacenie w płucach
- ból stawów, ból kości, zniekształcenia lub zmiany w zdolności poruszania się, które mogą być oznaką złamań

Lekarz może zmniejszyć dawkę, przerwać leczenie na krótki czas lub całkowicie przerwać leczenie.

Inne działania niepożądane

Dorośli

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenie płuc
- zmniejszenie liczby prawidłowych czerwonych krwinek, które przenoszą tlen w organizmie (niedokrwistość)
- zawroty głowy
- utrata koordynacji mięśniowej, chwiejny chód (ataksja)
- istotna zmiana wzorców myślenia (zaburzenia poznawcze)
- wrażenia czuciowe jak drętwienie i mrowienie (parestezja)
- zapalenie (obrzęk i zaczerwienienie) lub zwyrodnienie nerwów obwodowych (nerwów poza mózgiem i rdzeniem kręgowym) powodujące drętwienie, mrowienie, pieczenie (obwodowa neuropatia czuciowa)
- zaburzenia snu
- ból głowy
- zmiany odczuwania smaku (zaburzenia smaku)
- widzenie błysków światła, niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło, męty lub podwójne widzenie (zaburzenia widzenia)
- zadyszka
- kaszel

- odruchy wymiotne (nudności)
- wymioty
- zaparcie
- biegunka
- osłabienie mięśni
- ból nóg i (lub) rąk
- ból stawów
- ból mięśni
- ból pleców
- gorączka
- uczucie zmęczenia (zmęczenie)
- zmniejszenie apetytu
- opuchnięcie kostek, stóp i dłoni
- zwiększona aktywność enzymu (fosfokinazy kreatynowej) z mięśni we krwi
- zwiększenie masy ciała
- zwiększone aktywności enzymów wątrobowych: aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej

Często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób)

- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia)
- stan zapalny i zaburzenia powodujące bliznowacenie w płucach
- płyn wokół płuc (wysięk opłucnowy)
- ból brzucha
- złamania kości
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych: gamma-glutamylotransferazy lub fosfatazy alkalicznej we krwi
- zmniejszona liczba rodzaju białych krwinek zwanych limfocytami
- zmniejszona liczba białych krwinek
- zmniejszona liczba rodzaju białych krwinek zwanych neutrofilami
- upadek

Pacienti w wieku 18 lat lub młodszy

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- zmniejszenie liczby prawidłowych czerwonych krwinek, które przenoszą tlen w organizmie (niedokrwistość)
- zwiększenie apetytu
- wysokie stężenie potasu we krwi
- zwiększona aktywność enzymu we krwi (kwasu moczowego) (hiperurykemia)
- zawroty głowy
- utrata koordynacji mięśniowej, chwiejny chód (ataksja)
- poważna zmiana wzorców myślenia (zaburzenia poznawcze)
- wrażenia czuciowe jak drętwienie i mrowienie (parestezja)
- zaburzenia snu
- ból głowy
- zmiany odczuwania smaku (zaburzenia smaku)
- widzenie błysków światła, niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło, męty lub podwójne widzenie (zaburzenia widzenia)
- zadyszka
- kaszel
- odruchy wymiotne (nudności)
- wymioty
- zaparcie
- biegunka

- ból brzucha
- złamania kości
- ból stawów
- gorączka
- uczucie zmęczenia (zmęczenie)
- zwiększona aktywność enzymu (fosfokinazy kreatynowej) z mięśni we krwi
- zwiększenie masy ciała
- zmniejszona liczba białych krwinek zwanych limfocytami
- zmniejszona liczba rodzaju białych krwinek
- zmniejszona liczba rodzaju białych krwinek zwanych neutrofilami
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych: aminotransferazy asparaginianowej lub fosfatazy alkalicznej we krwi

Często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób)

- zakażenie płuc
- zapalenie (obrzęk i zaczerwienienie) lub zwyrodnienie nerwów obwodowych (nerwów poza mózgiem i rdzeniem kręgowym) powodujące drętwienie, mrowienie, pieczenie (obwodowa neuropatia czuciowa)
- płyn wokół płuc (wysięk opłucnowy)
- uczucie drętwienia i mrowienia warg, języka lub całej jamy ustnej (parestezja w jamie ustnej); ból mięśni (mialgia)
- osłabienie mięśni
- upadek

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek AUGTYRO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, butelce lub blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek AUGTYRO

Substancją czynną leku jest repotrektynib.

AUGTYRO 40 mg: każda kapsułka zawiera 40 mg repotrektynibu

AUGTYRO 160 mg: każda kapsułka zawiera 160 mg repotrektynibu

Pozostałe składniki to:

- *Zawartość kapsułki*: celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna i magnezu stearynian (tylko kapsułki twarde 160 mg) (patrz punkt 2).
- *Otoczka kapsułki*: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), błękit brylantowy (E133 – tylko kapsułki twarde 160 mg).
- Tusz drukarski (kapsułki twarde 40 mg): szelak (E904) i indygokarmin (E132)
- Tusz drukarski (kapsułki twarde 160 mg): szelak i tytanu dwutlenek.

Jak wygląda lek AUGTYRO i co zawiera opakowanie

AUGTYRO 40 mg kapsułki twarde (kapsułki) są nieprzezroczyste, białe, z niebieskim nadrukiem „REP 40”.

AUGTYRO 160 mg kapsułki twarde (kapsułki) są nieprzezroczyste, niebieskie, z białym nadrukiem „REP 160”.

AUGTYRO 40 mg jest dostarczany w pudełku tekturowym zawierającym jedną butelkę z 60 lub 120 kapsułkami twardymi.

AUGTYRO 160 mg jest pakowany w blistry zawierające 10 kapsułek twardych. Każde opakowanie zawiera 20 lub 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.