

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

AUGTYRO 40 mg tvrdé kapsuly
AUGTYRO 160 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

AUGTYRO 40 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 40 mg repotrektinibu.

AUGTYRO 160 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 160 mg repotrektinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

AUGTYRO 40 mg tvrdé kapsuly

Veľkosť 0 (dĺžka 21,7 mm), tvrdá želatínová kapsula s bielym nepriehľadným telom a uzáverom a „REP 40“ vytlačeným modrým atramentom na uzávere.

AUGTYRO 160 mg tvrdé kapsuly

Veľkosť 0 (dĺžka 21,7 mm), tvrdá želatínová kapsula s modrým nepriehľadným telom a uzáverom a „REP 160“ vytlačeným bielym atramentom na uzávere.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek AUGTYRO je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s *ROS1*-pozitívnym pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (*non-small cell lung cancer*, NSCLC).

Liek AUGTYRO je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších s pokročilými solídnymi nádormi exprimujúcimi fúziu génov *NTRK* a

- ktorí už predtým dostávali inhibítor *NTRK* alebo
- predtým ešte nedostávali inhibítor *NTRK*, a možnosti liečby, ktoré nie sú cielené na *NTRK* im poskytujú len obmedzený klinický prínos alebo sa vyčerpali (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu AUGTYROM majú začať a dohliadať na ňu lekári so skúsenosťami s používaním protinádorových liekov.

Testovanie ROSI

Výber pacienta na liečbu repotrektinibom na základe ROSI-pozitívneho stavu NSCLC sa má vyhodnotiť pomocou *in vitro* diagnostickej zdravotníckej pomôcky (*in vitro diagnostics*, IVD) s označením CE a zodpovedajúcim účelom určenia. Ak IVD s označením CE nie je dostupná, má sa použiť alternatívny validovaný test (pozri časti 4.1 a 5.1).

Testovanie NTRK

Výber pacienta na liečbu repotrektinibom na základe NTRK-pozitívneho stavu v solídnych nádoroch sa má vyhodnotiť pomocou IVD s označením CE a zodpovedajúcim účelom určenia. Ak IVD s označením CE nie je dostupná, má sa použiť alternatívny validovaný test (pozri časti 4.1, 4.4 a 5.1).

Dávkovanie

ROSI-pozitívny nemalobunkový karcinóm pľúc

Odporúčaná dávka u dospelých je 160 mg repotrektinibu jedenkrát denne počas 14 dní, po ktorej nasleduje dávka 160 mg repotrektinibu dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Solidne nádory s pozitívou fúzie génov NTRK

Odporúčaná dávka u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších je 160 mg repotrektinibu jedenkrát denne počas 14 dní, po ktorej nasleduje dávka 160 mg repotrektinibu dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Vynechaná dávka

Ak je dávka vynechaná, alebo ak pacient vracia kedykoľvek po užití dávky, má sa v nasledujúcich dávkach pokračovať podľa predpisu. Nesmú sa súčasne užiť dve dávky.

Úpravy dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Odporúčané zníženia dávky z dôvodu nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 1:

Tabuľka 1: Odporúčané zníženia dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Predpísaná dávka	Zníženie dávky	
	Prvý výskyt	Druhý výskyt
160 mg jedenkrát denne	120 mg jedenkrát denne	80 mg jedenkrát denne
160 mg dvakrát denne	120 mg dvakrát denne	80 mg dvakrát denne

Odporúčané úpravy dávky pri konkrétnych nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľke 2 (pozri časti 4.4 a 4.8).

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky pri konkrétnych nežiaducich reakciách

Nežiaduce reakcie	Závažnosť*	Úprava dávkovania
Účinky na centrálny nervový systém	Netolerovateľné 2. stupeň	- Prerušte liečbu, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na nižší alebo rovný 1. stupňu alebo východiskovému stavu. - Znovu začnite s rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou podľa klinickej potreby.
	3. stupeň	- Prerušte liečbu, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na nižší alebo rovný 1. stupňu alebo východiskovému stavu. - Znovu začnite so zníženou dávkou.
	4. stupeň	Liečbu natrvalo ukončíte.

Nežiaduce reakcie	Závažnosť*	Úprava dávkovania
Choroba interstícia pľúc (<i>Interstitial lung disease</i> , ILD)/pneumonitída	Akýkoľvek stupeň	- Prerušte liečbu, ak máte podozrenie na ILD/pneumonitídu. - V prípade potvrdenia ILD/pneumonitídy liečbu natrvalo ukončíte.
Iné klinicky relevantné nežiaduce reakcie	Netolerovateľný 2. stupeň	- Prerušte liečbu, pokým nedôjde k úprave stavu na nižší alebo rovný 1. stupňu alebo východiskovému stavu. - Znovu začnite s rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou, ak nežiaduca reakcia odznie do 4 týždňov.
	3. alebo 4. stupeň	- Prerušte liečbu, až kým nežiaduca reakcia neodznie alebo sa nezmierni na 1. stupeň alebo východiskový stav. - Znovu začnite s rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou, ak nežiaduca reakcia odznie do 4 týždňov. - Liečbu natrvalo ukončíte, ak nežiaduca reakcia neodznie do 4 týždňov. - Liečbu natrvalo ukončíte pri opakovaných udalostiach 4. stupňa

*Závažnosť je definovaná podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Národného onkologického inštitútu (*National Cancer Institute*, NCI), verzia 4.0.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nepožaduje žiadna úprava dávky. AUGTYRO sa neskúmalo u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $> 1,0$ - až $1,5$ -násobok ULN alebo AST $> ULN$) sa nepožaduje žiadna úprava dávky. AUGTYRO sa neskúmalo u pacientov so stredne závažnou (celkový bilirubín $> 1,5$ - až 3 -násobok ULN) alebo závažnou (celkový bilirubín > 3 -násobok ULN) poruchou funkcie pečene a AUGTYRO sa nemá používať u pacientov so stredne závažnou/závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť AUGTYRA u pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC neboli stanovené.

Bezpečnosť a účinnosť AUGTYRA u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov s *NTRK*-pozitívnymi solídnyimi nádormi neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Spôsob podávania

AUGTYRO je určené na perorálne použitie. Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku každý deň v rovnakom čase. Kapsuly sa nesmú otvárať, drviť, žuť a obsah kapsuly sa nesmie rozpúšťať.

AUGTYRO sa môže užívať spolu s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2), nemá sa však užívať s grapefruitom, grapefruitovou šťavou ani s plodmi pomarančovníka horkého (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť pri rôznych typoch nádorov

Prínos AUGTYRA sa stanovil v štúdiách s jednou skupinou zahŕňajúcich dospelých pacientov (N = 88), ktorých nádory preukazovali fúzie génov *NTRK*. Priaznivé účinky AUGTYRA sa preukázali na základe celkovej miery odpovede a trvania odpovede u obmedzeného počtu typov nádorov. Účinok sa môže kvantitatívne líšiť v závislosti od typu nádoru, ako aj súbežne sa vyskytujúcich zmien v genóme (pozri časť 5.1).

Centrálny nervový systém (CNS)

U pacientov užívajúcich AUGTYRO sa hlásilo široké spektrum nežiaducich reakcií CNS vrátane závratu, ataxie a kognitívnych porúch (pozri časť 4.8).

Pacientov je potrebné upozorniť na tieto riziká súvisiace s AUGTYROM, pretože môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť, aby v prípade výskytu nežiaducich reakcií CNS neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje (pozri časť 4.7). Podávanie AUGTYRA sa má prerušiť a následne po zlepšení obnoviť s rovnakou alebo zníženou dávkou, alebo natrvalo ukončiť podľa závažnosti (pozri časť 4.2).

Choroba interstícia pľúc (*Interstitial lung disease*, ILD)/pneumonitída

Pacientov je potrebné upozorniť, aby hlásili symptómy ILD/pneumonitídy, ktoré môžu zahŕňať dýchavičnosť, kašeľ, sipot, bolesť alebo zvieranie na hrudi a hemoptýzu. Pacientov je potrebné sledovať z hľadiska nových alebo zhoršujúcich sa pľúcnych symptómov indikujúcich ILD/pneumonitídu. U pacientov s podozrením na ILD/pneumonitídu sa má podávanie AUGTYRA prerušiť a pri potvrdení ILD/pneumonitídy sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Zlomeniny kostrovej sústavy

V klinických štúdiách sa u dospelých a pediatrických pacientov liečených AUGTYROM hlásili zlomeniny kostrovej sústavy. U dospelých a pediatrických pacientov sa niektoré zlomeniny vyskytli pri páde alebo inom zranení postihnutej oblasti. U niektorých pacientov sa hlásili rádiologické abnormality, ktoré môžu naznačovať nádorové postihnutie. U dospelých aj pediatrických pacientov bola väčšina zlomenín zlomeniny dolných končatín (napr. fibula, tibia alebo chodidlo). Pacientov s prejavmi alebo symptómami (napr. bolesť, zmeny mobility, deformita) zlomenín je potrebné okamžite vyšetriť.

Hepatotoxicita

U pacientov liečených AUGTYROM sa hlásila liekom indukovaná hepatotoxicita (pozri časť 4.8). Podľa klinickej indikácie sa majú monitorovať testy funkcie pečene vrátane ALT, AST a bilirubínu.

Porucha funkcie pečene

AUGTYRO sa neskúmalo u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. AUGTYRO sa nemá používať u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene z dôvodu potenciálneho rizika nadmernej expozície a zvýšeného rizika nežiaducich účinkov (pozri časti 4.2 a 5.2).

Antikoncepcia u žien a mužov

AUGTYRO môže zapríčiniť poškodenie plodu, ak sa podá tehotnej žene (pozri časť 5.3).

Pred začatím liečby AUGTYROM majú ženy vo fertilnom veku podstúpiť tehotenský test pod lekárske dohľadom. Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby AUGTYROM a 2 mesiace po poslednej dávke.

AUGTYRO môže znížiť účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie vrátane perorálnej antikoncepcie (pozri časti 4.5 a 4.6).

Pacienti mužského pohlavia s partnerkami vo fertilnom veku musia počas liečby AUGTYROM a 4 mesiace po poslednej dávke používať kondómy (pozri časti 4.6 a 5.3).

Pediatrická populácia

Údaje o dlhodobej bezpečnosti týkajúce sa používania AUGTYRA u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších nie sú dostupné.

Liekové interakcie

Súbežné podávanie AUGTYRA so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A/P-gp zvyšuje plazmatické koncentrácie repotrektinibu (pozri časť 4.5), čo môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu AUGTYRA so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A/P-gp.

Počas liečby AUGTYROM sa má vyhnúť konzumácii grapefruitov a grapefruitových produktov.

Súbežné podávanie AUGTYRA so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A/P-gp znižuje koncentrácie repotrektinibu (pozri časť 4.5), čo môže znížiť účinnosť AUGTYRA, a má sa mu vyhnúť.

Pomocné látky

AUGTYRO obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe údajov *in vitro* je repotrektinib substrátom CYP3A4 a P-gp.

Účinky iných látok na repotrektinib

Účinok inhibítorov CYP3A4 a inhibítorov P-gp na repotrektinib

Súbežné podávanie viacerých perorálnych dávok itraconazolu (silný inhibítor CYP3A4 a P-gp) s jednorazovou dávkou 80 mg repotrektinibu zvýšilo hodnotu AUC_{0-inf} repotrektinibu 5,9-násobne a C_{max} 1,7-násobne. Súbežné podávanie AUGTYRA so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 alebo P-gp (vrátane, ale nie výlučne, ritonaviru, sakvinaviru, ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, posakonazolu, verapamilu, nifedipínu, felodipínu, fluvoxamínu, grapefruitu alebo plodov pomarančovníka horkého) zvyšuje plazmatické koncentrácie repotrektinibu a preto je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 4.4).

Účinok induktorov CYP3A4 a P-gp na repotrektinib

Súbežné podávanie viacerých perorálnych dávok rifampicínu (silný induktor CYP3A4 a P-gp) s jednorazovou dávkou 160 mg repotrektinibu znížilo hodnotu AUC_{0-inf} repotrektinibu o 92 % a C_{max} o 79 %. Súbežné podávanie AUGTYRA so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 alebo P-gp (vrátane, ale nie výlučne, karbamazepínu, fenytoínu, rifampicínu, ľubovníka bodkovaného –

Hypericum perforatum, apalutamidu, ritonaviru) znižuje plazmatické koncentrácie repotrektinibu a preto je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 4.4).

Účinky repotrektinibu na iné látky

Účinok repotrektinibu na substráty CYP3A4

Repotrektinib je stredne silný induktor CYP3A4. Súbežné podávanie repotrektinibu v dávke 160 mg jedenkrát denne počas 14 dní, po ktorom nasledovalo dávkovanie dvakrát denne počas 7 dní, znížilo hodnotu AUC_{0-inf} o 69 % a C_{max} o 48 % jednorazovej perorálnej dávky midazolamu (substrát CYP3A4). Pri súbežnom podávaní substrátov CYP3A4 (vrátane, ale nie výlučne, cisapridu, cyklosporínu, fentanyl, takrolimusu, alfentanilu, sirolimusu, everolimusu, lovastatínu a simvastatínu) s repotrektinibom je potrebná opatrnosť z dôvodu rizika terapeutického zlyhania.

Účinok repotrektinibu na substráty CYP2B6

Štúdie *in vitro* naznačujú, že repotrektinib je induktorom CYP2B6. Súbežné podávanie AUGTYRA so substrátmi citlivými na substráty CYP2B6 (vrátane, ale nie výlučne, bupropiónu, efavirenzu) môže znížiť ich expozíciu.

Účinok repotrektinibu na substráty enzýmov regulovaných PXR

In vitro štúdie naznačujú, že repotrektinib môže indukovať enzýmy regulované pregnanovým receptorom X (*pregnane X receptor*, PXR), ktoré zahŕňajú CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a UGT. Údaje *in vitro* tiež naznačujú, že repotrektinib inhibuje CYP2C8, CYP2C9 a UGT1A1. Výsledný účinok indukcie a inhibície *in vivo* alebo ich klinický význam nie sú známe. Súbežné podávanie AUGTYRA so substrátmi CYP2C8, CYP2C9 alebo CYP2C19 (vrátane, ale nie výlučne, repaglinidu, warfarínu, tolbutamidu alebo omeprazolu) môže zmeniť ich expozíciu.

Účinok repotrektinibu na iné transportné substráty

Údaje *in vitro* naznačujú, že repotrektinib inhibuje P-gp, proteín rezistencie proti nádorovému ochoreniu prsníka (*breast cancer resistant protein*, BCRP), polypeptid transportujúci organické anióny (OATP1B1), proteín vytlačajúci viaceré liečivá a toxíny (MATE1) a MATE2-K. Súbežné podávanie AUGTYRA so substrátmi citlivými na P-gp (vrátane, ale nie výlučne, dabigatran-etexilátu, digoxínu, edoxabánu alebo fexofenadínu), BCRP (vrátane, ale nie výlučne, metotrexátu, rosvastatínu, sulfasalazínu), OATP1B1 (vrátane, ale nie výlučne, valsartanu, statínov), MATE1 alebo MATE2-K (vrátane, ale nie výlučne, metformínu) môže zvýšiť ich expozíciu. Klinický význam nie je známy.

Perorálna antikoncepcia

Repotrektinib je stredne silný induktor CYP3A4, môže tak znížiť expozíciu progestínu alebo estrogénu do takej miery, že by mohol znížiť účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie vrátane perorálnej antikoncepcie. Preto sa má ženám používajúcim systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu odporučiť, aby používali bariérovú metódu (pozri časť 4.6).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Pred začatím liečby AUGTYROM majú pacientky vo fertilnom veku podstúpiť tehotenský test pod lekárske dohľadom.

Pacientky vo fertilnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby AUGTYROM a minimálne 2 mesiace po poslednej dávke. AUGTYRO môže znížiť účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie vrátane perorálnej antikoncepcie. Ak sa používa hormonálna antikoncepcia, ženám vo fertilnom veku treba odporučiť, aby používali prídavnú bariérovú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Pacienti mužského pohlavia s partnerkami vo fertilnom veku musia počas liečby a 4 mesiace po poslednej dávke AUGTYRA používať kondómy.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa použitia AUGTYRA u tehotných žien. Na základe štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku môže repotrektinib pri podaní tehotným ženám zapríčiniť poškodenie plodu. AUGTYRO sa nesmie používať, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu AUGTYROM. Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa repotrektinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Dojčenie sa má počas liečby AUGTYROM a 10 dní po poslednej dávke prerušiť.

Fertilita

Nevykonalí sa žiadne štúdie fertility s repotrektinibom (pozri časť 5.3). Účinok repotrektinibu na fertilitu žien a mužov nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

AUGTYRO má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť na potenciálne účinky na CNS a poruchy videnia v súvislosti s AUGTYROM, pretože môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak sa u nich vyskytujú nežiaduce reakcie CNS a poruchy videnia (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami u dospelých boli závrat (65 %), dysgeúzia (57 %), zápcha (39 %), parestézia (39 %), anémia (38 %) a dyspnoe (31 %). Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami boli pneumónia (6,2 %), dyspnoe (3,5 %), pleurálny výpotok (3,0 %), pyrexia (1,2 %), svalová slabosť (1,1 %), anémia (1,1 %) a pneumonitída (1,1 %). Nežiaduce reakcie ≥ 3 stupňa sa vyskytli u 43 % pacientov a najčastejšie hlásenými boli anémia (8,8 %), dyspnoe (6,7 %), pneumónia (5,7 %), zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi (3,4 %), zvýšenie telesnej hmotnosti (3,2 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (2,7 %), pleurálny výpotok (2,3 %) a znížený počet neutrofilov (2,1 %). K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu výskytu nežiaducej reakcie došlo u 6,2 % pacientov.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 3 sú zhrnuté nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených AUGTYROM v štúdiu TRIDENT-1 u dospelých ($n = 565$) a v tabuľke 4 sú zhrnuté nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených AUGTYROM v štúdiu CARE ($n = 38$) zahŕňajúce pediatrických pacientov. Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Ak to nie je uvedené inak, frekvencie výskytu nežiaducich reakcií sú založené na frekvenciách výskytu nežiaducich udalostí zo všetkých príčin identifikovaných v klinickej štúdiu s pacientami

vystavenými AUGTYRU s mediánom trvania 7,6 mesiaca. Informácie o hlavnej klinickej štúdii, pozri časť 5.1.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u dospelých pacientov liečených AUGTYROM

		% všetkých stupňov	% ≥ 3. stupňa
Infekcie a nákazy			
Veľmi časté	pneumónia	10,3	5,7
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté	anémia	38,1	8,8
Poruchy metabolizmu a výživy			
Časté	hyperurikémia ^a	5,0	0,7
Poruchy nervového systému			
Veľmi časté	závrat ^b	65,5	3,2
	ataxia ^c	29,0	0,5
	kognitívne poruchy ^d	22,3	1,2
	parestézia ^e ,	39,1	0,7
	periférna senzorická neuropatia ^f	20,2	1,1
	poruchy spánku ^g	17,3	0,2
	bolesť hlavy	20,0	0,4
	dysgeúzia ^h	56,5	0
Poruchy oka			
Veľmi časté	poruchy videnia ⁱ	14,2	0,5
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Veľmi časté	dyspnoe	31,3	6,7
	kašeľ	18,9	0,2
Časté	pneumonitída ^j	3,2	0,9
	pleurálny výpotok	7,1	2,3
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté	nauzea	20,7	1,2
	vracanie	14,5	1,1
	zápcha	39,3	0,2
	hnačka	15,0	0,9
Časté	bolesť brucha	7,3	0,5
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Veľmi časté	svalová slabosť	21,6	1,9
	bolesť v končatine	11,9	0,4
	artralgia	15,2	0,4
	myalgia	12,2	0,5
	bolesť chrbta	10,1	0,5
Časté	zlomeniny kostrovej sústavy ^k	3,5	0,5

		% všetkých stupňov	% ≥ 3. stupňa
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	pyrexia	12,7	0,7
	únavu	24,8	1,2
	znížená chuť do jedla	11,3	0,4
	periférny edém	11,7	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Veľmi časté	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi	17,5	3,4
	zvýšenie telesnej hmotnosti	14,7	3,2
	zvýšená hladina alanínaminotransferázy	22,1	1,9
	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	20,9	2,7
Časté	znížený počet lymfocytov	4,6	1,6
	znížený počet bielych krviniek	9,0	0,9
	znížený počet neutrofilov	8,0	2,1
	zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	6,7	1,2
	zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi	8,3	1,1
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			
Časté	pád	4,6	0,5

^a Hyperurikémia (hyperurikémia, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi)

^b Závrät (závrät, vertigo, posturálny závrät, závrät pri námahe, polohové vertigo)

^c Ataxia (ataxia, porucha chôdze, porucha rovnováhy, cerebelárna ataxia, porucha koordinácie, nystagmus)

^d Kognitívne poruchy (porucha pamäte, poruchy pozornosti, kognitívna porucha, stav zmätenosti, delírium, amnézia, porucha pozornosti s hyperaktivitou, afázia, zmenený stav vedomia, znížený stupeň vedomia, bradyfrénia, bludy, dysgrafia, halucinácie, duševná zaostalosť, mentálna porucha, zmeny duševného stavu, neurologická dekompenzácia)

^e Parestézia (parestézia, hypoestézia, dysestézia, pocit pálenia, anestézia, mravčenie)

^f Periférna senzorická neuropatia (neuralgia, periférna neuropatia, periférna senzorická neuropatia, periférna motorická neuropatia, periférna senzomotorická neuropatia, polyneuropatia)

^g Poruchy spánku (somnolencia, insomnia, hypersomnia, syndróm spánkového apnoe, porucha spánku, abnormálne sny, narkolepsia, syndróm obštrukčného spánkového apnoe, chrápanie)

^h Dysgeúzia (dysgeúzia, porucha chuti, ageúzia, senzorická porucha, alodýnia, hypogeúzia, strata senzorických schopností)

ⁱ Poruchy videnia (rozmazané videnie, zhoršenie videnia, suché oko, fotofóbia, porucha zorného poľa, konjunktivitída, diplopia, bolesť oka, periorbitálny edém, astenopia, katarakta, očný hematóm, fotosenzitívna reakcia, znížená zraková ostrosť, zákal sklovca, blefarospazmus, jadrová katarakta, farbosleposť, infekcia oka, očný edém, opuch oka, ochorenie očného viečka, poranenie očného viečka, svrbenie očných viečok, glaukóm, iridocyklitída, myopia, šeroslepota, oftalmický herpes zoster, orbitálny edém)

^j Pneumonitída (pneumonitída, choroba interstícia pľúc)

^k Zlomeniny kostrovej sústavy (zlomenina chodidla, zlomenina rebra, patologická zlomenina, zlomenina acetabula, zlomenina členka, zlomenina femuru, zlomenina fibuly, kompresná zlomenina chrbtice, zlomenina sterna, zlomenina hornej končatiny)

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u pediatrických pacientov vo veku ≤ 18 rokov liečených AUGTYROM v štúdiu CARE*

		% všetkých stupňov	% ≥ 3. stupňa
Infekcie a nákazy			
Časté	pneumónia	5,3	2,6
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté	anémia	50,0	15,8

		% všetkých stupňov	% ≥ 3. stupňa
Poruchy metabolizmu a výživy			
Veľmi časté	zvýšená chuť do jedla	13,2	0
	hyperkaliémia	10,5	0
	hyperurikémia ^a	15,8	0
Poruchy nervového systému			
Veľmi časté	závrat	21,1	0
	ataxia ^b	15,8	0
	kognitívne poruchy ^c	10,5	0
	parestézia	13,2	0
	poruchy spánku ^d	18,4	2,6
	bolesť hlavy	31,6	0
	dysgeúzia ^c	26,3	0
Časté	periférna senzorická neuropatia ^f	5,3	0
Poruchy oka			
Veľmi časté	poruchy videnia ^g	10,5	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Veľmi časté	dyspnoe	15,8	2,6
	kašeľ	26,3	0
Časté	pleurálny výpotok	5,3	2,6
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté	nauzea	28,9	0
	vracanie	21,1	0
	zápcha	39,5	2,6
	hnačka	18,4	5,3
	bolesť brucha	15,8	2,6
Časté	orálna parestézia	7,9	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Veľmi časté	zlomeniny kostrovej sústavy ^h	18,4	5,3
	artralgia	10,5	0
Časté	myalgia	7,9	0
	svalová slabosť	7,9	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	pyrexia	26,3	0
	únava	36,8	2,6
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Veľmi časté	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi	15,8	0
	zvýšenie telesnej hmotnosti	26,3	15,8
	znížený počet lymfocytov	18,4	0
	znížený počet bielych krviniek	23,7	0
	znížený počet neutrofilov	21,1	2,6
	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	23,7	2,6
	zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi	13,2	0
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			
Časté	pád	7,9	0

^a Hyperurikémia (hyperurikémia, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi)

^b Ataxia (porucha chôdze, ataxia)

^c Kognitívne poruchy (afázia, stav zmätenosti, porucha pamäte, porucha pozornosti s hyperaktivitou, znížená úroveň vedomia)

^d Poruchy spánku (somnolencia, insomnia, syndróm obštrukčného spánkového apnoe)

^e Dysgeúzia (dysgeúzia, alodýnia)

^f Periférna senzorická neuropatia (periférna senzorická neuropatia, periférna motorická neuropatia)

^g Poruchy videnia (rozmazané videnie, bolesť oka, homonymná hemianopia, fotofóbia, porucha zraku)

^h Zlomeniny kostrovej sústavy (zlomenina členka, zlomenina chodidla, únavová zlomenina, zlomenina fibuly, zlomenina, zlomenina tibie)

* Frekvencie zahŕňajú údaje od dvoch dospelých pacientov

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Závrat

U 565 dospelých pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku AUGTYRA v štúdiu TRIDENT-1, sa závrat (zahŕňajúci závrat, vertigo, posturálny závrat, závrat pri námahe a polohové vertigo) hlásil u 65,5 % (370/565) pacientov. Závrat 3. stupňa sa hlásil u 3,2 % (18/565) pacientov.

Medián času do nástupu bol 7 dní (rozsah: 1 deň až 2,1 roka). K vyriešeniu došlo u 187 pacientov (50,5 %) s mediánom času do vyriešenia 40,0 týždňov (rozsah: 0,1 týždňa až 323,6+ týždňov). Zníženie dávky sa vyžadovalo u 11,5 % (65/565) pacientov a u 10,3 % (58/565) sa vyžadovalo prerušenie dávky AUGTYRA z dôvodu závratu.

Ataxia

Ataxia (zahŕňajúca ataxiu, poruchy chôdze, poruchu rovnováhy, cerebelárnu ataxiu a abnormálnu koordináciu) sa hlásila u 29,0 % (164/565) pacientov. Ataxia 3. stupňa sa hlásila u 0,5 % (3/565) pacientov. Medián času do nástupu bol 17 dní (rozsah: 1 deň až 3,1 roka). K vyriešeniu došlo u 85 pacientov (51,8 %) s mediánom času do vyriešenia 28,4 týždňov (rozsah: 0,4+ týždňa až 257,6+ týždňov). Zníženie dávky sa vyžadovalo u 7,6 % (43/565) pacientov, u 5,0 % (28/565) sa vyžadovalo prerušenie dávky a 0,2 % (1/565) ukončilo liečbu AUGTYROM z dôvodu ataxie.

Kognitívne poruchy

Kognitívne poruchy sa hlásili u 22,3 % (126/565) pacientov. Kognitívne poruchy zahŕňali poruchu pamäte (12,2 %), poruchy pozornosti (10,3 %), kognitívnu poruchu (6,2 %), stav zmätenosti (2,1 %), delírium (1,2 %), amnéziu (0,9 %), poruchu pozornosti s hyperaktivitou, afáziu (každé 0,7 %), znížený stupeň vedomia (0,5 %), zmenený stav vedomia, neurologickú dekompenzáciu (každé 0,4 %), bradyfréniu, bludy, dysgrafiú, halucinácie, duševnú zaostalosť, mentálnu poruchu a zmenu duševného stavu (každé 0,2 %). Kognitívne poruchy 3. stupňa sa hlásili u 1,2 % (7/565) pacientov. Medián času do nástupu kognitívnych porúch bol 37 dní (rozsah: 1 deň až 2,1 roka). K vyriešeniu došlo u 56 pacientov (44,4 %) s mediánom času do vyriešenia 69,3 týždňov (rozsah: 0,1 týždňa až 235,7+ týždňov). Zníženie dávky sa vyžadovalo u 1,9 % (11/565) pacientov, u 1,6 % (9/565) sa vyžadovalo prerušenie dávky a 0,9 % (5/565) pacientov ukončilo liečbu AUGTYROM z dôvodu kognitívnych nežiaducich reakcií.

Výskyty hlásených nežiaducich reakcií CNS boli podobné u pacientov s metastázami v CNS alebo bez nich.

Zlomeniny kostrovej sústavy

Zlomeniny kostrovej sústavy (zahŕňajúce zlomeninu chodidla, zlomeninu rebra, patologickú zlomeninu, zlomeninu acetabula, zlomeninu členka, zlomeninu femuru, zlomeninu fibuly, kompresnú zlomeninu chrčtice, zlomeninu sterna, zlomeninu hornej končatiny) sa hlásili u 3,5 % (20/565) pacientov. Zlomeniny kostrovej sústavy 3. stupňa sa hlásili u 0,4 % (2/565) pacientov. Medián času do nástupu bol 5,6 mesiacov (rozsah: 10 dní až 2,5 roka). K vyriešeniu došlo u 10 pacientov (50,0 %) s mediánom času do vyriešenia 40 týždňov (rozsah: 0,1 týždňa až 220,9+ týždňov). Prerušenie dávky sa vyžadovalo u 0,7 % (4/565) pacientov. Ukončenie liečby AUGTYROM sa vyžadovalo u 0,2 % (1/565) pacientov z dôvodu zlomenín kostrovej sústavy.

Zlomeniny kostrovej sústavy (zahŕňajúce zlomeninu členka, zlomeninu chodidla, zlomeninu, únavovú zlomeninu, zlomeninu tibie a zlomeninu fibuly) sa hlásili u 18,4 % (7/38) pediatrických pacientov. Zlomeniny kostrovej sústavy 3. stupňa sa hlásili u 5,3 % (2/38) pediatrických pacientov. Medián času

do nástupu bol 4,2 mesiacov (rozsah: 25 dní až 16,9 mesiacov). K vyriešeniu došlo u 57,1 % (4/7) pacientov s časom do vyriešenia 10 dní-6,7 mesiacov. Prerušenie dávky sa vyžadovalo u 10,5 % (4/38) pacientov. Ukončenie liečby AUGTYROM sa vyžadovalo u 2,6 % (1/38) pediatrických pacientov z dôvodu zlomenín kostrovej sústavy.

ILD/pneumonitída

U 565 pacientov liečených AUGTYROM sa ILD/pneumonitída hlásili u 3,2 % (18/565) pacientov. ILD/pneumonitída 3. stupňa sa hlásili u 0,9 % (5/565) pacientov. Medián času do nástupu bol 56 dní (18 dní až 11,7 mesiacov). K vyriešeniu došlo u 12 pacientov (66,7 %) s mediánom času do vyriešenia 7,4 týždňov (rozsah: 0,6 týždňa až 67,7+ týždňov). Prerušenie dávky sa vyžadovalo u 1,4 % (8/565) pacientov, u 0,5 % (3/565) pacientov sa vyžadovalo zníženie dávky a 0,9 % (5/565) pacientov natrvalo ukončilo liečbu AUGTYROM z dôvodu ILD/pneumonitídy.

Dyspnoe

U 565 pacientov liečených AUGTYROM sa dyspnoe vyskytlo u 31,3 % (177/565) pacientov, s 3. stupňom u 5,1 % (29/565). Medián času do nástupu dyspnoe bol 43 dní (rozsah: 1 deň až 2,1 roka). K vyriešeniu došlo u 75 pacientov (42,4 %) s mediánom času do vyriešenia 35,6 týždňov (rozsah: 0,1 týždňa až 269,1+ týždňov). Zníženie dávky sa vyžadovalo u 1,6 % (9/565) pacientov, u 6,5 % (37/565) sa vyžadovalo prerušenie dávky a u 1,1 % (6/565) pacientov sa vyžadovalo ukončenie liečby AUGTYROM z dôvodu dyspnoe.

Hepatotoxicita

U 565 pacientov liečených AUGTYROM sa zvýšená hladina alaníntransaminázy (ALT) vyskytla u 22,1 % (125/565) pacientov, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) sa vyskytla u 20,9 % (118/565), vrátane zvýšenej hladiny ALT 3. stupňa u 1,8 % (10/565) a zvýšenej hladiny AST 3. stupňa u 2,5 % (14/565). Medián času do nástupu bol 19 dní (rozsah: 1 deň až 2,9 roka). K vyriešeniu došlo u 120 pacientov (78,9 %) s mediánom času do vyriešenia 5 týždňov (0,7+ týždňa až 92,0+ týždňov). Prerušenie dávky sa vyžadovalo u 3 % (17/565) pacientov, u 1,2 % (7/565) pacientov sa vyžadovalo zníženie dávky.

Poruchy zraku

U 565 pacientov, ktorí dostávali AUGTYRO, sa zmeny videnia vyskytli u 14,2 % (80/565) pacientov, vrátane poruchy videnia 3. stupňa u 0,5 % (3/565). Poruchy videnia zahŕňali rozmazané videnie (4,1 %), zhoršenie videnia (2,3 %), suché oko (1,6 %). K vyriešeniu došlo u 34 pacientov (42,5 %) s rozsahom času do vyriešenia 0,1 týždňa až 226,9+ týždňov. Prerušenie dávky sa vyžadovalo u 1,2 % (7/565) pacientov, u 0,2 % (1/565) pacientov sa vyžadovalo zníženie dávky a 0,2 % (1/565) pacientov natrvalo ukončilo liečbu AUGTYROM z dôvodu porúch videnia.

Svalová slabosť

AUGTYRO môže spôsobiť svalovú slabosť so zvýšením hladiny kreatínfosfokinázy (*creatine phosphokinase*, CPK) alebo bez neho. U 565 pacientov liečených AUGTYROM sa svalová slabosť vyskytla u 21,6 % (122/565) pacientov, s 3. stupňom u 1,9 % (11/565). Medián času do nástupu svalovej slabosti bol 39 dní (rozsah: 1 deň až 3,4 roka). K vyriešeniu došlo u 49 pacientov (40,2 %) s mediánom času do vyriešenia 86,6 týždňov (0,3 týždňa až 236,6+ týždňov). Prerušenie dávky sa vyžadovalo u 5,5 % (31/565) pacientov, u 4,8 % (27/565) pacientov sa vyžadovalo zníženie dávky a 0,9 % (5/565) pacientov natrvalo ukončilo liečbu AUGTYROM z dôvodu svalovej slabosti.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť AUGTYRA sa hodnotila v otvorenej, multicentrickej štúdií CARE fázy I/II s jednou skupinou s viacerými kohortami s 38 pediatrickými pacientami (zahŕňajúcich 22 pediatrických pacientov vo veku < 12 rokov, 14 pediatrických pacientov vo veku 12-17 rokov a 2 pacientov vo veku ≥ 18 rokov) s pokročilými alebo metastatickými nádormi s fúziou génov *ALK*, *ROS1* alebo *NTRK1-3*. Zo 14 pacientov vo veku 12 až 17 rokov bolo 7 pacientov pozitívnych na *NTRK*.

Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov boli vzhľadom na frekvenciu a intenzitu porovnateľné s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých, okrem zlomenín kostrovej sústavy, ktoré sa

pozorovali s vyššou frekvenciou u pediatrických pacientov (18,4 %) v porovnaní s dospelými (3,5 %). V spektre nežiaducich reakcií hlásených u dospelých a v pediatrickej populácii neboli zjavné žiadne rozdiely a nepozorovali sa žiadne nové ani neočakávané nežiaduce reakcie. Udalosti hlásené v dospeljej populácii je možné pozorovať aj u detí a dospievajúcich. Najčastejšími nežiaducimi reakciami u pediatrických pacientov boli zápcha, únava a bolesť hlavy. Najčastejšími nežiaducimi reakciami ≥ 3 . stupňa u pediatrických pacientov boli zvýšenie telesnej hmotnosti, hnačka a zlomeniny kostrovej sústavy.

Starší pacienti

Z 565 pacientov, ktorí dostávali AUGTYRO bolo 25 % vo veku 65 rokov alebo starších a 6 % bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií bola u pacientov vo veku < 65 rokov a u pacientov vo veku ≥ 65 rokov vo všeobecnosti podobná. Frekvencie výskytu závažných nežiaducich reakcií boli vyššie u pacientov vo veku 65-75 rokov (48 %) a pacientov vo veku ≥ 75 rokov (63 %) v porovnaní s pacientmi vo veku 18-65 rokov (37 %). Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami u pacientov vo veku ≥ 65 rokov boli pneumónia a pleurálny výpotok. Miera ukončenia liečby bola vyššia u pacientov vo veku 65-75 rokov (16 %) a ≥ 75 rokov (23 %) v porovnaní s pacientmi vo veku 18-65 rokov (9 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním AUGTYROM sú obmedzené. Symptómy predávkovania nie sú stanovené. V prípade predávkovania majú lekári dodržiavať všeobecné podporné opatrenia a liečiť symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, inhibítory proteínových kináz, ATC kód: L01EX28

Mechanizmus účinku

Repotrektnib je inhibítorom protoonkogénnej tyrozín-proteínkinázy *ROS1*, tropomyozínových receptorových tyrozínkináz (*tropomyosin receptor tyrosine kinases*, TRK) TRKA, TRKB, TRKC a kinázy anaplastického lymfómu (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK) s hodnotami IC₅₀ 0,05 až 1,04 nmol/l.

Fúzne proteíny, ktoré obsahujú domény *ROS1* alebo TRK, dokážu riadiť tumorogénny potenciál prostredníctvom hyperaktívacie *downstream* signálnych dráh, čo vedie k neobmedzenej bunkovej proliferácii. Repotrektnib preukázal *in vitro* a *in vivo* inhibíciu bunkových línií exprimujúcich ciele fúzne onkogény *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC a príslušné mutácie (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Repotrektnib sa viaže vnútri ohraničenia väzbového miesta ATP a zabraňuje sterickej interferencii spôsobenej mutáciami v čele rozpúšťadla aj v *gatekeeper* génoch.

Elektrofyziológia srdca

Analýza údajov EKG od 334 pacientov v štúdiu TRIDENT-1 fázy 2, ktorí dostávali AUGTYRO v odporúčanej dávke (neznámy prandiálny stav) preukázala, že horná hranica 90 % intervalu

spoľahlivosti (*confidence interval*, CI) priemernej zmeny QTcF od východiskovej hodnoty (Δ QTcF) prekročila 10 milisekúnd (ms) pre niekoľko odhadov časového bodu, ale zostala na hodnote < 20 ms. Pacienti so zvýšeným rizikom predĺženia QTc neboli zaradení do štúdie TRIDENT-1.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť repotrektinibu sa hodnotila v multicentrickej, otvorenej klinickej štúdii s jednou skupinou s viacerými kohortami (TRIDENT-1) fázy I/II s dospelými pacientami so solídnymi nádormi s prestavbami génu *ROS1* alebo *NTRK1-3*. Pacienti dostávali rôzne dávky a mali rôzne dávkovacie režimy repotrektinibu (156 [91 %] dostávalo dávku 160 mg repotrektinibu perorálne jedenkrát denne počas prvých 14 dní liečby, po ktorých nasledovala dávka 160 mg perorálne dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity).

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola celková miera odpovede (*overall response rate*, ORR) podľa zaslepeného nezávislého centrálneho hodnotenia (*blinded independent central review*, BICR) v súlade s kritériami hodnotenia odpovede u solídnych nádorov (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) verzie 1.1. Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli trvanie odpovede (*duration of response*, DOR), prežívanie bez progresie ochorenia (*progression free survival*, PFS) podľa BICR v súlade s RECIST verzia 1.1 a celkové prežívanie (*overall survival*, OS). Intrakraniálna odpoveď v súlade s modifikovanými kritériami RECIST verzia 1.1 bola posudzovaná podľa BICR. Hodnotenie nádorov pomocou zobrazovania sa vykonávalo minimálne každých 8 týždňov.

ROS1-pozitívny NSCLC

Účinnosť repotrektinibu sa hodnotila v podskupine dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým *ROS1*-pozitívnym NSCLC zozbieranej zo štúdie TRIDENT-1 fázy I/II. Pacienti museli mať výkonnostný stav podľa ECOG ≤ 1 , merateľné ochorenie podľa RECIST verzia 1.1 s následným sledovaním ≥ 8 mesiacov po prvej dávke. Identifikácia fúzií *ROS1* v nádorových vzorkách sa prospektívne určovala v miestnych laboratóriách pomocou testov sekvenovania novej generácie (*next-generation sequencing*, NGS), polymerázovej reťazovej reakcie (*polymerase chain reaction*, PCR) alebo fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (*fluorescence in situ hybridisation*, FISH). Všetky *ROS1*-pozitívne nádory podľa miestneho FISH testovania vyžadovali potvrdenie od centrálneho laboratória pomocou analyticky validovaného NGS testu. Fúzie *ROS1* boli identifikované pomocou NGS u 57 % pacientov, FISH u 22 % pacientov a PCR u 21 % pacientov. U všetkých pacientov sa na začiatku liečby posudzovali lézie CNS.

U 121 pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení inhibítorom *ROS1* bol medián veku 57 rokov (rozsah: 28-93), 23 % bolo vo veku 65 rokov alebo starších a 5 % bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Väčšinu tvorili ženy (56 %), Ázijčania (60 %) alebo belosi (30 %), a nikdy nefajčili (63 %). Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (38 %) a 1 (62 %). Na začiatku liečby malo 92 % pacientov metastatické ochorenie, 25 % pacientov malo metastázy CNS podľa BICR, 97 % pacientov malo adenokarcinóm, 26 % pacientov dostávalo predchádzajúcu chemoterapiu na báze platiny na lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie.

U 107 pacientov, ktorí dostali 1 predchádzajúcu liečbu *ROS1* TKI (krizotinib 77 %, entrectinib 21 % a ceritinib 3 %) bez akejkoľvek predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny, bol medián veku 57 rokov (rozsah: 33-81), 29 % bolo vo veku 65 rokov alebo starších a 8 % bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Väčšinu tvorili ženy (74 %), Ázijčania (42 %) alebo belosi (49 %), nikdy nefajčili (68 %) a výkonnostný stav ECOG bol 0 (34 %) a 1 na začiatku liečby (66 %). Na začiatku liečby malo 98 % pacientov metastatické ochorenie, 40 % malo metastázy CNS podľa BICR a 96 % malo adenokarcinóm.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti u pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC podľa hodnotenia BICR

Parametre účinnosti	Pacienti, ktorí neboli v minulosti liečení inhibítorom <i>ROS1</i> (N = 121)	Pacienti predtým liečení inhibítorom <i>ROS1</i> (N = 107)
Potvrdená celková miera odpovede, % (95 % CI)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Miera kompletnej odpovede, N (%)	15 (12)	8 (8)
Miera čiastočnej odpovede, N (%)	78 (65)	44 (41)
Medián dĺžky trvania odpovede (<i>Median Duration of Response</i> , mDOR) v mesiacoch (95 % CI)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Rozsah (mesiace)	1,4+ – 49,7+	1,8+ – 31,4
12-mesačná trvalá odpoveď v % (95 % CI)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
18-mesačná trvalá odpoveď v % (95 % CI)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
24-mesačná trvalá odpoveď v % (95 % CI)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

Orientačné body DOR sú stanovené podľa K-M odhadov.

Minimálne následné sledovanie bolo 7 mesiacov.

+ označuje pretrvávajúcu odpoveď.

NE: Nebolo stanovené (*Not estimated*)

Medián času do odpovede bol 1,84 (rozsah 1,5; 7,4) mesiaca u pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení TKI a 1,84 (rozsah 1,6; 22,1) mesiaca u pacientov po predchádzajúcej liečbe TKI.

Zo 121 pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení TKI, malo 14 merateľné metastázy CNS na začiatku liečby podľa hodnotenia BICR (4 pacienti podstúpili výkon na CNS počas 60 dní po prvej dávke skúšanej liečby) a intrakraniálna odpoveď sa pozorovala u 12 pacientov (3 kompletne odpovede (*complete response*, CR) a 9 čiastočných odpovedí (*partial response*, PR)) s intrakraniálnou celkovou mierou odpovede (*overall response rate*, ORR) 86 % (95 % CI: 57; 98). Zo 107 pacientov po predchádzajúcej liečbe TKI bez akejkoľvek predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny malo 23 merateľné metastázy v CNS na začiatku liečby podľa hodnotenia BICR (7 pacientov podstúpilo výkon na CNS počas 60 dní po prvej dávke skúšanej liečby) a intrakraniálna odpoveď sa pozorovala u 10 pacientov (2 CR a 8 PR) s intrakraniálnou ORR 44 % (95 % CI: 23; 66).

U 35 pacientov po predchádzajúcej liečbe ROS1 TKI so *solvent-front* mutáciou bola ORR 51,4 % (95 % CI: 34,0; 68,6).

Solidne nádory s pozitívou fúziou génov NTRK

Účinnosť repotrektinibu sa hodnotila v populácii pacientov s lokálne pokročilými (nevhodné na chirurgickú, radiačnú alebo multimodálnu terapiu) alebo metastatickými solídnyimi nádormi s pozitívou fúziou génov *NTRK*- zhromaždenej z fázy I/II. Pacienti museli mať výkonnostný stav ECOG ≤ 1 a merateľné ochorenie podľa RECIST verzia 1.1 s následným sledovaním ≥ 8 mesiacov po prvej dávke. Identifikácia fúzií génov *NTRK* vo vzorkách nádorov sa prospektívne určovala v miestnych laboratóriách pomocou NGS, PCR alebo FISH testov. Všetky nádory s pozitívou fúziou génov *NTRK* 1-3 podľa miestneho FISH testovania vyžadovali potvrdenie od centrálného laboratória pomocou analyticky validovaného NGS testu. Fúzie *NTRK* boli identifikované pomocou NGS u 96 %, FISH u 2,5 % a PCR u 1,7 % pacientov. U všetkých pacientov sa na začiatku liečby posudzovali lézie CNS.

U 51 pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení TKI vo fáze I/II bol medián veku 61 rokov (rozsah: 25-84), 41 % bolo vo veku 65 rokov alebo starších a 12 % bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Väčšinu tvorili ženy (53 %), Ázijčania (51 %) alebo belosi (25 %). Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (45 %) a 1 (55 %). Na začiatku liečby malo 96 % pacientov metastatické ochorenie a 20 % pacientov malo metastázy CNS podľa BICR. Najčastejšími nádormi boli NSCLC 53 %, rakovina štítnej žľazy 12 %, rakovina slinných žliaz 10 % a sarkóm mäkkých tkanív 6 %.

U 69 pacientov po predchádzajúcej liečbe TKI vo fáze I/II dostalo 17 % pacientov 2 predchádzajúce liečby TKI, 52 % pacientov dostalo larotreklinib a 46 % entreklinib, medián veku bol 56 rokov (rozsah: 18-81), 36 % bolo vo veku 65 rokov alebo starších a 7 % bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Pacienti boli ženy (48 %); Ázijčania (30 %) alebo belosi (58 %). Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (39 %) a 1 (61 %). Na začiatku liečby malo 91 % pacientov metastatické ochorenie a 23 % pacientov malo metastázy CNS podľa BICR. Najčastejšími nádormi boli NSCLC 25 %, rakovina slinných žliaz 17 %, sarkóm mäkkých tkanív 15 % a rakovina štítnej žľazy 10 %.

ORR a DOR sa hodnotili podľa BICR a v súlade s RECIST verzia 1.1. Intrakraniálna odpoveď v súlade s modifikovanými kritériami RECIST verzia 1.1 sa posudzovala podľa BICR. Hodnotenie nádorov pomocou zobrazovania sa vykonávalo minimálne každých 8 týždňov. Populácie primárnej účinnosti zahŕňali 51 pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení inhibítorom TKI a 69 pacientov, ktorí dostali 1 predchádzajúcu liečbu inhibítorom TKI. Výsledky účinnosti s minimálnym následným sledovaním 8 mesiacov sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Celková účinnosť podľa BICR u dospelých s nádormi s pozitívou fúzie génov *NTRK*

Parametre účinnosti	Pacienti, ktorí neboli v minulosti liečení TKI (n = 51)	Pacienti vopred liečení TKI (n = 69)
Potvrdená celková miera odpovede, % (95 % CI)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Kompletná odpoveď N (%)	8 (16)	2 (3)
Čiastočná odpoveď N (%)	22 (43)	31 (45)
Medián dĺžky trvania odpovede v mesiacoch (95 % CI)	NE (NE; NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Rozsah (mesiace)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
6-mesačná trvalá odpoveď v % (95 % CI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
9-mesačná trvalá odpoveď v % (95 % CI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
12-mesačná trvalá odpoveď v % (95 % CI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

95 % CI na základe Kaplanovej-Meierovej metodológie s použitím Greenwoodovho odhadu rozptylu.

Orientačné body DOR sú stanovené podľa K-M odhadov.

Minimálne následné sledovanie bolo 8 mesiacov.

+ označuje pretrvávajúcu odpoveď.

NE: Nebolo stanovené

Medián času do odpovede bol 1,8 (rozsah: 1,6; 7,3) mesiaca u pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení TKI a 1,9 (rozsah: 1,7; 3,7) mesiaca u pacientov po predchádzajúcej liečbe TKI.

U 30 pacientov po predchádzajúcej liečbe *NTRK* TKI s mutáciou v čele rozpúšťadla na začiatku liečby bola ORR 53 % (95 % CI: 34,3; 71,7).

ORR a DOR podľa typu nádoru u dospelých pacientov so solídnymi nádormi s pozitívou fúzie génov *NTRK* sú uvedené nižšie v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti u pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení TKI so solídnymi nádormi s pozitívitou fúzie génov *NTRK*

Typ nádoru	Pacienti (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95 % CI	Rozsah (mesiace)
NSCLC	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Rakovina štítnej žľazy	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Rakovina slinných žliaz	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Sarkóm mäkkých tkanív	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Iné*	3	SD, SD, SD	NA	NA
Kolorektálny karcinóm	2	CR, SD	NA	7,5+
Rakovina prsníka	2	PD; PD	NA	NA
Glioblastóm	1	SD	NA	NA
Cholangiokarcinóm	1	PD	NA	NA
Nádor pošvy periférneho nervu	1	PR	NA	23,0+

* Zahŕňa rakovinu pažeráka, rakovinu prostaty a rakovinu hlavy a krku.

PD: progresívne ochorenie; PR: čiastočná odpoveď; SD: stabilné ochorenie; NA: neuplatňuje sa

+ označuje pretrvávajúcu odpoveď.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti u pacientov vopred liečených TKI so solídnymi nádormi s pozitívitou fúzie génov *NTRK*

Typ nádoru	Pacienti (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95 % CI	Rozsah (mesiace)
NSCLC	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Nádorové ochorenie slinných žliaz	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Sarkóm mäkkých tkanív	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Nádorové ochorenie štítnej žľazy	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Iné*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Kolorektálny karcinóm	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastóm	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Neuroendokrinný nádor	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Nádorové ochorenie pankreasu	3	PD, PD, SD	NA	NA
Cholangiokarcinóm	2	PR; PD	NA	1,8
Nádor pošvy periférneho nervu	2	PR; PR	NA	5,5; 11,1
Nádorové ochorenie prsníka	1	PR	NA	15,6+

* Zahŕňa nádorové ochorenie žľzníka, rakovinu krčka maternice, gastrointestinálny stromálny nádor, mukoepidermoid a nádory z neznámeho primárneho ložiska.

PD: progresívne ochorenie; PR: čiastočná odpoveď; SD: stabilné ochorenie; NA: neuplatňuje sa

+ označuje pretrvávajúcu odpoveď.

Z dôvodu zriedkavosti nádorov s pozitívitou fúzie génov *NTRK* boli pacienti študovaní naprieč viacerými typmi nádorov s obmedzeným počtom pacientov pri niektorých typoch nádorov, čo spôsobilo neistotu v odhade ORR podľa typu nádoru. ORR v celkovej populácii nemusí zodpovedať očakávanej odpovedi pri konkrétnom type nádoru.

AUGTYRO sa hodnotilo u pediatrických pacientov s lokálne pokročilými alebo metastatickými nádormi so zmenou v *NTRK* v otvorenej, multicentrickej štúdií CARE fázy I/II s jednou skupinou s viacerými kohortami. Účinnosť sa hodnotila u pacientov, ktorí dostávali AUGTYRO perorálne buď v dávke 160 mg jedenkrát denne, alebo 160 mg jedenkrát denne počas 14 dní, po ktorej nasledovala dávka 160 mg dvakrát denne alebo ekvivalentná dávka u dospelých až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Pacienti museli mať Lanského skóre (< 16 rokov) alebo Karnofského skóre ($\geq$ 16 rokov) minimálne 50 a merateľné ochorenie podľa kritérií RECIST verzia 1.1 alebo hodnotenia odpovede na základe neuro-onkologických kritérií (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO). Pacienti s primárnym nádorom CNS alebo metastázami CNS museli byť neurologicky stabilní a na stabilnej alebo znižujúcej sa dávke steroidov počas minimálne 14 dní pred zaradením.

Identifikácia fúzií génov *NTRK1-3* vo vzorkách nádorov sa prospektívne určovala v miestnych laboratóriách pomocou NGS, PCR alebo FISH testov. Všetky nádory s pozitívitou fúzie génov *NTRK* podľa miestneho FISH testovania vyžadujú retrospektívne potvrdenie od centrálného laboratória pomocou analyticky validovaného NGS testu.

Primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli ORR podľa BICR v súlade s kritériami RECIST verzia 1.1 alebo RANO a sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli DOR a PFS podľa BICR v súlade s kritériami RECIST verzia 1.1 alebo RANO a OS. Hodnotenie nádorov pomocou zobrazovania sa vykonávalo minimálne každých 8 týždňov.

V štúdií CARE sa hodnotilo trinásť pediatrických pacientov s pozitívitou *NTRK* (vekový rozsah: 1 rok až 15 rokov; 5 bolo vo veku 12-17 rokov), ktorí mali merateľné ochorenie na začiatku liečby podľa BICR a minimálne jedno zobrazovacie vyšetrenie po začatí liečby. Z nich 5 nebolo predtým liečených *NTRK* TKI (3 nádory CNS a 2 solídne nádory) a 8 dostalo predchádzajúcu liečbu *NTRK* TKI (3 nádory CNS a 5 solídnych nádorov).

U 5 pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení TKI, sa pozorovala 1 kompletná odpoveď a 2 čiastočné odpovede. U 8 pacientov po predchádzajúcej liečbe TKI došlo k 2 čiastočným odpovediam.

Podmienečné schválenie

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s AUGTYROM v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu lokálne pokročilých alebo metastatických solídnych nádorov s pozitívitou fúzie génov *NTRK* (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické (*pharmacokinetic*, PK) parametre repotrektinibu boli charakterizované u pacientov so solídnymi nádormi s pozitívitou fúzie génov *NTRK*, *ROS1*-pozitívnym NSCLC a u zdravých osôb. Zvýšené hodnoty maximálnej koncentrácie (C_{max}) a plochy pod krivkou v čase do nekonečna (*area under the curve over time to infinity*, AUC_{0-inf}) repotrektinibu boli približne úmerné dávke (ale menej

ako lineárne) s odhadovanými sklonmi $C_{\max}$ 0,78 a $AUC_{0-\infty}$ 0,70, v rozsahu jednorazovej dávky 40 mg až 240 mg. Rovnovážny stav PK bol závislý od času v dôsledku autoindukcie CYP3A4. Hodnota priemernej koncentrácie (C_{avg}) v rovnovážnom stave v dávkovacom režime 160 mg dvakrát denne je podobná hodnote C_{avg} po podaní jednorazovej dávky 160 mg.

Odhadovaný geometrický priemer (CV%) $C_{\max}$ repotrektinibu v rovnovážnom stave je 572 ng/ml (38,3 %), $C_{\min}$ je 158 ng/ml (57,7 %) a C_{avg} (AUC_{0-12h} vydelený dávkovacím intervalom) je 347 ng/ml (42,3 %) pri dávke 160 mg dvakrát denne.

Absorpcia

Po perorálnom podaní vzostupných jednorazových dávok repotrektinibu v rozsahu od 40 mg do 240 mg preukázal repotrektinib rýchlu absorpciu, pričom sa $C_{\max}$ vyskytla približne 2-3 hodiny po podaní dávky nalačno. Geometrický priemer (CV%) absolútnej biologickej dostupnosti repotrektinibu je 45,7 % (19,6 %).

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 160 mg (podávané ako 40 mg kapsuly) zvýšilo jedlo s vysokým obsahom tuku a kalórií (916 kalórií, 56 % tuku) $AUC_{0-\infty}$ repotrektinibu o 56 % a hodnotu $C_{\max}$ o 149 %. V inej štúdii jedlo s vysokým obsahom tuku a kalórií zvýšilo $AUC_{0-\infty}$ o 42 % a $C_{\max}$ o 110 % po jednorazovej 160 mg perorálnej dávke (podávanej ako 160 mg kapsuly). Podobné zvýšenia ($AUC_{0-\infty}$ o 36 % a $C_{\max}$ o 124 %) sa pozorovali s jedlom s nízkym obsahom tuku a kalórií.

Maximálna koncentrácia repotrektinibu sa dosiahla približne po 4 až 6 hodinách po perorálnom podaní jednorazovej dávky 40 mg až 160 mg pri podaní po jedle (jedlo s vysokým obsahom tuku).

Distribúcia

Väzba repotrektinibu na proteín ľudskej plazmy *in vitro* bola 95,4 %. Pomer v krvi a v plazme *in vitro* bol 0,56. U pacientov s rakovinou po perorálnom podaní jednorazovej dávky 160 mg repotrektinibu bol geometrický priemer (CV%) zdanlivého distribučného objemu (V_z/F) 432 l (55,9 %).

Biotransformácia

Repotrektinib sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, v dôsledku čoho vznikajú hydroxylované metabolity a následne dochádza k sekundárnej glukuronidácii. Žiadny metabolit neprekročil 10 % celkovej cirkulujúcej rádioaktivity súvisiacej s liekom.

Eliminácia

Eliminácia repotrektinibu je závislá od času v dôsledku autoindukcie CYP3A4.

U pacientov s nádorovým ochorením po perorálnom podaní jednorazovej dávky 160 mg repotrektinibu bol geometrický priemer (CV%) zdanlivého perorálneho klírensu (CL/F) 15,9 l/h (45,5 %). Na základe populačnej PK (popPK) analýzy sa u pacientov s rakovinou stanovil priemerný terminálny polčas ($t_{1/2}$) jednorazovej dávky (*single dose*, SD) na 68,6 (29,6) hodín a terminálny $t_{1/2}$ v rovnovážnom stave sa stanovil na 44,5 (20,8) hodín.

Po jednorazovej perorálnej dávke 160 mg [^{14}C] repotrektinibu sa 4,84 % (0,56 % ako nezmenených) rádioaktivity zistilo v moči a 88,8 % (50,6 % ako nezmenených) v stolici.

Farmakokinetika u osobitných populácií

Porucha funkcie obličiek

V analýze popPK nemala mierna (eGFR-CKD-EPI 60 až 90 ml/min, n = 139) alebo stredne závažná (eGFR-CKD-EPI 30 až 60 ml/min, n = 27) porucha funkcie obličiek vplyv na klírens repotrektinibu. Repotrektinib sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/min).

Porucha funkcie pečene

V analýze popPK nemala mierna porucha funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,0- až 1,5-násobok ULN alebo AST > ULN, n = 59) vplyv na klírens repotrektinibu. U pacientov so stredne závažnou (celkový bilirubín > 1,5- až 3-násobok ULN) alebo závažnou (celkový bilirubín > 3-násobok ULN) poruchou funkcie pečene sa farmakokinetika repotrektinibu nestanovila.

Vplyv veku, telesnej hmotnosti, rasy a pohlavia

V analýze popPK sa u dospelých na základe pohlavia, veku (18 rokov až 93 rokov), telesnej hmotnosti (39,5 kg až 169 kg) alebo rasy (Ázijčania a belosi) nezistili žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike repotrektinibu.

Pediatrická populácia

Údaje PK boli dostupné od pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších (n = 13, vek 13 až 15 rokov, telesná hmotnosť 46,4 až 76,7 kg). Na základe popPK simulácií mali dospievajúci vo veku 12 rokov a starší podobnú systémovú expozíciu ako dospelí pri podaní dávky pre dospelých 160 mg jedenkrát denne počas 14 dní, po ktorej nasledovala dávka 160 mg dvakrát denne.

Štúdie in vitro

Enzýmy CYP: Repotrektinib indukuje CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 a inhibuje CYP3A4/5 (gastrointestinálny (GI) trakt), CYP2C8 a CYP2C9.

Ďalšie metabolické dráhy: Repotrektinib inhibuje UGT1A1.

Transportérové systémy: Repotrektinib inhibuje P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 a MATE2-K. Repotrektinib je substrátom pre P-gp a potenciálnym substrátom pre MATE2-K a BCRP.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenicita

Štúdie karcinogenicity s repotrektinibom sa neuskutočnili.

Genotoxická

Repotrektinib nebol mutagénny *in vitro* v teste bakteriálnej reverznej mutácie (Ames).

Repotrektinib zapríčinil formovanie mikrojádier prostredníctvom aneugénneho mechanizmu v ľudských lymfoblastoidných bunkách TK6 *in vitro* a v kostnej dreni potkanov *in vivo* v dávkach > 100 mg/kg nominálnej dávky. Expozícia u zvierat pri hladine bez pozorovaných účinkov (*no observed effect level*, NOEL) bola pre aneugenicitu približne 3,4-násobok expozície u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke (na základe AUC).

Reprodukčná toxicita

V predbežnej štúdii embryofetálneho vývoja na potkanoch sa pozorovali u gravidných potkanov pri expozíciách, ktoré boli nižšie ako 2-násobok ľudskej expozície pri odporúčanej klinickej dávke teratogénne a embryofetálne účinky (externá malformácia malrotovaných zadných končatín plodu a znížená hmotnosť plodu) a účinky na matku (kožné chrasty a odreniny v krčnej a hrudnej oblasti a zvýšená telesná hmotnosť).

Štúdie s repotrektinibom zamerané na fertilitu sa neuskutočnili. Vo všeobecných toxikologických štúdiách vykonaných na potkanoch a opiciach sa nepozorovali žiadne účinky na samčie ani samičie reprodukčné orgány pri žiadnej z testovaných úrovni dávok, ktoré sa rovnali expozíciám u potkanov až do 2-násobku u samcov a 2,6-násobku u samíc, a expozíciám u opíc, ktoré boli nižšie ako expozície u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní dávok

Po perorálnom opakovanom podávaní dávky repotrektinibu denne až do 3 mesiacov boli hlavnými toxicitami pozorovanými u potkanov pri úrovniach expozície < 3-násobku expozície u ľudí kožné chrasty/vredy, účinky na CNS (t. j. ataxia, tremor), znížené parametre červených krviniek (*red blood cells*, RBC) a hypocelulárnosť kostnej drene.

Hlavnými toxicitami pozorovanými u opíc pri hraničných hodnotách expozície nižších ako klinická expozícia boli vracanie, vodnatá stolica, minimálny subakútny/chronický zápal a/alebo minimálna až mierna hyperplázia žliaz sliznice hrubého čreva a znížené parametre RBC. Kožné ulcerácie sa považovali za sekundárne k inhibícii *NTRK* a viedli k strate citlivosti a telesnému zraneniu.

Štúdie toxicity u mladých potkanov

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní dávok boli mladým potkanom podávané dávky a boli hodnotené celkovo po dobu až 58 dní (začínajúc 12. postnatálnym dňom (*postnatal day*, PND) až do PND 70). Mortalita súvisiaca s CNS sa pozorovala na 13. PND až 15. PND (približne ekvivalentná dojčatám) pri úrovniach expozície $\geq 1,5$ -násobku expozície u dospelujúcich ľudí. Znížené účinky na rast (znížená telesná hmotnosť, príjem jedla a dĺžka femuru) sa pozorovali pri úrovniach expozície $\geq 0,1$ -násobku expozície u dospelujúcich ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Celulóza, mikrokryštalická
Laurylsíran sodný
Kroskarmelóza, sodná soľ
Oxid kremičitý, koloidný bezvodý
Stearát horečnatý (len v 160 mg tvrdej kapsule)

Obal kapsuly

Želatína
Oxid titaničitý (E171)
Brilantná modrá (E133 – len v 160 mg tvrdej kapsule)

Potlačový atrament (40 mg tvrdá kapsula)

Šelak (E904)
Indigokarmín, hlinitý lak (E132)

Potlačový atrament (160 mg tvrdá kapsula)

Šelak (E904)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

AUGTYRO 40 mg tvrdé kapsuly

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (*high-density polyethylene*, HDPE) s 2-dielnymi polypropylénovými (PP) detskými bezpečnostnými uzávermi so závitom (*child-resistant continuous thread*, CRCT).

Každá fľaša obsahuje 60 tvrdých kapsúl zabalených v kartónovej škatuľke.
Každá fľaša obsahuje 120 tvrdých kapsúl zabalených v kartónovej škatuľke.

Každá kartónová škatuľka obsahuje jednu fľašu.

AUGTYRO 160 mg tvrdé kapsuly

Priehľadný PVC/polychlórt trifluóretylénový blister s pretlačovacou krycou stranou z hliníkovej fólie.

Balenia po 20 alebo 60 tvrdých kapsúl s 10 tvrdými kapsulami v blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Augtyro 40 mg tvrdé kapsuly
EU/1/24/1883/001 (60 kapsúl)
EU/1/24/1883/002 (120 kapsúl)

Augtyro 160 mg tvrdé kapsuly
EU/1/24/1883/003 (20 kapsúl)
EU/1/24/1883/004 (60 kapsúl)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom potvrdiť histologicky nezávislú účinnosť repotrekiniibu, účinnosť napriek mutáciám rezistencie a odpovede IC repotrektinibu u dospelých, má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť finálnu správu CSR prebiehajúcej štúdie fázy 1/2 TRIDENT-1 (všetky kohorty).	Q1 2029
S cieľom ďalej preskúmať účinnosť a dlhodobú bezpečnosť u pediatrických pacientov so solídnymi nádormi exprimujúcimi fúziu génov <i>NTRK</i> má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť výsledky finálnej analýzy bezpečnosti a účinnosti prebiehajúcej otvorenej štúdie bezpečnosti, znášanlivosti, farmakokinetiky a protinádorovej aktivity repotrektinibu fázy 1/2 u pediatrických a mladých dospelých osôb s pokročilými alebo metastatickými malignitami nesúcimi zmeny <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> alebo <i>NTRK1-3</i> (CARE).	Q4 2030

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATUĽKA NA FLEAŠU**

1. NÁZOV LIEKU

AUGTYRO 40 mg tvrdé kapsuly
repotrektinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 40 mg repotrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula
60 tvrdých kapsúl
120 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

AUGTYRO 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FIAŠE

1. NÁZOV LIEKU

AUGTYRO 40 mg tvrdé kapsuly

repotrektinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 40 mg repotrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

60 tvrdých kapsúl

120 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

AUGTYRO 160 mg tvrdé kapsuly

repotrektinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 160 mg repotrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

20 tvrdých kapsúl

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

AUGTYRO 160 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

AUGTYRO 160 mg kapsuly

repotrektinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

AUGTYRO 40 mg tvrdé kapsuly AUGTYRO 160 mg tvrdé kapsuly repotrektinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je AUGTYRO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete AUGTYRO
3. Ako užívať AUGTYRO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať AUGTYRO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je AUGTYRO a na čo sa používa

Čo je AUGTYRO

AUGTYRO je liek na nádorové ochorenie, ktorý obsahuje liečivo repotrektinib.

Na čo sa AUGTYRO používa

AUGTYRO sa používa na liečbu:

- dospelých s typom nádorového ochorenia pľúc nazývaným „nemalobunkový karcinóm pľúc“ (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), ktorý je spôsobený zmenou v géne *ROS1*, alebo
- dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších so solídnym nádorom (karcinómom) v rôznych častiach tela, ktorý je spôsobený zmenou v géne *NTRK*.

ROS1-pozitívny nemalobunkový karcinóm pľúc

AUGTYRO sa používa ak:

- test preukázal, že nádorové bunky majú zmenu v géne nazývanom „*ROS1*“ (pozri „Ako AUGTYRO účinkuje“ nižšie), a
- je nádorové ochorenie pokročilé – napríklad sa rozšírilo do iných častí tela (metastázy).

Nádorové ochorenie so solídnym nádorom s pozitívitou fúzie génov *NTRK*

AUGTYRO sa používa ak:

- test preukázal, že nádorové bunky majú zmenu v géne nazývanom „*NTRK*“, a rozšírili sa po príslušnom orgáne alebo do iných orgánov v tele, alebo ak chirurgický výkon na

odstránenie karcinómu pravdepodobne povedie k vzniku závažných komplikácií (pozri „Ako AUGTYRO účinkuje“ nižšie), a

- ak ste dostávali predchádzajúcu liečbu liekmi nazývanými inhibítory *NTRK*, alebo
- ak ste nedostávali liečbu liekmi nazývanými inhibítory *NTRK* a iné liečby nie sú pre vás vhodné.

Ako AUGTYRO účinkuje

AUGTYRO účinkuje tak, že blokuje pôsobenie proteínov, ktoré nepracujú správne v dôsledku zmien v génoch *NTRK* alebo *ROS1*, ktoré ich vytvárajú. Tieto abnormálne proteíny môžu spôsobiť nekontrolovateľný rast nádorových buniek. Tým, že blokuje abnormálne proteíny môže AUGTYRO spomaliť alebo zastaviť rast nádorových buniek a môže tak pomôcť zmenšiť karcinóm.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete AUGTYRO

Neužívajte AUGTYRO

- ak ste alergický na repotrektinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste ničím istý, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať AUGTYRO.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať AUGTYRO, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa u vás nedávno vyskytol závrat, strata pamäte, zmätenosť, halucinácie, zmeny duševného stavu, strata svalovej koordinácie alebo nekoordinovaná či nestabilná chôdza,
- ak ste niekedy mali akékoľvek iné problémy s pľúcami. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa príznaky zahŕňajúce dýchavičnosť alebo kašeľ či horúčku.
- ak ste v minulosti mali zlomeniny kostí alebo ochorenie, ktoré môže zvýšiť riziko zlomenia kostí,
- ak máte problémy s pečeňou.

Iné lieky a AUGTYRO

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi najmä, ak užívate niektorý z nasledovných liekov na:

- syndróm získanej imunodeficiencie (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*, AIDS)/infekciu vírusom ľudskej imunodeficiencie (*Human immunodeficiency virus*, HIV) – ako je ritonavir, sakvinavir, efavirenz
- plesňové infekcie (antimykotiká) – ako sú ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- zastavenie záchvatov alebo kŕčov (antiepileptiká) – ako sú karbamazepín alebo fenytoín
- tuberkulózu – ako je rifampicín
- depresiu – ako sú bupropión, fluvoxamín alebo rastlinný liek ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)
- nádorové ochorenie – ako sú apalutamid, everolimus
- potlačenie reakcií imunitného systému vášho tela alebo na zabránenie odmietnutia transplantovaného orgánu telom – ako sú sirolimus, takrolimus, cyklosporín, sulfasalazín
- zápal kĺbov alebo autoimunitné ochorenie kĺbov (reumatoidná artritída) – metotrexát
- silnú bolesť – ako sú alfentanil, fentanyl
- vysoký krvný tlak – ako sú verapamil, nifedipín, felodipín, valsartan
- zníženie cholesterolu v krvi – ako sú lovastatín, simvastatín, rosuvastatín
- zníženie hladín cukru v krvi – ako sú repaglinid, tolbutamid, metformín

- žalúdočný reflux (pálenie záhy) – ako sú cisaprid, omeprazol
- zabránenie tvorbe krvných zrazenín – ako sú warfarín, dabigatran-etexilát
- problémy so srdcom – ako sú digoxín, edoxabán
- alergie – ako je fexofenadín
- kontrola počatia – ak užívate hormonálnu perorálnu antikoncepciu, musíte používať aj spoľahlivú bariérovú metódu antikoncepcie (pozri Tehotenstvo a dojčenie).

AUGTYRO a jedlo a nápoje

Počas liečby AUGTYROM nepite grapefruitovú šťavu ani nekonzumujte grapefruit alebo plody pomarančovníka horkého. Môže sa tým zvýšiť množstvo lieku v krvi na škodlivú úroveň.

Tehotenstvo a dojčenie

Ženy a antikoncepcia

Počas užívania tohto lieku sa vyhnite otehotneniu, pretože liek by mohol poškodiť dieťa. Ak môžete otehotnieť, musíte počas liečby a minimálne 2 mesiace po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepciu.

Nie je známe, či AUGTYRO môže znížiť účinok antikoncepčných liekov (tabletky alebo implantovaná hormonálna antikoncepcia). Ak používate hormonálnu antikoncepciu, musíte používať aj ďalšiu spoľahlivú nehormonálnu metódu antikoncepcie, ako je bariérová metóda (napr. kondóm), aby ste počas užívania AUGTYRA a 2 mesiace po ukončení liečby neotehotneli.

O vhodných metódach antikoncepcie pre vás a vášho partnera sa porozprávajte so svojim lekárom.

Muži a antikoncepcia

Počas užívania tohto lieku sa musí vaša partnerka vyhnúť otehotneniu, pretože liek by mohol poškodiť dieťa. Ak môže vaša partnerka otehotnieť, musíte počas liečby a minimálne 4 mesiace po ukončení liečby používať kondómy.

O vhodných metódach antikoncepcie pre vás a vašu partnerku sa porozprávajte so svojim lekárom.

Tehotenstvo

- Neužívajte AUGTYRO, ak ste tehotná. Je to z dôvodu, že môže poškodiť vaše dieťa.
- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, lekár vám pred začatím liečby AUGTYROM zabezpečí tehotenský test.
- Ak otehotníte počas užívania lieku alebo počas 2 mesiacov po užití poslednej dávky, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Dojčenie

Nedojte počas užívania tohto lieku. Nie je totiž známe, či sa AUGTYRO môže vylučovať do materského mlieka, a mohlo by preto poškodiť vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

AUGTYRO môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. AUGTYRO u vás môže vyvolať:

- pocit závratu
- poruchy rovnováhy alebo koordinácie
- omdlenie (stratu vedomia)
- pocit únavy

- zmeny duševného stavu, pocit zmätenosti alebo vidiny, ktoré nie sú skutočné (halucinácie)
- rozmazané videnie.

Ak k tomu dôjde, až do vymiznutia príznakov nevedzte vozidlá, nejazdite na bicykli ani neobsluhujte stroje. Porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom o tom, kedy bude opäť vhodné, aby ste viedli vozidlá, jazdili na bicykli alebo obsluhovali stroje.

AUGTYRO obsahuje sodík

AUGTYRO obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať AUGTYRO

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo užívať

Odporúčaná dávka je 160 mg jedenkrát denne počas prvých 14 dní, po ktorej nasleduje dávka 160 mg dvakrát denne, kým vám váš lekár nepovie inak.

V závislosti od vašej odpovede na liečbu môže váš lekár odporučiť zníženie dávky alebo dokonca krátke zastavenie liečby. Pri nižších dávkach možno budete musieť užiť dávku 120 mg (tri 40 mg kapsuly) alebo dávku 80 mg (dve 40 mg kapsuly).

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto písomnej informácii alebo ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ako užívať AUGTYRO

AUGTYRO užívajte ústami – s jedlom alebo bez jedla. Každú kapsulu prehltajte vcelku. Kapsuly neotvárajte, nedrviť, nežuťte ani nerozpúšťajte ich obsah.

Ak užijete viac AUGTYRA, ako máte

Ak užijete viac AUGTYRA, ako máte, obráťte sa na svojho lekára alebo choďte ihneď do nemocnice. Zoberte si so sebou balenie lieku a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť AUGTYRO

Ak vynecháte dávku alebo ak ste po užití dávky vracali, užite ďalšiu dávku podľa predpisu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať AUGTYRO

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa o tom najprv poradili so svojim lekárom. Je dôležité užívať AUGTYRO každý deň tak dlho, ako vám to predpísal váš lekár. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak po užití AUGTYRA spozorujete ktorékoľvek z nasledovného:

- pocit závratu, zmätenosti, zmeny nálady, halucinácie (vidiny, ktoré nie sú skutočné) alebo problémy s pamäťou (kognitívne poruchy), alebo strata svalovej koordinácie, nekoordinovaná či nestabilná chôdza (ataxia)

- ak sa u vás vyskytne dýchavičnosť (dyspnoe), kašeľ, horúčka (pyrexia) alebo poruchy spôsobujúce zjazvenie v pľúcach
- ak spozorujete akúkoľvek bolesť kĺbov, bolesť kostí, deformácie alebo zmeny hybnosti, pretože môže ísť o prejav zlomenín.

Váš lekár vám môže znížiť dávku, na krátky čas zastaviť liečbu alebo liečbu úplne ukončiť.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú

Dospelí

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcia pľúc,
- pokles počtu zdravých červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík v tele (anémia)
- závrat
- strata svalovej koordinácie, nestabilita pri chôdzi (ataxia)
- výrazné zmeny v rozmýšľaní (kognitívne poruchy)
- pocity ako znecitlivenie a mravčenie (parestézia)
- zápal (opuch a sčervenenie) alebo degenerácia periférnych nervov (nervy mimo mozgu a miechy) spôsobujúca znecitlivenie, mravčenie, pálenie (periférna senzorická neuropatia)
- poruchy spánku
- bolesť hlavy
- zmena chuti (dysgeúzia)
- videnie zábleskov svetla, rozmazané videnie, citlivosť na svetlo, zákalý sklovca alebo dvojité videnie (poruchy videnia)
- dýchavičnosť
- kašeľ
- nutkanie na vracanie (nauzea)
- vracanie
- zápcha
- hnačka
- svalová slabosť
- bolesť nôh a/alebo rúk
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť svalov (myalgia)
- bolesť chrbta
- horúčka
- pocit únavy (únava)
- znížená chuť do jedla
- opuch členkov, chodidiel a rúk
- zvýšená hladina enzýmu (kreatínfosfokináza) v krvi zo svalu
- nárast telesnej hmotnosti
- zvýšené množstvo pečeňových enzýmov aspartátaminotransferázy alebo alanínaminotransferázy.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zvýšená hladina enzýmu (kyseliny močovej) v krvi (hyperurikémia)
- zápal a poruchy spôsobujúce zjazvenie v pľúcach
- tekutina okolo pľúc (pleurálny výpotok)
- bolesť v bruchu
- zlomeniny kostí
- zvýšené množstvo pečeňových enzýmov gamaglutamyltransferázy alebo alkalické fosfatázy v krvi
- znížený počet určitého typu bielych krviniek nazývaných lymfocyty

- znížená hladina bielych krviniek
- znížený počet určitého typu bielych krviniek nazývaných neutrofily
- pád.

Pacienti vo veku 18 rokov alebo mladší

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pokles počtu zdravých červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík v tele (anémia)
- zvýšená chuť do jedla
- vysoká hladina draslíka v krvi
- zvýšená hladina enzýmu (kyseliny močovej) v krvi (hyperurikémia)
- závrat
- strata svalovej koordinácie, nestabilita pri chôdzi (ataxia)
- výrazné zmeny v rozmyšľaní (kognitívne poruchy)
- pocity ako znecitlivenie a mravčenie (parestézia)
- poruchy spánku
- bolesť hlavy
- zmena chuti (dysgeúzia)
- videnie zábleskov svetla, rozmazané videnie, citlivosť na svetlo, zákaly sklovca alebo dvojité videnie (poruchy videnia)
- dýchavičnosť
- kašeľ
- nutkanie na vracanie (nauzea)
- vracanie
- zápcha
- hnačka
- bolesť brucha
- zlomeniny kostí
- bolesť kĺbov (artralgia)
- horúčka
- pocit únavy (únava)
- zvýšená hladina enzýmu (kreatínfosfokináza) v krvi zo svalu
- nárast telesnej hmotnosti
- znížený počet bielych krviniek nazývaných lymfocyty
- znížený počet určitého typu bielych krviniek
- znížený počet určitého typu bielych krviniek nazývaných neutrofily
- zvýšené množstvo pečňových enzýmov aspartátaminotransferázy alebo alkalické fosfatázy v krvi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcia pľúc
- zápal (opuch a sčervenenie) alebo degenerácia periférnych nervov (nervy mimo mozgu a miechy) spôsobujúca znecitlivenie, mravčenie, pálenie (periférna senzorická neuropatia)
- tekutina okolo pľúc (pleurálny výpotok)
- pocity ako znecitlivenie a mravčenie na perách, jazyku alebo v celých ústach (orálna parestézia), bolesť svalov (myalgia)
- svalová slabosť
- pád.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené**

v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať AUGTYRO

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, fľaši alebo blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo AUGTYRO obsahuje

Liečivo je repotrektinib.

AUGTYRO 40 mg: každá kapsula obsahuje 40 mg repotrektinibu.

AUGTYRO 160 mg: každá kapsula obsahuje 160 mg repotrektinibu.

Ďalšie zložky sú:

- *Obsah kapsuly*: celulóza, mikrokryštalická, laurylsíran sodný, kroskarmelóza, sodná soľ, oxid kremičitý, koloidný, bezvodý a stearát horečnatý (len v 160 mg tvrdých kapsulách) (pozri časť 2).
- *Obal kapsuly*: želatína, oxid titaničitý (E171), brilantná modrá (E133 – len v 160 mg tvrdých kapsulách).
- Potlačový atrament (40 mg tvrdé kapsuly): šelak (E904) a indigokarmín, hlinitý lak (E132).
- Potlačový atrament (160 mg tvrdé kapsuly): šelak a oxid titaničitý.

Ako vyzerá AUGTYRO a obsah balenia

AUGTYRO 40 mg tvrdé kapsuly (kapsuly) sú nepriehľadné biele s „REP 40“ vytlačeným modrým atramentom.

AUGTYRO 160 mg tvrdé kapsuly (kapsuly) sú nepriehľadné modré s „REP 160“ vytlačeným bielym atramentom.

AUGTYRO 40 mg je dostupné v škatuľke obsahujúcej jednu fľašu so 60 alebo 120 tvrdými kapsulami.

AUGTYRO 160 mg je balené v blistroch s obsahom 10 tvrdých kapsúl. Každé balenie obsahuje 20 alebo 60 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA PODMIENEČNÉHO POVOLENIA NA UVEDENIE
NA TRH PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Podmienečné povolenie na uvedenie na trh**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť podmienečné povolenie na uvedenie na trh, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.