

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

AUGTYRO 40 mg trde kapsule
AUGTYRO 160 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

AUGTYRO 40 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg repotrektiniba.

AUGTYRO 160 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 160 mg repotrektiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda (kapsula)

AUGTYRO 40 mg trde kapsule

Trda želatinasta kapsula velikosti 0 (dolžine 21,7 mm) z belim neprozornim telesom in pokrovčkom ter z natisnjeno modro oznako „REP 40“ na pokrovčku.

AUGTYRO 160 mg trde kapsule

Trda želatinasta kapsula velikosti 0 (dolžine 21,7 mm) z modrim neprozornim telesom in pokrovčkom ter z natisnjeno belo oznako „REP 160“ na pokrovčku.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo AUGTYRO je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z *ROS1*-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP).

Zdravilo AUGTYRO je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 12 let in več, z napredovalimi solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena *NTRK*:

- ki so predhodno že prejeli zaviralec *NTRK* ali
- ki predhodno niso prejeli zaviralca *NTRK* in so izčrpali možnosti zdravljenja, katerih tarča ni *NTRK*, ali imajo od njih omejeno klinično korist (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom AUGTYRO morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Testiranje ROS1

Izbira bolnikov za zdravljenje z repotrektnibom na podlagi prisotnosti ROS1-pozitivnega NDRP mora temeljiti na oceni z *in vitro* diagnostičnim medicinskim pripomočkom z oznako CE, ki je predviden za ta namen. Če *in vitro* diagnostični medicinski pripomoček z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drug validiran test (glejte poglavji 4.1 in 5.1).

Testiranje NTRK

Izbira bolnikov za zdravljenje z repotrektnibom na podlagi prisotnosti NTRK-pozitivnih solidnih tumorjev mora temeljiti na oceni z *in vitro* diagnostičnim medicinskim pripomočkom z oznako CE, ki je predviden za ta namen. Če *in vitro* diagnostični medicinski pripomoček z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drug validiran test (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

ROS1-pozitivni nedrobnocelični pljučni rak

Priporočeni odmerek pri odraslih je 160 mg repotrektniba enkrat na dan 14 dni in nato 160 mg repotrektniba dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Solidni tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK

Priporočeni odmerek pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 12 let in več, je 160 mg repotrektniba enkrat na dan 14 dni in nato 160 mg repotrektniba dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Pozabljeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerek ali bruha kadar koli po tem, ko je vzel odmerek, mora naslednje odmerke vzeti ob predpisanem času. Dveh odmerkov se ne sme vzeti hkrati.

Prilagoditev odmerka zaradi neželenih učinkov

Priporočila glede zmanjšanja odmerka zaradi neželenih učinkov so navedena v preglednici 1:

Preglednica 1: Priporočila glede zmanjšanja odmerka zaradi neželenih učinkov

Predpisani odmerek	Zmanjšanje odmerka	
	Ob prvem pojavu	Ob drugem pojavu
160 mg enkrat na dan	120 mg enkrat na dan	80 mg enkrat na dan
160 mg dvakrat na dan	120 mg dvakrat na dan	80 mg dvakrat na dan

Priporočila glede prilagoditev odmerka zaradi specifičnih neželenih učinkov so navedena v preglednici 2 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednica 2: Priporočila glede prilagoditev odmerka zaradi specifičnih neželenih učinkov

Neželeni učinki	Resnost*	Prilagoditev odmerka
Učinki na osrednje živčevje	nevzdržni stopnja 2	- Začasno prekinite zdravljenje do stopnje 1 ali manj oziroma izhodiščne stopnje. - Nadaljujte zdravljenje z enakim ali manjšim odmerkom, kot je klinično ustrezno.
	stopnja 3	- Začasno prekinite zdravljenje do stopnje 1 ali manj oziroma izhodiščne stopnje. - Nadaljujte zdravljenje z manjšim odmerkom.
	stopnja 4	Trajno prekinite zdravljenje.
Intersticijska pljučna bolezen (ILD – <i>interstitial lung disease</i>)/pnevmonitis	katera koli stopnja	- V primeru suma na ILD/pnevmonitis začasno prekinite zdravljenje. - V primeru potrditve ILD/pnevmonitisa trajno prekinite zdravljenje.

Neželeni učinki	Resnost*	Prilagoditev odmerka
Drugi klinično pomembni neželeni učinki	nevzdržni stopnja 2	- Začasno prekinite zdravljenje do stopnje 1 ali manj oziroma izhodiščne stopnje. - Če neželeni učinek izzveni v 4 tednih, nadaljujte zdravljenje z enakim ali manjšim odmerkom.
	stopnja 3 ali 4	- Začasno prekinite zdravljenje, dokler neželeni učinek ne izzveni oziroma se izboljša do okrevanja ali se izboljša na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost. - Nadaljujte v enakem ali zmanjšanem odmerku, če neželeni učinek izzveni v 4 tednih. - Trajno prekinite zdravljenje, če neželeni učinek ne izzveni v 4 tednih. - Če se neželeni učinek stopnje 4 ponavlja, trajno prekinite zdravljenje.

* Stopnje so navedene v skladu z različico 4.0 meril za poenoteno terminologijo neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega inštituta za raka (*NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0*).

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Zdravila AUGTYRO niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost celokupnega bilirubina od $> 1,0$ - do $1,5$ -krat ZMN ali AST $>$ ZMN) odmerka ni treba prilagajati. Zdravila AUGTYRO niso preučevali pri bolnikih z zmerno (vrednost celokupnega bilirubina od $> 1,5$ - do 3 -krat ZMN) ali hudo (vrednost celokupnega bilirubina > 3 -krat ZMN) okvaro jeter, zato se pri bolnikih z zmerno/hudo okvaro jeter ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila AUGTYRO pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, z ROS1-pozitivnim NDRP nista bili dokazani.

Varnost in učinkovitost zdravila AUGTYRO pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, z NTRK-pozitivnimi solidnimi tumorji nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo AUGTYRO je za peroralno uporabo. Kapsule je treba pogoltniti cele, vsak dan ob istem času. Kapsul se ne sme odpreti, zdrobiti, žvečiti in vsebine kapsul se ne sme raztopiti.

Zdravilo AUGTYRO se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2), ne sme pa se jemati z grenivko, sokom grenivke ali grenkimi pomarančami (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost pri različnih vrstah tumorjev

Koristi zdravila AUGTYRO so dokazali v enoskupinskih študijah pri odraslih bolnikih ($n = 88$), katerih tumorji so imeli prisotne fuzije gena *NTRK*. Ugodne učinke zdravila AUGTYRO so dokazali na podlagi celokupnega odziva in trajanja odziva pri omejenem številu vrst tumorjev. Učinek se lahko kvantitativno razlikuje glede na vrsto tumorja in glede na sočasne genomske spremembe (glejte poglavje 5.1).

Osrednje živčevje

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo AUGTYRO, so poročali o širokem spektru neželenih učinkov na osrednje živčevje, vključno z omotico, ataksijo in kognitivnimi motnjami (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba seznaniti s temi tveganji, povezanimi z zdravilom AUGTYRO, saj lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj v primeru pojava neželenih učinkov na osrednje živčevje ne vozijo ali upravljajo strojev (glejte poglavje 4.7). Glede na resnost je treba zdravljenje z zdravilom AUGTYRO začasno prekiniti in ga v primeru izboljšanja nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom ali pa je treba zdravljenje trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pnevmonitis

Bolnikom je treba naročiti, naj poročajo o simptomih ILD/pnevmonitisa, ki lahko vključujejo kratko sapo, kašelj, piskajoče dihanje, bolečine ali tiščanje v prsnem košu in hemoptizo. Bolnike je treba spremljati glede pojava novih ali poslabšanja obstoječih pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis. Pri bolnikih s sumom na ILD/pnevmonitis je treba zdravljenje z zdravilom AUGTYRO začasno prekiniti, v primeru potrjene ILD/pnevmonitisa pa je treba zdravljenje trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Zlomi kosti

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo AUGTYRO v kliničnih študijah, so poročali o zlomih kosti. Do nekaterih zlomov pri odraslih in pediatričnih bolnikih je prišlo ob padcu ali drugi poškodbi prizadetega predela. Pri nekaterih bolnikih so poročali o radioloških nepravilnostih, ki bi lahko kazale na vpletenost tumorja. Tako pri odraslih kot pediatričnih bolnikih so večino zlomov predstavljali zlomi spodnjih okončin (npr. mečnice, golenice ali stopala). Bolnike z znaki ali simptomi zlomov (npr. bolečino, spremembo gibljivosti, deformacijo) je treba nemudoma oceniti.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom AUGTYRO, so poročali o hepatotoksičnosti, povezani z zdravilom (glejte poglavje 4.8). Opravljati je treba preiskave delovanja jeter, vključno s preverjanjem vrednosti ALT, AST in bilirubina, v skladu s kliničnimi indikacijami.

Okvara jeter

Zdravila AUGTYRO niso preučevali pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter. Zdravilo AUGTYRO se ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter, saj lahko obstaja tveganje za prekomerno izpostavljenost in povečano tveganje za neželene učinke (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Kontracepcija pri ženskah in moških

Zdravilo AUGTYRO lahko škoduje plodu, če ga uporabljajo nosečnice (glejte poglavje 5.3).

Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom AUGTYRO opraviti test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom AUGTYRO in še 2 meseca po zadnjem odmerku uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo. Zdravilo AUGTYRO lahko zmanjša učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontraceptivov, vključno s peroralnimi kontraceptivi (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Bolniki, ki imajo partnerke v rodni dobi, morajo med zdravljenjem z zdravilom AUGTYRO in še 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljati kondome (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Pediatrična populacija

Podatki o varnosti dolgotrajne uporabe zdravila AUGTYRO pri pediatričnih bolnikih, starih 12 let in več, niso na voljo.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Sočasna uporaba zdravila AUGTYRO z močnim ali zmernim zaviralcem CYP3A/P-gp poviša koncentracije repotrektiniba v plazmi (glejte poglavje 4.5), zaradi česar se lahko poveča tveganje za neželene učinke. Sočasni uporabi zdravila AUGTYRO z močnim ali zmernim zaviralcem CYP3A/P-gp se je treba izogibati.

Med zdravljenjem z zdravilom AUGTYRO se je treba izogibati uživanju grenivke in izdelkov iz grenivke.

Sočasna uporaba zdravila AUGTYRO z močnim ali zmernim induktorjem CYP3A/P-gp zniža koncentracije repotrektiniba (glejte poglavje 4.5), zaradi česar se lahko zmanjša učinkovitost zdravila AUGTYRO. Sočasni uporabi se je zato treba izogibati.

Pomožne snovi

Zdravilo AUGTYRO vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na podatke *in vitro* je repotrektinib substrat za CYP3A4 in P-gp.

Učinki drugih zdravil na repotrektinib

Učinek zaviralcev CYP3A4 in zaviralcev P-gp na repotrektinib

Sočasna uporaba večkratnih peroralnih odmerkov itrakonazola (močnega zaviralca CYP3A4 in P-gp) z enkratnim odmerkom 80 mg repotrektiniba je povečala AUC_{0-inf} repotrektiniba za 5,9-krat, njegovo C_{max} pa za 1,7-krat. Sočasna uporaba zdravila AUGTYRO z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 ali P-gp (ki med drugim vključujejo ritonavir, sakinavir, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoksamin, grenivko ali grenke pomaranče) poveča koncentracije repotrektiniba v plazmi in se ji je zato treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Učinek induktorjev CYP3A4 in P-gp na repotrektinib

Sočasna uporaba večkratnih peroralnih odmerkov rifampicina (močnega induktorja CYP3A4 in P-gp) z enkratnim odmerkom 160 mg repotrektiniba je zmanjšala AUC_{0-inf} repotrektiniba za 92 %, njegovo C_{max} pa za 79 %. Sočasna uporaba zdravila AUGTYRO z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4 ali P-gp (ki med drugim vključujejo karbamazepin, fenitoin, rifampicin, šentjanževko (*Hypericum perforatum*), apalutamid, ritonavir) zmanjša koncentracije repotrektiniba v plazmi in se ji je zato treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Učinki repotrektiniba na druga zdravila

Učinek repotrektiniba na substrate CYP3A4

Repotrektinib je zmeren induktor CYP3A4. Sočasna uporaba 160 mg repotrektiniba enkrat na dan 14 dni in nato dvakrat na dan 7 dni je zmanjšala AUC_{0-inf} enkratnega peroralnega odmerka midazolama (substrata CYP3A4) za 69 %, njegovo C_{max} pa za 48 %. Pri sočasni uporabi substratov CYP3A4 (ki med drugim vključujejo cisaprid, ciklosporin, fentanil, takrolimus, alfentanil, sirolimus, everolimus, lovastatin in simvastatin) z repotrektinibom svetujemo previdnost zaradi tveganja za neučinkovito zdravljenje.

Učinek repotrektiniba na substrate CYP2B6

Študije *in vitro* kažejo, da je repotrektinib induktor CYP2B6. Sočasna uporaba zdravila AUGTYRO z občutljivimi substrati CYP2B6 (ki med drugim vključujejo bupropion, efavirenz) lahko zmanjša izpostavljenost tem učinkovinam.

Učinek repotrektiniba na substrate encimov, ki jih uravnava PXR

Študije *in vitro* kažejo, da lahko repotrektinib inducira encime, ki uravnavajo pregnanski X-receptor (PXR) in vključujejo CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in UGT. Podatki *in vitro* prav tako kažejo, da repotrektinib zavira CYP2C8, CYP2C9 in UGT1A1. Neto učinek indukcije in zaviranja *in vivo* ali njegov klinični pomen nista znana. Sočasna uporaba zdravila AUGTYRO s substrati CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19 (ki med drugim vključujejo repaglinid, varfarin, tolbutamid ali omeprazol) lahko spremeni izpostavljenost tem učinkovinam.

Učinek repotrektiniba na substrate drugih prenašalcev

Podatki *in vitro* kažejo, da repotrektinib zavira P-gp, protein odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistant protein), polipeptidni prenašalec organskih anionov (OATP – organic anion-transporting polypeptide) (OATP1B1), protein za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE – multidrug and toxin extrusion protein) (MATE1) in MATE2-K. Sočasna uporaba zdravila AUGTYRO z občutljivimi substrati P-gp (ki med drugim vključujejo dabigatraneteksilat, digoksin, edoksaban ali feksofenadin), BCRP (ki med drugim vključujejo metotreksat, rosuvastatin, sulfasalazin), OATP1B1 (ki med drugim vključujejo valsartan, statine), MATE1 ali MATE2-K (ki med drugim vključujejo metformin) lahko poveča izpostavljenost tem učinkovinam. Klinični pomen ni znan.

Peroralni kontraceptivi

Repotrektinib je zmeren induktor CYP3A4, zaradi česar se lahko zmanjša izpostavljenost progestinu ali estrogenu do te mere, da se lahko zmanjša učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontraceptivov, vključno s peroralnimi kontraceptivi. Ženskam, ki uporabljajo sistemsko delujoče hormonske kontraceptive, zato priporočamo uporabo pregradne metode (glejte poglavje 4.6).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Bolnice v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom AUGTYRO opraviti test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom.

Bolnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom AUGTYRO in še najmanj 2 meseca po zadnjem odmerku uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo. Zdravilo AUGTYRO lahko zmanjša učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontraceptivov, vključno s peroralnimi kontraceptivi. Če ženske v rodni dobi uporabljajo hormonske kontraceptive, jim je treba svetovati, naj uporabljajo tudi dodatno pregradno metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki imajo partnerke v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila AUGTYRO uporabljati kondome.

Nosečnost

Razpoložljivih podatkov o uporabi zdravila AUGTYRO pri nosečnicah ni. Glede na študije na živalih in mehanizem delovanja repotrektinib lahko škoduje plodu, če ga uporabljajo nosečnice. Zdravila AUGTYRO ne smete uporabljati, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z zdravilom AUGTYRO. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se repotrektinib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom AUGTYRO in še 10 dni po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študij plodnosti z repotrektinibom niso izvedli (glejte poglavje 5.3). Učinek repotrektiniba na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo AUGTYRO ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba seznaniti z možnimi učinki na osrednje živčevje in motnjami vida pri uporabi zdravila AUGTYRO, saj ti učinki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj v primeru neželenih učinkov na osrednje živčevje in motenj vida ne vozijo ali upravljajo strojev (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri odraslih so bili omotica (65 %), disgevzija (57 %), zaprtje (39 %), parestezija (39 %), anemija (38 %) in dispneja (31 %). Najpogostejši resni neželeni učinki so bili pljučnica (6,2 %), dispneja (3,5 %), plevralni izliv (3,0 %), zvišana telesna temperatura (1,2 %), mišična oslabelost (1,1 %), anemija (1,1 %) in pnevmonitis (1,1 %). Neželeni učinki stopnje ≥ 3 so se pojavili pri 43 % bolnikov, najpogostejše pa so poročali o anemiji (8,8 %), dispneji (6,7 %), pljučnici (5,7 %), zvišani vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi (3,4 %), povečanju telesne mase (3,2 %), zvišani vrednosti aspartat aminotransferaze (2,7 %), plevralnem izlivu (2,3 %) in zmanjšanem številu nevtrofilcev (2,1 %). Do trajne prekinitve zdravljenja zaradi neželenega učinka je prišlo pri 6,2 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov

V preglednicah 3 in 4 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom AUGTYRO v študiji TRIDENT-1 pri odraslih ($n = 565$) oziroma študiji CARE ($n = 38$), ki je vključevala pediatrične bolnike. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Če ni navedeno drugače, pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnostih neželenih dogodkov zaradi vseh vzrokov, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni zdravilu AUGTYRO v medianem obdobju 7,6 meseca v klinični študiji. Za informacije o glavni klinični študiji glejte poglavje 5.1.

Preglednica 3: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom AUGTYRO

		% vseh stopenj	% stopnje ≥ 3
Infekcijske in parazitske bolezni			
Zelo pogosti	pljučnica	10,3	5,7
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Zelo pogosti	anemija	38,1	8,8
Presnovne in prehranske motnje			
Pogosti	hiperurikemija ^a	5,0	0,7
Bolezni živčevja			
Zelo pogosti	omotica ^b	65,5	3,2
	ataksija ^c	29,0	0,5
	kognitivne motnje ^d	22,3	1,2
	parestezija ^e ,	39,1	0,7
	periferna senzorična nevropatija ^f	20,2	1,1
	motnje spanja ^g	17,3	0,2
	glavobol	20,0	0,4
	disgevizija ^h	56,5	0
Očesne bolezni			
Zelo pogosti	motnje vida ⁱ	14,2	0,5
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Zelo pogosti	dispneja	31,3	6,7
	kašelj	18,9	0,2
Pogosti	pnevmonitis ^j	3,2	0,9
	plevralni izliv	7,1	2,3
Bolezni prebavil			
Zelo pogosti	navzea	20,7	1,2
	bruhanje	14,5	1,1
	zaprtje	39,3	0,2
	driska	15,0	0,9
Pogosti	bolečine v trebuhu	7,3	0,5
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Zelo pogosti	mišična oslabeledost	21,6	1,9
	bolečine v okončinah	11,9	0,4
	artralgija	15,2	0,4
	mialgija	12,2	0,5
	bolečine v hrbtu	10,1	0,5
Pogosti	zlomi kosti ^k	3,5	0,5

		% vseh stopenj	% stopnje ≥ 3
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Zelo pogosti	zvišana telesna temperatura	12,7	0,7
	utrujenost	24,8	1,2
	zmanjšanje apetita	11,3	0,4
	periferni edem	11,7	0
Preiskave			
Zelo pogosti	zvišanje vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi	17,5	3,4
	povečanje telesne mase	14,7	3,2
	zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze	22,1	1,9
	zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze	20,9	2,7
Pogosti	zmanjšanje števila limfocitov	4,6	1,6
	zmanjšanje števila belih krvnih celic	9,0	0,9
	zmanjšanje števila nevtrofilcev	8,0	2,1
	zvišanje vrednosti gama-glutamilttransferaze	6,7	1,2
	zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	8,3	1,1
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			
Pogosti	padec	4,6	0,5

^a hiperurikemija (hiperurikemija, zvišane vrednosti sečne kisline v krvi)

^b omotica (omotica, vrtoglavica, posturalna omotica, omotica ob naporu, položajna vrtoglavica)

^c ataksija (ataksija, težave pri hoji, motnje ravnotežja, cerebelarna ataksija, motnje koordinacije, nistagmus)

^d kognitivne motnje (poslabšanje spomina, motnje pozornosti, kognitivna motnja, stanje zmedenosti, delirij, amnezija, motnja pozornosti s hiperaktivnostjo, afazija, spremenjeno stanje zavesti, zmanjšana stopnja zavesti, bradifrenija, deluzija, disgrafija, halucinacije, zmanjšana intelektualna sposobnost, duševna motnja, spremembe duševnega stanja, nevrolška dekompenzacija)

^e parestezija (parestezija, hipestezija, dizestezija, pekoč občutek, anestezija, formikacija)

^f periferna senzorična nevropatija (nevralgija, periferna nevropatija, periferna senzorična nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna senzomotorična nevropatija, polinevropatija)

^g motnje spanja (somnia, nespečnost, hipersomnia, sindrom apneje med spanjem, motnje spanja, nenormalne sanje, narkolepsija, sindrom obstruktivne apneje med spanjem, smrčanje)

^h disgevizija (disgevizija, motnje okušanja, agevizija, senzorične motnje, alodinija, hipogevzija, senzorični izpadi)

ⁱ motnje vida (zamegljen vid, okvara vida, suho oko, fotofobija, izpad vidnega polja, konjunktivitis, diplopija, bolečine v očesu, periorbitalni edem, astenopija, katarakta, hematoma očesa, fotosenzitivna reakcija, zmanjšana ostrina vida, delci v steklovini, blefarospazem, nuklearna katarakta, barvna slepota, okužba očesa, edem očesa, otekanje očesa, bolezen očesne veke, poškodba očesne veke, pruritus očesne veke, glavkom, iridociklitis, miopija, nočna slepota, oftalmični herpes zoster, orbitalni edem)

^j pnevmonitis (pnevmonitis, intersticijska pljučna bolezen)

^k zlomi kosti (zlom stopala, zlom rebra, patološki zlom, zlom acetabuluma, zlom gležnja, zlom stegenice, zlom mečnice, kompresijski zlom vretenca, zlom prsnice, zlom zgornje okončine)

Preglednica 4: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri pediatričnih bolnikih, starih ≤ 18 let, ki so bili zdravljeni z zdravilom AUGTYRO v študiji CARE*

		% vseh stopenj	% stopnje ≥ 3
Infekcijske in parazitske bolezni			
Pogosti	pljučnica	5,3	2,6
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Zelo pogosti	anemija	50,0	15,8

		% vseh stopenj	% stopnje ≥ 3
Presnovne in prehranske motnje			
Zelo pogosti	povečanje apetita	13,2	0
	hiperkaliemija	10,5	0
	hiperurikemija ^a	15,8	0
Bolezni živčevja			
Zelo pogosti	omotica	21,1	0
	ataksija ^b	15,8	0
	kognitivne motnje ^c	10,5	0
	parestezija	13,2	0
	motnje spanja ^d	18,4	2,6
	glavobol	31,6	0
	disgevizija ^c	26,3	0
Pogosti	periferna senzorična nevropatija ^f	5,3	0
Očesne bolezni			
Zelo pogosti	motnje vida ^g	10,5	0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Zelo pogosti	dispneja	15,8	2,6
	kašelj	26,3	0
Pogosti	plevralni izliv	5,3	2,6
Bolezni prebavil			
Zelo pogosti	navzea	28,9	0
	bruhanje	21,1	0
	zaprtje	39,5	2,6
	driska	18,4	5,3
	bolečine v trebuhu	15,8	2,6
Pogosti	oralna parestezija	7,9	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Zelo pogosti	zlomi kosti ^h	18,4	5,3
	artralgija	10,5	0
Pogosti	mialgija	7,9	0
	mišična oslabeledost	7,9	0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Zelo pogosti	zvišana telesna temperatura	26,3	0
	utrujenost	36,8	2,6
Preiskave			
Zelo pogosti	zvišanje vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi	15,8	0
	povečanje telesne mase	26,3	15,8
	zmanjšanje števila limfocitov	18,4	0
	zmanjšanje števila belih krvnih celic	23,7	0
	zmanjšanje števila nevtrofilcev	21,1	2,6
	zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze	23,7	2,6
	zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	13,2	0
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			
Pogosti	padec	7,9	0

^a hiperurikemija (hiperurikemija, zvišane vrednosti sečne kisline v krvi)

^b ataksija (težave pri hoji, ataksija)

^c kognitivne motnje (afazija, stanje zmedenosti, poslabšanje spomina, motnja pozornosti s hiperaktivnostjo, zmanjšana stopnja zavesti)

^d motnje spanja (somnolenca, nespečnost, sindrom obstruktivne apneje med spanjem)

^e disgevizija (disgevizija, alodinija)

^f periferna senzorična nevropatija (periferna senzorična nevropatija, periferna motorična nevropatija)

^g motnje vida (zamegljen vid, bolečine v očesu, homonimna hemianopsija, fotofobija, okvara vida)

^h zlomi kosti (zlom gležnja, zlom stopala, stresni zlom, zlom mečnice, zlom, zlom golenice)

* Pogostnosti vključujejo podatke dveh odraslih bolnikov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Omotica

Med 565 odraslimi bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek zdravila AUGTYRO v študiji TRIDENT-1, so o omotici (vključno z omotico, vrtoglavico, posturalno omotico, omotico ob naporu in položajno vrtoglavico) poročali pri 65,5 % (370/565) bolnikov; pri 3,2 % (18/565) bolnikov so poročali o omotici stopnje 3.

Mediana časa do pojava je bila 7 dni (razpon: od 1 dneva do 2,1 leta). Do izzvenenja je prišlo pri 187 bolnikih (50,5 %), mediana časa do izzvenenja pa je znašala 40,0 tedna (razpon: od 0,1 tedna do 323,6+ tedna). Zaradi omotice je bilo pri 11,5 % (65/565) bolnikov potrebno zmanjšanje odmerka, pri 10,3 % (58/565) bolnikov pa je bila potrebna prekinitev odmerjanja zdravila AUGTYRO.

Ataksija

O ataksiji (vključno z ataksijo, težavami pri hoji, motnjami ravnotežja, cerebelarno ataksijo in motnjami koordinacije) so poročali pri 29,0 % (164/565) bolnikov; pri 0,5 % (3/565) bolnikov so poročali o ataksiji stopnje 3. Mediana časa do pojava je bila 17 dni (razpon: od 1 dneva do 3,1 leta). Do izzvenenja je prišlo pri 85 bolnikih (51,8 %), mediana časa do izzvenenja pa je znašala 28,4 tedna (razpon: od 0,4+ tedna do 257,6+ tedna). Zaradi ataksije je bilo pri 7,6 % (43/565) bolnikov potrebno zmanjšanje odmerka, pri 5,0 % (28/565) bolnikov je bila potrebna prekinitev odmerjanja, pri 0,2 % (1/565) bolnikov pa trajna prekinitev zdravljenja z zdravilom AUGTYRO.

Kognitivne motnje

O kognitivnih motnjah so poročali pri 22,3 % (126/565) bolnikov. Kognitivne motnje so vključevale poslabšanje spomina (12,2 %), motnje pozornosti (10,3 %), kognitivno motnjo (6,2 %), stanje zmedenosti (2,1 %), delirij (1,2 %), amnezijo (0,9 %), motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo, afazijo (vsak po 0,7 %), zmanjšano stopnjo zavesti (0,5 %), spremenjeno stanje zavesti, nevrolško dekompenzacijo (vsak po 0,4 %), bradifrenijo, deluzijo, disgrafijo, halucinacije, zmanjšano intelektualno sposobnost, duševno motnjo in spremembo duševnega stanja (vsak po 0,2 %); pri 1,2 % (7/565) bolnikov so poročali o kognitivnih motnjah stopnje 3. Mediana časa do pojava kognitivnih motenj je bila 37 dni (razpon: od 1 dneva do 2,1 leta). Do izzvenenja je prišlo pri 56 bolnikih (44,4 %), mediana časa do izzvenenja pa je znašala 69,3 tedna (razpon: od 0,1 tedna do 235,7+ tedna). Zaradi kognitivnih neželenih učinkov je bilo pri 1,9 % (11/565) bolnikov potrebno zmanjšanje odmerka, pri 1,6 % (9/565) bolnikov je bila potrebna prekinitev odmerjanja, pri 0,9 % (5/565) bolnikov pa trajna prekinitev zdravljenja z zdravilom AUGTYRO.

Pojavnost neželenih učinkov na osrednje živčevje, o katerih so poročali, je bila pri bolnikih z metastazami v osrednjem živčevju in bolnikih brez njih podobna.

Zlomi kosti

O zlomih kosti (vključno z zlomom stopala, zlomom rebra, patološkim zlomom, zlomom acetabuluma, zlomom gležnja, zlomom stegenice, zlomom mečnice, kompresijskim zlomom vretenca, zlomom prsnice in zlomom zgornje okončine) so poročali pri 3,5 % (20/565) bolnikov; pri 0,4 % (2/565) bolnikov so poročali o zlomih kosti stopnje 3. Mediana časa do pojava je bila 5,6 meseca (razpon: od 10 dni do 2,5 leta). Do izzvenenja je prišlo pri 10 bolnikih (50,0 %), mediana časa do izzvenenja pa je znašala 40 tednov (razpon: od 0,1 tedna do 220,9+ tedna). Prekinitev odmerjanja je bila potrebna pri 0,7 % (4/565) bolnikov. Prekinitev zdravljenja z zdravilom AUGTYRO zaradi zlomov kosti je bila potrebna pri 0,2 % (1/565) bolnikov.

O zlomih kosti (vključno z zlomom gležnja, zlomom stopala, zlomom, stresnim zlomom, zlomom golenice in zlomom mečnice) so poročali pri 18,4 % (7/38) pediatričnih bolnikov; pri

5,3 % (2/38) pediatričnih bolnikov so poročali o zlomih kosti stopnje 3. Mediana časa do pojava je bila 4,2 meseca (razpon: od 25 dni do 16,9 meseca). Do izzvenenja je prišlo pri 57,1 % (4/7) bolnikov, čas do izzvenenja pa je znašal od 10 dni do 6,7 meseca. Prekinitev odmerjanja je bila potrebna pri 10,5 % (4/38) bolnikov. Prekinitev zdravljenja z zdravilom AUGTYRO zaradi zlomov kosti je bila potrebna pri 2,6 % (1/38) pediatričnih bolnikov.

ILD/pnevmonitis

Med 565 bolniki, zdravljenimi z zdravilom AUGTYRO, so o ILD/pnevmonitisu poročali pri 3,2 % (18/565) bolnikov; pri 0,9 % (5/565) bolnikov so poročali o ILD/pnevmonitisu stopnje 3. Mediana časa do pojava je bila 56 dni (od 18 dni do 11,7 meseca). Do izzvenenja je prišlo pri 12 bolnikih (66,7 %), mediana časa do izzvenenja pa je znašala 7,4 tedna (razpon: od 0,6 tedna do 67,7 tedna). Zaradi ILD/pnevmonitisa je bila pri 1,4 % (8/565) bolnikov potrebna prekinitev odmerjanja, pri 0,5 % (3/565) bolnikov je bilo potrebno zmanjšanje odmerka, pri 0,9 % (5/565) bolnikov pa trajna prekinitev zdravljenja z zdravilom AUGTYRO.

Dispneja

Med 565 bolniki, zdravljenimi z zdravilom AUGTYRO, se je dispneja pojavila pri 31,3 % (177/565) bolnikov; pri 5,1 % (29/565) bolnikov je bila stopnje 3. Mediana časa do pojava dispneje je bila 43 dni (razpon: od 1 dneva do 2,1 leta). Do izzvenenja je prišlo pri 75 bolnikih (42,4 %), mediana časa do izzvenenja pa je znašala 35,6 tedna (razpon: od 0,1 tedna do 269,1+ tedna). Zaradi dispneje je bilo pri 1,6 % (9/565) bolnikov potrebno zmanjšanje odmerka, pri 6,5 % (37/565) bolnikov je bila potrebna prekinitev odmerjanja, pri 1,1 % (6/565) bolnikov pa trajna prekinitev zdravljenja z zdravilom AUGTYRO.

Hepatotoksičnost

Med 565 bolniki, zdravljenimi z zdravilom AUGTYRO, so se pri 22,1 % (125/565) bolnikov pojavile zvišane vrednosti alanin transaminaze (ALT), pri 20,9 % (118/565) bolnikov pa zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST), vključno z zvišanjem vrednosti ALT stopnje 3 pri 1,8 % (10/565) in zvišanjem vrednosti AST stopnje 3 pri 2,5 % (14/565) bolnikov. Mediana časa do pojava je bila 19 dni (razpon: od 1 dneva do 2,9 leta). Do izzvenenja je prišlo pri 120 bolnikih (78,9 %), mediana časa do izzvenenja pa je znašala 5 tednov (od 0,7+ tedna do 92,0+ tedna). Prekinitev odmerjanja je bila potrebna pri 3 % (17/565) bolnikov, zmanjšanje odmerka pa pri 1,2 % (7/565) bolnikov.

Motnje vida

Med 565 bolniki, ki so prejeli zdravilo AUGTYRO, so se spremembe vida pojavile pri 14,2 % (80/565) bolnikov, vključno z motnjami vida stopnje 3 pri 0,5 % (3/565) bolnikov. Motnje vida so vključevale zamegljen vid (4,1 %), okvaro vida (2,3 %) in suho oko (1,6 %). Do izzvenenja je prišlo pri 34 bolnikih (42,5 %), čas do izzvenenja pa je znašal od 0,1 tedna do 226,9+ tedna. Zaradi motenj vida je bila pri 1,2 % (7/565) bolnikov potrebna prekinitev odmerjanja, pri 0,2 % (1/565) bolnikov je bilo potrebno zmanjšanje odmerka, pri 0,2 % (1/565) bolnikov pa trajna prekinitev zdravljenja z zdravilom AUGTYRO.

Mišična oslabelost

Zdravilo AUGTYRO lahko povzroči mišično oslabelost z zvišanjem vrednosti kreatin fosfokinaze ali brez njega. Med 565 bolniki, zdravljenimi z zdravilom AUGTYRO, se je mišična oslabelost pojavila pri 21,6 % (122/565) bolnikov; pri 1,9 % (11/565) bolnikov je bila stopnje 3. Mediana časa do pojava mišične oslabelosti je bila 39 dni (razpon: od 1 dneva do 3,4 leta). Do izzvenenja je prišlo pri 49 bolnikih (40,2 %), mediana časa do izzvenenja pa je znašala 86,6 tedna (od 0,3 tedna do 236,6+ tedna). Zaradi mišične oslabelosti je bila pri 5,5 % (31/565) bolnikov potrebna prekinitev odmerjanja, pri 4,8 % (27/565) bolnikov je bilo potrebno zmanjšanje odmerka, pri 0,9 % (5/565) bolnikov pa trajna prekinitev zdravljenja z zdravilom AUGTYRO.

Pediatrična populacija

Varnost zdravila AUGTYRO so ocenili pri 38 pediatričnih bolnikih (vključno z 22 pediatričnimi bolniki, starimi < 12 let, 14 pediatričnimi bolniki, starimi od 12 do 17 let, in 2 bolnikoma, starima ≥ 18 let) z napredovalimi ali metastatskimi tumorji s prisotnimi fuzijami genov *ALK*, *ROS1* ali

NTRK1-3 v odprti multicentrični enoskupinski večkohortni študiji CARE faze I/II. Od 14 bolnikov, starih od 12 do 17 let, je bilo 7 bolnikov *NTRK*-pozitivnih.

Neželeni učinki, opaženi pri pediatričnih bolnikih, so bili po pogostnosti in resnosti primerljivi s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih, razen zlomov kosti, ki so jih pri pediatričnih bolnikih opazili pogostejše (18,4 %) kot pri odraslih (3,5 %). Razlik v spektru neželenih učinkov, o katerih so poročali pri odraslih in pediatrični populaciji, niso opazili, prav tako niso opazili nobenih novih ali nepričakovanih neželenih učinkov. Učinke, o katerih so poročali pri odrasli populaciji, je mogoče opaziti tudi pri otrocih in mladostnikih. Najpogostejši neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih so bili zaprtje, utrujenost in glavobol. Najpogostejši neželeni učinki stopnje ≥ 3 pri pediatričnih bolnikih so bili povečanje telesne mase, driska in zlomi kosti.

Starejši

Od 565 bolnikov, ki so prejeli zdravilo AUGTYRO, jih je bilo 25 % starih 65 let ali več, 6 % pa 75 let ali več. Pogostnost neželenih učinkov pri bolnikih, starih < 65 let, in bolnikih, starih ≥ 65 let, je bila na splošno podobna. Resni neželeni učinki so bili pogostejši pri bolnikih, starih 65–75 let (48 %) in ≥ 75 let (63 %), kot pri bolnikih, starih 18–65 let (37 %). Najpogostejši resni neželeni učinki pri bolnikih, starih ≥ 65 let, so bili pljučnica, dispneja in plevralni izliv. Stopnja trajne prekinitve zdravljenja je bila višja pri bolnikih, starih 65–75 let (16 %) in ≥ 75 let (23 %), kot pri bolnikih, starih 18–65 let (9 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila AUGTYRO so omejene. Simptomi prevelikega odmerjanja niso znani. V primeru prevelikega odmerjanja morajo zdravniki uvesti splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EX28

Mehanizem delovanja

Repotrektinib je zaviralec protoonkogene protein-tirozin kinaze *ROS1*, tropomiozinskih receptorskih tirozin kinaz (TRK – tropomyosin receptor tyrosine kinase) TRKA, TRKB, TRKC in anaplastične limfomske kinaze (ALK) z vrednostmi IC₅₀ od 0,05 do 1,04 nM.

Fuzijski proteini, ki vsebujejo domeno *ROS1* ali TRK, lahko spodbujajo tumorogeni potencial s hiperaktivacijo navzdolnih signalnih poti, kar privede do neomejene proliferacije celic. Repotrektinib *in vitro* ter *in vivo* dokazano zavira celične linije z izraženimi tarčnimi fuzijskimi onkogeni *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC in povezanimi mutacijami (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Repotrektinib se veže znotraj meja ATP-vezavnega žepa in prepreči sterične motnje zaradi mutacij na prednjem delu žepa („*solvent front*“) in v območju vratarja („*gatekeeper*“).

Elektrofiziologija srca

Analiza EKG-podatkov 334 bolnikov iz študije TRIDENT-1 faze 2, ki so prejeli zdravilo AUGTYRO v priporočenem odmerku (ni znano, ali z obrokom ali brez njega), je pokazala, da je zgornja meja 90-% intervala zaupanja (IZ) za povprečno spremembo vrednosti QTcF od izhodišča (Δ QTcF) ob nekaj ocenjenih časovnih točkah presegala 10 milisekund (ms), vendar je ostala < 20 ms.

Bolnikov s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc niso vključili v študijo TRIDENT-1.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost repotrektiniba so ocenili pri odraslih bolnikih s solidnimi tumorji s preureditvijo *ROS1* ali *NTRK1-3* v odprti multicentrični enoskupinski večkohortni klinični študiji faze I/II (TRIDENT-1). Bolniki so prejeli različne odmerke repotrektiniba v različnih režimih (156 [91 %] bolnikov je prejelo repotrektinib v odmerku 160 mg peroralno enkrat na dan prvih 14 dni zdravljenja in nato 160 mg peroralno dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti).

Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti je bil celokupni odziv (ORR – overall response rate), ocenjen s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR – blinded independent central review) z uporabo meril za oceno odziva pri zdravljenju solidnih tumorjev različica 1.1 (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1). Sekundarni opazovani dogodki so bili trajanje odziva (DOR – duration of response), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression free survival), ocenjeno z BICR z uporabo meril RECIST v1.1, in celokupno preživetje (OS – overall survival). Intrakranialni odziv na podlagi prilagojenih meril RECIST v1.1 so ocenili z BICR. Tumorje so ocenili s slikanjem najmanj vsakih 8 tednov.

ROS1-pozitivni NDRP

Učinkovitost repotrektiniba so ocenili pri podskupini združenih odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim *ROS1*-pozitivnim NDRP iz študije faze I/II TRIDENT-1. Bolniki so morali imeti oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ≤ 1 in merljivo bolezen po merilih RECIST v1.1 ter biti spremljani ≥ 8 mesecev po prvem odmerku. Prisotnost fuzij *ROS1* v vzorcih tumorjev so prospektivno ugotavljali v lokalnih laboratorijih z uporabo testa s sekvenciranjem naslednje generacije (NGS – next-generation sequencing), verižno reakcijo s polimerazo (PCR – polymerase chain reaction) ali fluorescenčno hibridizacijo *in situ* (FISH – fluorescence in situ hybridisation). Vse *ROS1*-pozitivne tumorje, odkrite v lokalnih laboratorijih z metodo FISH, so morali potrditi v centralnem laboratoriju z uporabo analitično validiranega testa z NGS. Fuzije *ROS1* so pri 57 % bolnikov odkrili z NGS, pri 22 % bolnikov s FISH in pri 21 % bolnikov s PCR. Pri vseh bolnikih so ob izhodišču ocenili lezije v osrednjem živčevju.

Med 121 bolniki, ki še niso prejeli zaviralca *ROS1*, je bila mediana starosti 57 let (razpon: 28–93), 23 % jih je bilo starih 65 let ali več, 5 % pa 75 let ali več. Večina je bila ženskega spola (56 %), azijskega porekla (60 %) ali belcev (30 %) in nikoli ni kadila (63 %). Oceni stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ob izhodišču sta bili 0 (38 %) in 1 (62 %). Ob izhodišču je 92 % bolnikov imelo metastatsko bolezen, 25 % bolnikov je imelo metastaze v osrednjem živčevju po oceni BICR, 97 % bolnikov je imelo adenokarcinom, 26 % bolnikov pa je predhodno prejelo kemoterapijo na osnovi platine zaradi lokalno napredovale ali metastatske bolezni.

Med 107 bolniki, ki so predhodno prejeli 1 zaviralec tirozin kinaze *ROS1* (krisotinib 77 %, entrectinib 21 % in ceritinib 3 %) brez predhodne kemoterapije na osnovi platine, je bila mediana starosti 57 let (razpon: 33–81), 29 % jih je bilo starih 65 let ali več, 8 % pa 75 let ali več. Večina je bila ženskega spola (74 %), azijskega porekla (42 %) ali belcev (49 %), nikoli ni kadila (68 %) in je imela ob izhodišču oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 (34 %) in 1 (66 %). Ob izhodišču je 98 % bolnikov imelo metastatsko bolezen, 40 % jih je imelo metastaze v osrednjem živčevju po oceni BICR in 96 % jih je imelo adenokarcinom.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z ROS1-pozitivnim NDRP po oceni BICR

Parametri učinkovitosti	Bolniki, ki se še niso zdravili z zaviralcem ROS1 (n = 121)	Bolniki, ki so se že zdravili z zaviralcem ROS1 (n = 107)
Potrjen celokupni odziv, % (95-% IZ)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Popolni odziv, n (%)	15 (12)	8 (8)
Delni odziv, n (%)	78 (65)	44 (41)
Mediana trajanja odziva (mDOR) v mesecih (95-% IZ)	33,6 (25,5; ni mogoče oceniti)	14,8 (7,6; ni mogoče oceniti)
Razpon (meseci)	1,4+–49,7+	1,8+–31,4
Odziv, ki je trajal 12 mesecev, % (95-% IZ)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
Odziv, ki je trajal 18 mesecev, % (95-% IZ)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
Odziv, ki je trajal 24 mesecev, % (95-% IZ)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

Ključni podatki za DOR temeljijo na Kaplan-Meierjevih ocenah.

Najkrajše obdobje spremljanja je bilo 7 mesecev.

+ označuje odziv, ki še traja.

Mediana časa do odziva je bila 1,84 (razpon 1,5–7,4) meseca pri bolnikih, ki se še niso zdravili z zaviralcem tirozin kinaze, in 1,84 (razpon 1,6–22,1) meseca pri bolnikih, ki so se že zdravili z zaviralcem tirozin kinaze.

Med 121 bolniki, ki se še niso zdravili z zaviralcem tirozin kinaze, jih je 14 ob izhodišču imelo merljive metastaze v osrednjem živčevju po oceni BICR (pri 4 bolnikih so opravili poseg v osrednjem živčevju v 60 dneh od prvega odmerka preiskovanega zdravila), intrakranialni odziv pa so opazili pri 12 bolnikih (pri 3 popolni odziv in pri 9 delni odziv), kar je pomenilo, da je bil intrakranialni ORR 86 % (95-% IZ: 57; 98). Med 107 bolniki, ki so se že zdravili z zaviralcem tirozin kinaze, niso pa prejeli kemoterapije na osnovi platine, jih je 23 ob izhodišču imelo merljive metastaze v osrednjem živčevju po oceni BICR (pri 7 bolnikih so opravili poseg v osrednjem živčevju v 60 dneh od prvega odmerka preiskovanega zdravila), intrakranialni odziv pa so opazili pri 10 bolnikih (pri 2 popolni odziv in pri 8 delni odziv), kar je pomenilo, da je bil intrakranialni ORR 44 % (95-% IZ: 23; 66).

Pri 35 bolnikih, ki so se že zdravili z zaviralcem tirozin kinaze ROS1 in so imeli mutacijo na prednjem delu ATP-žepa, je bil ORR 51,4 % (95-% IZ: 34,0; 68,6).

Solidni tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK

Učinkovitost repotrektiniba so ocenili pri združeni populaciji bolnikov z lokalno napredovalimi (neprimernimi za kirurški poseg, obsevanje ali multimodalno zdravljenje) ali metastatskimi solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena *NTRK* iz faze I/II. Bolniki so morali imeti oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ≤ 1 in merljivo bolezen po merilih RECIST v1.1 ter biti spremljani ≥ 8 mesecev po prvem odmerku. Prisotnost fuzij gena *NTRK* v vzorcih tumorjev so prospektivno ugotavljali v lokalnih laboratorijih z uporabo testa z NGS, PCR ali FISH. Vse tumorje s prisotno fuzijo gena *NTRK* 1-3, odkrite v lokalnih laboratorijih z metodo FISH, so morali potrditi v centralnem laboratoriju z uporabo analitično validiranega testa z NGS. Fuzije *NTRK* so pri 96 % bolnikov odkrili z NGS, pri 2,5 % bolnikov s FISH in pri 1,7 % bolnikov s PCR. Pri vseh bolnikih so ob izhodišču ocenili lezije v osrednjem živčevju.

Med 51 bolniki v fazi I/II, ki se še niso zdravili z zaviralcem tirozin kinaze, je bila mediana starosti 61 let (razpon: 25–84); 41 % jih je bilo starih 65 let ali več, 12 % pa 75 let ali več. Večina je bila ženskega spola (53 %) ter azijskega porekla (51 %) ali belcev (25 %). Oceni stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ob izhodišču sta bili 0 (45 %) in 1 (55 %). Ob izhodišču je 96 %

bolnikov imelo metastatsko bolezen in 20 % bolnikov je imelo metastaze v osrednjem živčevju po oceni BICR.

Najpogostejši tumorji so bili NDRP pri 53 %, rak ščitnice pri 12 %, rak žleze slinavke pri 10 % in sarkom mehkih tkiv pri 6 %.

Med 69 bolniki v fazi I/II, ki so se že zdravili z zaviralcem tirozin kinaze, je 17 % bolnikov predhodno prejelo 2 zdravljenji z zaviralcem tirozin kinaze, 52 % bolnikov je prejelo larotreklinib in 46 % entrektinib, mediana starosti je bila 56 let (razpon: 18–81); 36 % jih je bilo starih 65 let ali več, 7 % pa 75 let ali več. Med bolniki so bile ženske (48 %), Azijci (30 %) in belci (58 %). Oceni stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ob izhodišču sta bili 0 (39 %) in 1 (61 %). Ob izhodišču je 91 % bolnikov imelo metastatsko bolezen in 23 % bolnikov je imelo metastaze v osrednjem živčevju po oceni BICR. Najpogostejši tumorji so bili NDRP pri 25 %, rak žleze slinavke pri 17 %, sarkom mehkih tkiv pri 15 % in rak ščitnice pri 10 %.

ORR in DOR so ocenili z BICR in na podlagi meril RECIST v1.1. Intrakranialni odziv na podlagi prilagojenih meril RECIST v1.1 so ocenili z BICR. Tumorje so ocenili s slikanjem najmanj vsakih 8 tednov. Primarni populaciji za oceno učinkovitosti sta vključevali 51 bolnikov, ki se še niso zdravili z zaviralcem tirozin kinaze, in 69 bolnikov, ki so predhodno prejeli 1 zaviralec tirozin kinaze. Rezultati učinkovitosti po najmanj 8-mesečnem spremljanju so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6: Celokupna učinkovitost po oceni BICR pri odraslih s tumorji s prisotno fuzijo gena *NTRK*

Parametri učinkovitosti	Bolniki, ki se še niso zdravili z zaviralcem tirozin kinaze (n = 51)	Bolniki, ki so se že zdravili z zaviralcem tirozin kinaze (n = 69)
Potrjen celokupni odziv, % (95-% IZ)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Popolni odziv, n (%)	8 (16)	2 (3)
Delni odziv, n (%)	22 (43)	31 (45)
Mediana trajanja odziva v mesecih (95-% IZ)	ni mogoče oceniti (ni mogoče oceniti; ni mogoče oceniti)	9,8 (7,36; 12,98)
Razpon (meseci)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
Odziv, ki je trajal 6 mesecev, % (95-% IZ)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
Odziv, ki je trajal 9 mesecev, % (95-% IZ)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
Odziv, ki je trajal 12 mesecev, % (95-% IZ)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

95-% IZ temeljijo na Kaplan-Meierjevi metodi z uporabo Greenwoodove ocene variance.

Ključni podatki za DOR temeljijo na Kaplan-Meierjevih ocenah.

Najkrajše obdobje spremljanja je bilo 8 mesecev.

+ označuje odziv, ki še traja.

Mediana časa do odziva je bila 1,8 (razpon 1,6–7,3) meseca pri bolnikih, ki se še niso zdravili z zaviralcem tirozin kinaze, in 1,9 (razpon 1,7–3,7) meseca pri bolnikih, ki so se že zdravili z zaviralcem tirozin kinaze.

Pri 30 bolnikih, ki so se že zdravili z zaviralcem tirozin kinaze *NTRK* in so ob izhodišču imeli mutacijo na prednjem delu ATP-žepa, je ORR znašal 53 % (95-% IZ: 34,3; 71,7).

ORR in DOR glede na vrsto tumorja pri odraslih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena *NTRK* sta prikazana spodaj v preglednici 7.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena *NTRK*, ki se še niso zdravili z zaviralcem tirozin kinaze

Vrsta tumorja	Bolniki (n = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95-% IZ	Razpon (meseci)
NDRP	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Rak ščitnice	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Rak žleze slinavke	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Sarkom, mehka tkiva	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Drugo*	3	SD; SD; SD	NA	NA
Kolorektalni rak	2	CR; SD	NA	7,5+
Rak dojke	2	PD; PD	NA	NA
Glioblastom	1	SD	NA	NA
Holangiokarcinom	1	PD	NA	NA
Rak periferne živčne ovojnice	1	PR	NA	23,0+

* Vključuje raka požiralnika, raka prostate ter raka glave in vratu.

PD: napredujoča bolezen (*progressive disease*); PR: delni odziv (*partial response*); SD: stabilna bolezen (*stable disease*);

NA: ni podatka (*not applicable*).

+ označuje odziv, ki še traja.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena *NTRK*, ki so se že zdravili z zaviralcem tirozin kinaze

Vrsta tumorja	Bolniki (n = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95-% IZ	Razpon (meseci)
NDRP	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Rak žleze slinavke	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Sarkom, mehka tkiva	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Rak ščitnice	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Drugo*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Kolorektalni rak	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Nevroendokrini tumor	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Rak trebušne slinavke	3	PD; PD; SD	NA	NA
Holangiokarcinom	2	PR; PD	NA	1,8
Tumor periferne živčne ovojnice	2	PR; PR	NA	5,5; 11,1
Rak dojke	1	PR	NA	15,6+

* Vključuje raka žolčnika, raka materničnega vratu, gastrointestinalni stromalni tumor, mukoepidermoidni karcinom in raka neznanega primarnega izvora.

PD: napredujoča bolezen (*progressive disease*); PR: delni odziv (*partial response*); SD: stabilna bolezen (*stable disease*);

NA: ni podatka (*not applicable*).

+ označuje odziv, ki še traja.

Zaradi redkosti karcinomov s fuzijo gena *NTRK* so preučevali bolnike z več vrstami tumorjev, z omejenim številom bolnikov z nekaterimi vrstami tumorjev, zato ocene ORR glede na vrsto tumorja niso zanesljive. ORR pri celotni populaciji morda ne odraža pričakovanega odziva pri določeni vrsti tumorja.

Zdravilo AUGTYRO so ocenili pri pediatričnih bolnikih z lokalno napredovalimi ali metastatskimi tumorji s spremembo *NTRK* v odprti multicentrični enoskupinski večkohortni študiji CARE faze I/II. Učinkovitost so ocenili pri bolnikih, ki so prejeli peroralni odmerek zdravila AUGTYRO bodisi 160 mg enkrat na dan bodisi 160 mg enkrat na dan 14 dni in nato 160 mg dvakrat na dan oziroma odmerek, enakovreden tistemu pri odraslih, do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Bolniki so morali imeti oceno po Lanskyjevi lestvici (< 16 let) ali po Karnofskyjevi lestvici (≥ 16 let) najmanj 50 in merljivo bolezen po merilih RECIST v1.1 ali merilih za oceno odziva na zdravljenje nevroonkoloških bolezni (RANO – Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria). Bolniki s primarnim tumorjem v osrednjem živčevju ali metastazami v osrednjem živčevju so morali biti nevrolško stabilni in najmanj 14 dni pred vključitvijo v študijo prejemati stabilne ali postopno manjše odmerke steroidov.

Prisotnost fuzij gena *NTRK1-3* v vzorcih tumorjev so prospektivno ugotavljali v lokalnih laboratorijih z uporabo testa z NGS, PCR ali FISH. Vse tumorje s prisotno fuzijo gena *NTRK*, odkrite v lokalnih laboratorijih z metodo FISH, morajo retrospektivno potrditi v centralnem laboratoriju z uporabo analitično validiranega testa z NGS.

Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti je bil ORR, ocenjen z BICR po merilih RECIST v1.1 ali RANO, sekundarna opazovana dogodka za oceno učinkovitosti pa sta bila DOR in PFS, ocenjena z BICR po merilih RECIST v1.1 ali RANO, ter OS. Tumorje so ocenili s slikanjem najmanj vsakih 8 tednov.

V študiji CARE so ocenili trinajst *NTRK*-pozitivnih pediatričnih bolnikov (razpon starosti: od 1 leta do 15 let; 5 jih je bilo starih od 12 do 17 let), ki so imeli merljivo bolezen po oceni BICR ob izhodišču in so opravili vsaj eno slikanje po izhodišču. Od tega jih 5 še ni prejelo zaviralca tirozin kinaze *NTRK* (3 so imeli tumor v osrednjem živčevju, 2 pa solidni tumor), 8 pa se jih je že zdravilo z zaviralcem tirozin kinaze *NTRK* (3 so imeli tumor v osrednjem živčevju, 5 pa solidni tumor).

Pri 5 bolnikih, ki se še niso zdravili z zaviralcem tirozin kinaze, so opazili 1 popolni odziv in 2 delna odziva. Med 8 bolniki, ki so se že zdravili z zaviralcem tirozin kinaze, so opazili 2 delna odziva.

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom AUGTYRO za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju lokalno napredovalih ali metastatskih solidnih tumorjev s prisotno fuzijo gena *NTRK* (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre repotrektiniba so opredelili pri bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena *NTRK* ali *ROS1*-pozitivnim NDRP in pri zdravih preiskovancih. Povečanju najvišje koncentracije (C_{max}) in površine pod krivuljo v odvisnosti od časa do neskončnosti (AUC_{0-inf}) repotrektiniba po enkratnih odmerkih od 40 mg do 240 mg sta bili približno sorazmerni z odmerkom (vendar manj kot linearni), z ocenjenim naklonom 0,78 oziroma 0,70. Farmakokinetika v stanju dinamičnega ravnovesja je bila odvisna od časa zaradi avtoindukcije CYP3A4. Povprečna koncentracija (C_{avg}) v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 160 mg dvakrat na dan je podobna vrednosti C_{avg} po enkratnem odmerku 160 mg.

Ocenjena geometrijska sredina (CV%) vrednosti C_{max} repotrektiniba v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 160 mg dvakrat na dan je bila 572 ng/ml (38,3 %), C_{min} 158 ng/ml (57,7 %) in C_{avg} (vrednost AUC_{0-12h} , deljena z intervalom odmerjanja) 347 ng/ml (42,3 %).

Absorpcija

Po peroralni uporabi enkratnih odmerkov repotrektiniba, ki so jih povečevali in so znašali od 40 mg do 240 mg, se je repotrektinib hitro absorbiral, pri čemer je bila $C_{\max}$ dosežena približno 2–3 ure po odmerjanju na tešče. Geometrijska sredina (CV%) absolutne biološke uporabnosti repotrektiniba je 45,7 % (19,6 %).

Po enkratnem peroralnem odmerku 160 mg (danem v obliki 40-mg kapsul) je visokokaloričen obrok z visoko vsebnostjo maščob (916 kalorij, 56 % maščob) povečal $AUC_{0-\infty}$ za 56 %, $C_{\max}$ repotrektiniba pa za 149 %. V drugi študiji je visokokaloričen obrok z visoko vsebnostjo maščob po enkratnem peroralnem odmerku 160 mg (danem v obliki 160-mg kapsul) povečal $AUC_{0-\infty}$ za 42 % in $C_{\max}$ za 110 %. Podobni povečanja ($AUC_{0-\infty}$ za 36 % in $C_{\max}$ za 124 %) so opazili tudi po nizkokaloričnem obroku z nizko vsebnostjo maščob.

Maksimalna koncentracija repotrektiniba je bila dosežena približno 4 do 6 ur po enkratnem peroralnem odmerku od 40 mg do 160 mg na poln želodec (z obrokom z visoko vsebnostjo maščob).

Porazdelitev

Vezava repotrektiniba na proteine v človeški plazmi je bila *in vitro* 95,4-odstotna. Razmerje med koncentracijo v krvi in plazmi je bilo *in vitro* 0,56. Geometrijska sredina (CV%) navideznega volumna porazdelitve (V_z/F) pri bolnikih z rakom po enkratnem peroralnem odmerku 160 mg repotrektiniba je bila 432 l (55,9 %).

Biotransformacija

Repotrektinib se v glavnem presnavlja s CYP3A4, pri čemer nastajajo hidroksilirani presnovki, nato pa sledi sekundarna glukuronidacija. Noben presnovek ni predstavljal več kot 10 % skupne z zdravilom povezane radioaktivnosti v krvnem obtoku.

Izločanje

Izločanje repotrektiniba je odvisno od časa zaradi avtoindukcije CYP3A4.

Geometrijska sredina (CV%) navideznega očistka po peroralni uporabi (CL/F) pri bolnikih z rakom po enkratnem peroralnem odmerku 160 mg repotrektiniba je bila 15,9 l/h (45,5 %). Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je povprečen (SD) končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) po enkratnem odmerku pri bolnikih z rakom po oceni znašal 68,6 (29,6) ure, končni $t_{1/2}$ v stanju dinamičnega ravnovesja pa 44,5 (20,8) ure.

Po enkratnem peroralnem odmerku 160 mg [^{14}C]-repotrektiniba je bilo v urinu prisotnih 4,84 % (0,56 % v nespremenjeni obliki) radioaktivnosti, v blatu pa 88,8 % (50,6 % v nespremenjeni obliki).

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Okvara ledvic

V populacijski farmakokinetični analizi blaga (eGFR-CKD-EPI od 60 do 90 ml/min, $n = 139$) ali zmerna (eGFR-CKD-EPI od 30 do 60 ml/min, $n = 27$) okvara ledvic ni vplivala na očistek repotrektiniba. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/min) repotrektiniba niso preučevali.

Okvara jeter

V populacijski farmakokinetični analizi blaga okvara jeter (vrednost celokupnega bilirubina od $> 1,0$ - do $1,5$ -krat ZMN ali AST $> ZMN$, $n = 59$) ni vplivala na očistek repotrektiniba. Farmakokinetike repotrektiniba pri bolnikih z zmerno (vrednost celokupnega bilirubina od $> 1,5$ - do 3 -krat ZMN) ali hudo (vrednost celokupnega bilirubina > 3 -krat ZMN) okvaro jeter niso preučevali.

Vpliv starosti, telesne mase, rase in spola

V populacijski farmakokinetični analizi pri odraslih niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki repotrektiniba glede na spol, starost (od 18 do 93 let), telesno maso (od 39,5 kg do 169 kg) ali raso (azijsko poreklo in belci).

Pediatrični bolniki

Na voljo so bili farmakokinetični podatki, pridobljeni pri pediatričnih bolnikih, starih 12 let in več ($n = 13$, starost od 13 do 15 let, telesna masa od 46,4 do 76,7 kg). Glede na simulacije populacijske farmakokinetike je sistemska izpostavljenost pri mladostnikih, starih 12 let in več, po uporabi odmerka za odrasle 160 mg enkrat na dan 14 dni in nato 160 mg dvakrat na dan podobna kot pri odraslih.

Študije in vitro

Encimi CYP: Repotrektinib inducira CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 in CYP2C9 ter zavira CYP3A4/5 (v prebavilih), CYP2C8 in CYP2C9.

Druge presnovne poti: Repotrektinib zavira UGT1A1.

Transportni sistemi: Repotrektinib zavira P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 in MATE2-K. Repotrektinib je substrat za P-gp ter potencialni substrat za MATE2-K in BCRP.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z repotrektinibom niso izvedli.

Genotoksičnost

Repotrektinib pri testu reverznih mutacij pri bakterijah (Amesovem testu) *in vitro* ni bil mutagen.

Repotrektinib je prek anevgenega mehanizma povzročil nastanek mikronukleusov v človeških limfoblastoidnih celicah TK6 *in vitro* in v kostnem mozgu podgan *in vivo* pri odmerkih, večjih od nominalnega odmerka 100 mg/kg. Izpostavljenost živali pri koncentracijah brez opaženega učinka (NOEL – no observed effect level) anevgenosti je za približno 3,4-krat presegala izpostavljenost pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku (na podlagi AUC).

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V predhodni študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah so pri brejih podganah opazili teratogene učinke in učinke na zarodek/plod (zunanje malformacije ploda v obliki narobe obrnjenih zadnjih okončin in zmanjšanje mase ploda) ter učinke na mater (kraste na koži ter praske v predelu vratu in prsnega koša ter povečanje telesne mase) pri izpostavljenostih, ki so za manj kot 2-krat presegale izpostavljenost pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku.

Posebnih študij plodnosti z repotrektinibom niso izvedli. V splošnih toksikoloških študijah, ki so jih izvedli pri podganah in opicah, niso opazili učinkov na spolne organe samcev in samic pri nobenih preskušanih odmerkih, ki so povzročili izpostavljenosti, ki so pri podganjih samcih za do 2-krat in pri podganjih samicah do 2,6-krat presegale, pri opicah pa so bile manjše od izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih

Po ponavljajočem vsakodnevem peroralnem dajanju repotrektiniba v obdobju do 3 mesecev so bili glavni toksični učinki, ki so jih opazili pri podganah pri izpostavljenostih, ki so za < 3-krat presegale izpostavljenost pri človeku, kraste/razjede na koži, učinki na osrednje živčevje (tj. ataksija, tremorji), zmanjšane vrednosti rdečih krvnih celic in hipocelularnost kostnega mozga.

Glavni toksični učinki, ki so jih opazili pri opicah pri mejnih vrednostih izpostavljenosti, ki so bile manjše od klinične izpostavljenosti, so bili bruhanje, vodeno blato, minimalno subakutno/kronično vnetje in/ali minimalna do blaga hiperplazija mukozne žleze v debelem črevesu ter zmanjšane vrednosti rdečih krvnih celic. Za razjede na koži so ocenili, da so bile posledica zaviranja NTRK, ki je povzročilo izgubo občutkov in telesne poškodbe.

Študije toksičnosti pri podganjih mladičih

Podganjim mladičem so v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih zdravilo dajali in jih ocenjevali do 58 dni (od 12. dneva po skotitvi do 70. dneva po skotitvi). Pogin, povezano z osrednjim živčevjem, so opazili med 13. in 15. dnevom po skotitvi (kar približno ustreza obdobju dojenčka) pri izpostavljenostih, ki so za $\geq 1,5$ -krat presegale izpostavljenost pri mladostnikih. Pri izpostavljenostih, ki so za $\geq 0,1$ -krat presegale izpostavljenost pri mladostnikih, so opazili učinke na upočasnitev rasti (zmanjšanje telesne mase, vnosa hrane in dolžine stegenice).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
natrijev lavrilsulfat
premreženi natrijev karmelozat
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat (samo 160-mg trda kapsula)

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
briljantno modro (E133 – samo 160-mg trda kapsula)

Črnilo (40-mg trda kapsula)

šelak (E904)
indigotin (E132)

Črnilo (160-mg trda kapsula)

šelak (E904)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

AUGTYRO 40 mg trde kapsule

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varnimi dvodelnimi zaporkami z neprekinjenim navojem iz polipropilena (PP).

Ena plastenka vsebuje 60 trdih kapsul v kartonasti škatli.

Ena plastenka vsebuje 120 trdih kapsul v kartonasti škatli.

Ena škatla vsebuje eno plastenko.

AUGTYRO 160 mg trde kapsule

Prozoren pretisni omot iz PVC/poliklorotrifluoroetilena z aluminijasto folijo, skozi katero se iztisne zdravilo.

Pakiranja po 20 ali 60 trdih kapsul z 10 trdimi kapsulami v pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Augtyro 40 mg trde kapsule

EU/1/24/1883/001 (60 kapsul)

EU/1/24/1883/002 (120 kapsul)

Augtyro 160 mg trde kapsule

EU/1/24/1883/003 (20 kapsul)

EU/1/24/1883/004 (60 kapsul)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za dodatno potrditev od histologije neodvisne učinkovitosti, učinkovitosti kljub mutacijam, ki povzročajo odpornost, in intrakranialnih odzivov na repotrektinib pri odraslih mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končno poročilo o klinični študiji za preskušanje TRIDENT-1 faze 1/2 (vse kohorte), ki še poteka.	1. četrtoletje 2029
Da bi dodatno raziskali učinkovitost in dolgoročno varnost pri pediatričnih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate končne analize varnosti in učinkovitosti iz odprte študije varnosti, prenašanja, farmakokinetike in protitumorskega delovanja repotrektiniba faze 1/2 pri pediatričnih bolnikih in mladih odraslih z napredovalimi ali metastatskimi malignimi boleznimi s spremembami ALK, <i>ROS1</i> ali <i>NTRK1-3</i> (CARE), ki še poteka.	4. četrtoletje 2030

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

AUGTYRO 40 mg trde kapsule
repotrektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg repotrektiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 trdih kapsul
120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

AUGTYRO 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

AUGTYRO 40 mg trde kapsule
repotrektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg repotrektiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 trdih kapsul
120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

AUGTYRO 160 mg trde kapsule
repotrektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 160 mg repotrektiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

20 trdih kapsul

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

AUGTYRO 160 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

AUGTYRO 160 mg kapsule
repotrektinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

AUGTYRO 40 mg trde kapsule AUGTYRO 160 mg trde kapsule repotrektinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo AUGTYRO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AUGTYRO
3. Kako jemati zdravilo AUGTYRO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AUGTYRO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo AUGTYRO in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo AUGTYRO

Zdravilo AUGTYRO je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino repotrektinib.

Za kaj uporabljamo zdravilo AUGTYRO

Zdravilo AUGTYRO uporabljamo za zdravljenje:

- odraslih z vrsto pljučnega raka, imenovanega „nedrobnocelični pljučni rak“ (NDRP), ki nastane zaradi spremembe gena *ROS1*, ali
- odraslih in otrok, starih 12 let in več, s solidnim tumorjem (rakom) v različnih delih telesa, ki nastane zaradi spremembe gena *NTRK*.

ROS1-pozitivni nedrobnocelični pljučni rak

Zdravilo AUGTYRO uporabljamo v naslednjih primerih:

- če test pokaže, da je v rakavih celicah prisotna sprememba v genu, ki ga imenujemo „*ROS1*“ (glejte „Kako deluje zdravilo AUGTYRO“ spodaj), in
- če je rak napredoval – na primer, če se je razširil v druge dele telesa (metastatski rak).

Solidni tumor (rak) s prisotno fuzijo gena *NTRK*

Zdravilo AUGTYRO uporabljamo v naslednjih primerih:

- če test pokaže, da je v rakavih celicah prisotna sprememba v genu, ki ga imenujemo „*NTRK*“, in se je rak razširil po prizadetem organu ali v druge organe telesa ali če bi kirurški poseg za odstranitev raka najverjetneje povzročil hude zaplete (glejte „Kako deluje zdravilo AUGTYRO“ spodaj) in
- ste se predhodno že zdravili z zdravili, imenovanimi zaviralci *NTRK*, ali
- se predhodno še niste zdravili z zdravili, imenovanimi zaviralci *NTRK*, druga zdravljenja pa za vas niso primerna.

Kako deluje zdravilo AUGTYRO

Zdravilo AUGTYRO deluje tako, da zavira delovanje beljakovin, ki ne delujejo pravilno zaradi sprememb v genu *NTRK* ali *ROS1*, ki tvori te beljakovine. Te nenormalne beljakovine lahko povzročijo, da rakave celice začnejo nenadzorovano rasti. Z zaviranjem nenormalnih beljakovin lahko zdravilo AUGTYRO upočasni ali zaustavi rast rakavih celic in pripomore k temu, da se rak zmanjša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AUGTYRO

Ne jemljite zdravila AUGTYRO

- če ste alergični na repotrektinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo AUGTYRO.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila AUGTYRO se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste pred kratkim opazili omotico, izgubo spomina, zmedenost, halucinacije, spremembe duševnega stanja, izgubo koordinacije mišic ali nekoordinirano ali negotovo hojo;
- ste kdaj imeli kakršne koli druge težave s pljuči. Takoj obvestite zdravnika, če se vam pojavijo kakršni koli novi ali poslabšajo obstoječi simptomi, vključno s kratko sapo, kašljem ali zvišano telesno temperaturo;
- ste kdaj imeli zlomljene kosti ali imate bolezen, zaradi katere imate lahko večje tveganje za zlom kosti;
- imate težave z jetri.

Druga zdravila in zdravilo AUGTYRO

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zlasti obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil za:

- sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS)/okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) – na primer ritonavir, sakinavir, efavirenz;
- glivične okužbe (antimikotike) – na primer ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol;
- preprečevanje epileptičnih napadov ali krčev (antiepileptike) – na primer karbamazepin ali fenitoin;
- tuberkulozo – na primer rifampicin;
- depresijo – na primer bupropion, fluvoksamin ali zdravilo rastlinskega izvora, imenovano šentjanževka (*Hypericum perforatum*);
- rake – na primer apalutamid, everolimus;
- zaviranje imunskega sistema telesa ali preprečevanje, da bi telo zavrnilo presajeni organ – na primer sirolimus, takrolimus, ciklosporin, sulfasalazin;

- vnete sklepe ali avtoimunske bolezni sklepov (revmatoidni artritis) – metotreksat;
- hude bolečine – na primer alfentanil ali fentanil;
- visok krvni tlak – na primer verapamil, nifedipin, felodipin, valsartan;
- zniževanje holesterola v krvi – na primer lovastatin, simvastatin, rosuvastatin;
- zniževanje sladkorja v krvi – na primer repaglinid, tolbutamid, metformin;
- refluks želodčne kisline (zgaga) – na primer cisaprid, omeprazol;
- preprečevanje nastajanja krvnih strdkov – na primer varfarin, dabigatraneteksilat;
- težave s srcem – na primer digoksin, edoksaban;
- alergije – na primer feksofenadin;
- preprečevanje nosečnosti – če uporabljate hormonske peroralne kontraceptive, morate uporabljati tudi zanesljivo pregradno metodo kontracepcije (glejte „Nosečnost in dojenje“).

Zdravilo AUGTYRO skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom AUGTYRO ne pijte soka grenivke in ne jejte grenivke ali grenkih pomaranč. Zaradi njih se namreč količina zdravila v krvi lahko tako poveča, da vam lahko škoduje.

Nosečnost in dojenje

Ženske in kontracepcija

Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi, saj lahko škoduje otroku. Če bi lahko zanosili, morate med zdravljenjem in še najmanj 2 meseca po končanem zdravljenju uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo.

Ni znano, ali lahko zdravilo AUGTYRO zmanjša učinek kontraceptivov (tablet ali hormonskih kontracepcijskih vsadkov). Če uporabljate hormonsko kontracepcijo, morate uporabljati dodatno zanesljivo nehormonsko kontracepcijsko metodo, kot je pregradna metoda (npr. kondom), da preprečite zanositev med jemanjem zdravila AUGTYRO in v obdobju 2 mesecev po končanem zdravljenju.

Posvetujte se z zdravnikom o metodah kontracepcije, ki so primerne za vas in vašega partnerja.

Moški in kontracepcija

Vaša partnerka ne sme zanositi, ko jemljete to zdravilo, saj lahko škoduje dojenčku. Če bi vaša partnerka lahko zanosila, morate med zdravljenjem in še najmanj 4 mesece po končanem zdravljenju uporabljati kondome.

Posvetujte se z zdravnikom o metodah kontracepcije, ki so primerne za vas in vašo partnerko.

Nosečnost

- Ne jemljite zdravila AUGTYRO, če ste noseči. Zdravilo namreč lahko škoduje vašemu otroku.
- Če ste ženska v rodni dobi, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom AUGTYRO naročil na test nosečnosti.
- Če med jemanjem zdravila ali v 2 mesecih po zadnjem odmerku zanosite, nemudoma obvestite zdravnika.

Dojenje

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojiti. Ni namreč znano, ali zdravilo AUGTYRO lahko prehaja v materino mleko in posledično škoduje vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo AUGTYRO lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Zdravilo AUGTYRO lahko povzroči:

- omotico,
- težave z ravnotežjem ali koordinacijo,
- omedlevico (izgubo zavesti),
- utrujenost,
- spremembe duševnega stanja, zmedenost ali videnje stvari, ki jih v resnici ni (halucinacije),
- zamegljen vid.

V takem primeru ne smete voziti, kolesariti ali upravljati strojev, dokler simptomi ne izzvenijo. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, ali lahko vozite, kolesarite ali upravljate stroje.

Zdravilo AUGTYRO vsebuje natrij

Zdravilo AUGTYRO vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo AUGTYRO

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kolikšen odmerek morate vzeti

Priporočeni odmerek je 160 mg enkrat na dan prvih 14 dni in nato 160 mg dvakrat na dan, dokler vam zdravnik ne naroči drugače.

Glede na vaš odziv na zdravljenje lahko zdravnik predlaga manjši odmerek ali celo za kratek čas prekine zdravljenje. Pri manjših odmerkih boste morda morali vzeti odmerek 120 mg (tri 40-mg kapsule) ali odmerek 80 mg (dve 40-mg kapsuli).

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte napotke v tem navodilu ali navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kako jemati zdravilo AUGTYRO

Zdravilo AUGTYRO pogoltnite – s hrano ali brez nje. Vsako kapsulo pogoltnite celo. Vsebine kapsul ne smete odpreti, zdrobiti, žvečiti ali raztopiti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila AUGTYRO, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila AUGTYRO, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite ovojnino zdravila in to navodilo za uporabo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo AUGTYRO

Če ste pozabili vzeti odmerek ali ste po tem, ko ste vzeli odmerek, bruhal, vzemite naslednji odmerek ob predpisanem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo AUGTYRO

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da zdravilo AUGTYRO jemljete vsak dan, dokler vam je to predpisal zdravnik. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj obvestite zdravnika, če po jemanju zdravila AUGTYRO opazite kar koli od naslednjega:

- če ste omotični, zmedeni, se vam spreminja razpoloženje, imate halucinacije (vidite stvari, ki jih v resnici ni) ali težave s spominom (kognitivne motnje) ali ne morete usklajeno premikati mišic, hodite nekoordinirano ali nestabilno (ataksija);
- kratko sapo (dispneja), kašelj, zvišano telesno temperaturo (pireksija) ali bolezeni, ki povzročajo brazgotinjenje pljuč;
- kakršno koli bolečino v sklepih, bolečino v kosteh, deformacije ali spremembe gibljivosti, saj so to lahko znaki zlomov.

Zdravnik bo morda zmanjšal odmerek, za kratek čas prekinil zdravljenje ali pa ga trajno ukinit.

Drugi neželeni učinki vključujejo

Odrasli

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba pljuč
- zmanjšanje števila zdravih rdečih krvnih celic, ki prenašajo kisik po telesu (anemija)
- omotica
- izguba koordinacije mišic, negotova hoja (ataksija)
- večja sprememba vzorcev mišljenja (kognitivne motnje)
- občutki, kot sta odrevenelost in mravljinčenje (parestezija)
- vnetje (otekanje in rdečina) ali degeneracija perifernih živcev (živcev, ki niso v možganih ali hrbtenjači), ki povzroči odrevenelost, mravljinčenje, pekoč občutek (periferna senzorična nevropatija)
- motnje spanja
- glavobol
- sprememba okušanja (disgevzija)
- bliskanje pred očmi, zamegljen vid, občutljivost za svetlobo, delci v steklovini ali dvojni vid (motnje vida)
- kratka sapa
- kašelj
- občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- zaprtje
- driska
- mišična oslabelost
- bolečine v nogah in/ali rokah
- bolečine v sklepih (artralgija)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- bolečine v hrbtu
- zvišana telesna temperatura
- utrujenost
- zmanjšanje apetita
- otekanje gležnjev, stopal in dlani
- zvišane ravni mišičnega encima (kreatin fosfokinaze) v krvi
- povečanje telesne mase
- zvišane ravni jetrnih encimov aspartat aminotransferaze ali alanin aminotransferaze

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišane ravni encima (sečne kisline) v krvi (hiperurikemija)
- vnetje in bolezeni, ki povzročajo brazgotinjenje pljuč
- tekočina okrog pljuč (plevralni izliv)
- bolečine v trebuhu

- zlomi kosti
- zvišane ravni jetrnih encimov gama-glutamilttransferaze ali alkalne fosfataze v krvi
- zmanjšanje števila določene vrste belih krvnih celic, imenovanih limfociti
- zmanjšanje števila belih krvnih celic
- zmanjšanje števila določene vrste belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci
- padec

Bolniki, stari 18 let ali manj

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila zdravih rdečih krvnih celic, ki prenašajo kisik po telesu (anemija)
- povečanje apetita
- visoke ravni kalija v krvi
- zvišane ravni encima (sečne kisline) v krvi (hiperurikemija)
- omotica
- izguba koordinacije mišic, negotova hoja (ataksija)
- večja sprememba vzorcev mišljenja (kognitivne motnje)
- občutki, kot sta odrevenelost in mravljinčenje (parestezija)
- motnje spanja
- glavobol
- sprememba okušanja (disgeuzija)
- bliskanje pred očmi, zamegljen vid, občutljivost za svetlobo, delci v steklovini ali dvojni vid (motnje vida)
- kratka sapa
- kašelj
- občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- zaprtje
- driska
- bolečine v trebuhu
- zlomi kosti
- bolečine v sklepih (artralgija)
- zvišana telesna temperatura
- utrujenost
- zvišane ravni mišičnega encima (kreatin fosfokinaze) v krvi
- povečanje telesne mase
- zmanjšanje števila belih krvnih celic, imenovanih limfociti
- zmanjšanje števila določene vrste belih krvnih celic
- zmanjšanje števila določene vrste belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci
- zvišane ravni jetrnih encimov aspartat aminotransferaze ali alkalne fosfataze v krvi

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba pljuč
- vnetje (otekanje in rdečina) ali degeneracija perifernih živcev (živcev, ki niso v možganih ali hrbtenjači), ki povzroči odrevenelost, mravljinčenje, pekoč občutek (periferna senzorična nevropatija)
- tekočina okrog pljuč (plevralni izliv)
- občutki, kot so odrevenelost in mravljinčenje v ustnicah, jeziku ali celotni ustni votlini (oralna parestezija), bolečine v mišicah (mialgija)
- mišična oslabelost
- padec

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O

neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila AUGTYRO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, plastenki ali pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo AUGTYRO

Učinkovina je repotrektinib.

AUGTYRO 40 mg: ena kapsula vsebuje 40 mg repotrektiniba.

AUGTYRO 160 mg: ena kapsula vsebuje 160 mg repotrektiniba.

Druge sestavine zdravila so:

- *Vsebina kapsule*: mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat, premreženi natrijev karmelozat, koloidni brezvodni silicijev dioksid in magnezijev stearat (samo 160-mg trde kapsule) (glejte poglavje 2).
- *Ovojnica kapsule*: želatina, titanov dioksid (E171), briljantno modro (E133 – samo 160-mg trde kapsule).
- Črnilo (40-mg trde kapsule): šelak (E904) in indigotin (E132).
- Črnilo (160-mg trde kapsule): šelak in titanov dioksid.

Izgled zdravila AUGTYRO in vsebina pakiranja

Zdravilo AUGTYRO 40 mg trde kapsule (kapsule) so neprozorne, bele kapsule, ki imajo natisnjeno modro oznako „REP 40“.

Zdravilo AUGTYRO 160 mg trde kapsule (kapsule) so neprozorne, modre kapsule, ki imajo natisnjeno belo oznako „REP 160“.

Zdravilo AUGTYRO 40 mg je na voljo v škatli, ki vsebuje eno plastenko s 60 ali 120 trdimi kapsulami.

Zdravilo AUGTYRO 160 mg je pakirano v pretisnih omotih, ki vsebujejo 10 trdih kapsul. Eno pakiranje vsebuje 20 ali 60 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.