

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AUGTYRO 40 mg tvrdé tobolky
AUGTYRO 160 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

AUGTYRO 40 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg repotrektinibu.

AUGTYRO 160 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 160 mg repotrektinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

AUGTYRO 40 mg tvrdé tobolky

Tvrdá želatinová tobolka velikosti 0 (délka 21,7 mm), bílé neprůhledné tělo a víčko, s modře vytištěným nápisem „REP 40“ na víčku.

AUGTYRO 160 mg tvrdé tobolky

Tvrdá želatinová tobolka velikosti 0 (délka 21,7 mm), modré neprůhledné tělo a víčko, s bíle vytištěným nápisem „REP 160“ na víčku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek AUGTYRO je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC).

Přípravek AUGTYRO je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let s pokročilými solidními nádory s fúzí genu *NTRK* a kteří buď

- byli dříve léčeni inhibitorem *NTRK*, nebo
- dříve nebyli léčeni inhibitorem *NTRK* a léčebné možnosti, které necílí na *NTRK*, mají omezený klinický přínos nebo byly vyčerpány (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem AUGTYRO má být zahájena lékařem se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků a prováděna pod jeho dohledem.

Vyšetření ROS1

Výběr pacientů k léčbě repotrektinibem na základě ROS1-pozitivního stavu u NSCLC má být zhodnocen pomocí *in-vitro* diagnostiky (IVD) s označením CE pro odpovídající zamýšlený účel. Pokud není IVD s označením CE k dispozici, musí se použít alternativní validovaný test (viz body 4.1 a 5.1).

Vyšetření NTRK

Výběr pacientů k léčbě repotrektinibem na základě NTRK-pozitivního stavu u solidního nádoru má být zhodnocen pomocí *in-vitro* diagnostiky (IVD) s označením CE pro odpovídající zamýšlený účel. Pokud není IVD s označením CE k dispozici, musí se použít alternativní validovaný test (viz body 4.1, 4.4 a 5.1).

Dávkování

ROS1-pozitivní nemalobuněčný karcinom plic

Doporučená dávka pro dospělé je 160 mg repotrektinibu jednou denně po dobu 14 dnů a poté 160 mg repotrektinibu dvakrát denně až do progresu onemocnění či nepřijatelné toxicity.

Solidní nádory s pozitivní fúzí genu NTRK

Doporučená dávka pro dospělé a pediatrické pacienty od 12 let je 160 mg repotrektinibu jednou denně po dobu 14 dnů a poté 160 mg repotrektinibu dvakrát denně až do progresu onemocnění či nepřijatelné toxicity.

Vynechaná dávka

Pokud byla vynechána dávka nebo pokud pacient kdykoli po užití dávky zvracel, mají být následující dávky užity, jak bylo předepsáno. Nesmí se užít dvě dávky současně.

Úprava dávky z důvodu nežádoucích účinků

Doporučené snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků je uvedeno v tabulce 1:

Tabulka 1: Doporučené snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků

Předepsaná dávka	Snížení dávky	
	První výskyt	Druhý výskyt
160 mg jednou denně	120 mg jednou denně	80 mg jednou denně
160 mg dvakrát denně	120 mg dvakrát denně	80 mg dvakrát denně

Doporučená úprava dávky z důvodu výskytu vybraných nežádoucích účinků je uvedena v tabulce 2 (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 2: Doporučená úprava dávky z důvodu výskytu vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky	Závažnost*	Úprava dávkování
Účinky na centrální nervový systém	Netolerovaný stupeň 2	- Vysad'te, dokud nebude dosaženo stupně 1, lepšího stavu nebo výchozího stavu. - Pokračujte se stejnou nebo sníženou dávkou dle klinické potřeby.
	Stupeň 3	- Vysad'te, dokud nebude dosaženo stupně 1, lepšího stavu nebo výchozího stavu. - Pokračujte se sníženou dávkou.
	Stupeň 4	Trvale vysad'te.
Intersticiální plicní proces (ILD) / pneumonitida	Jakýkoli stupeň	- Při podezření na ILD/pneumonitidu vysad'te. - Trvale vysad'te, pokud je ILD/pneumonitida potvrzena.

Jiné klinicky relevantní nežádoucí účinky	Netolerovaný stupeň 2	- Vysaďte, dokud nebude dosaženo stupně 1, lepšího stavu nebo výchozího stavu. - Pokud dojde do 4 týdnů k ústupu, pokračujte se stejnou nebo sníženou dávkou.
	Stupeň 3 nebo 4	- Vysaďte do ústupu nežádoucího účinku, do zotavení nebo do zlepšení na stupeň 1 nebo na výchozí stav. - Pokud dojde do 4 týdnů k ústupu, pokračujte se stejnou nebo sníženou dávkou. - Pokud nedojde do 4 týdnů k ústupu, trvale vysaďte. - U recidivujících příhod stupně 4 trvale vysaďte.

* Stupně podle kritérií National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event v. 4.0.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Podávání přípravku AUGTYRO pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin nebylo studováno (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1,0–1,5násobek ULN nebo AST > ULN) není nutná žádná úprava dávky. Podávání přípravku AUGTYRO pacientům se středně těžkou (celkový bilirubin > 1,5–3násobek ULN) nebo těžkou (celkový bilirubin > 3násobek ULN) poruchou funkce jater nebylo studováno a přípravek AUGTYRO se pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nemá podávat (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku AUGTYRO u pediatrických pacientů mladších 18 let s *ROS1*-pozitivním NSCLC nebyly stanoveny.

Bezpečnost a účinnost přípravku AUGTYRO u pediatrických pacientů mladších 12 let s *NTRK*-pozitivními solidními nádory nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek AUGTYRO je určen k perorálnímu podání. Tobolky se musí polykat vcelku, každý den ve stejnou dobu. Tobolky se nesmí otevírat, drtit ani žvýkat a jejich obsah se nesmí rozpouštět.

Přípravek AUGTYRO se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2), ale nemá se užívat s grapefruem, grapefruitovou šťávou či hořkými (sevillskými) pomeranči (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost u typů nádorů

Přínos přípravku AUGTYRO byl stanoven v jednoramenných studiích, do kterých byli zapojeni dospělí pacienti (n = 88), u nichž nádory vykazovaly fúze genu *NTRK*. Příznivé účinky přípravku

AUGTYRO byly prokázány na základě míry celkové odpovědi a trvání odpovědi u omezeného počtu typů nádorů. Účinek může být kvantitativně odlišný v závislosti na typu nádoru a na průvodních genomových změnách (viz bod 5.1).

Centrální nervový systém (CNS)

U pacientů léčených přípravkem AUGTYRO bylo hlášeno široké spektrum nežádoucích účinků postihujících CNS včetně závratí, ataxie a kognitivních poruch (viz bod 4.8).

Pacienty užívající přípravek AUGTYRO je třeba na tato rizika upozornit, protože tyto účinky mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je třeba upozornit, že pokud se u nich vyskytnou nežádoucí účinky postihující CNS, nesmí řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.7). Podle závažnosti nežádoucích účinků je třeba přípravek AUGTYRO vysadit a pak po zlepšení pokračovat v užívání stejné nebo snížené dávky, případně jej vysadit trvale (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní proces (ILD) / pneumonitida

Pacienty je třeba poučit, aby hlásili příznaky ILD/pneumonitidy, mezi něž patří dušnost, kašel, sípání, bolest nebo tíseň na hrudi a hemoptýza. U pacientů je třeba monitorovat nové nebo zhoršující se plicní příznaky ukazující na ILD/pneumonitidu. U pacientů s podezřením na ILD/pneumonitidu je třeba přípravek AUGTYRO vysadit. Pokud je ILD/pneumonitida potvrzena, je třeba přípravek AUGTYRO vysadit trvale (viz bod 4.2).

Fraktury kostí

U dospělých a pediatrických pacientů léčených přípravkem AUGTYRO byly napříč klinickými studiemi hlášeny fraktury kostí. U dospělých a pediatrických pacientů se některé fraktury vyskytly po pádu nebo jiném zranění postižené oblasti. U některých pacientů byly hlášeny radiologické abnormality, které mohly ukazovat na nádorové postižení. Jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů postihovaly fraktury nejčastěji dolní končetiny (např. fibulu, tibií nebo chodidlo). Pacienty se známkami nebo příznaky fraktur (např. s bolestí, změnou mobility, deformitou) je třeba okamžitě vyšetřit.

Hepatotoxicita

U pacientů léčených přípravkem AUGTYRO byla hlášena lékem navozená hepatotoxicita (viz bod 4.8). Testy funkce jater včetně ALT, AST a bilirubinu mají být prováděny dle klinické potřeby.

Porucha funkce jater

Podávání přípravku AUGTYRO pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebylo studováno. Přípravek AUGTYRO se nemá podávat pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater kvůli riziku nadměrné expozice a zvýšenému riziku nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 5.2).

Antikoncepce u žen a mužů

Přípravek AUGTYRO může po podání těhotné ženě způsobit poškození plodu (viz bod 5.3).

Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO absolvovat těhotenský test pod lékařským dohledem. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem AUGTYRO a 2 měsíce po poslední dávce používat vysoce účinnou antikoncepci.

Přípravek AUGTYRO může snižovat účinnost systémově působících hormonálních antikoncepčních přípravků včetně perorální antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

Pacienti (muži) s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby přípravkem AUGTYRO a 4 měsíce po poslední dávce používat kondomy (viz body 4.6 a 5.3).

Pediatrická populace

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti podávání přípravku AUGTYRO pediatrickým pacientům od 12 let nejsou dostupné.

Lékové interakce

Současné podávání přípravku AUGTYRO se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A/P-gp zvyšuje koncentrace repotrektinibu v plazmě (viz bod 4.5), což může zvyšovat riziko nežádoucích účinků. Současnému podávání přípravku AUGTYRO se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A/P-gp je nutné se vyhnout.

Během léčby přípravkem AUGTYRO je nutné se vyhnout konzumaci grapefruitů a grapefruitových produktů.

Současné podávání přípravku AUGTYRO se silným nebo středně silným induktorem CYP3A/P-gp snižuje koncentraci repotrektinibu (viz bod 4.5), což může snižovat účinnost přípravku AUGTYRO, a je třeba se mu vyhnout.

Pomocné látky

Přípravek AUGTYRO obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě údajů *in vitro* je repotrektinib substrátem CYP3A4 a P-gp.

Účinky jiných látek na repotrektinib

Účinek inhibitorů CYP3A4 a inhibitorů P-gp na repotrektinib

Současné podání několika perorálních dávek itraconazolu (silného inhibitoru CYP3A4 a P-gp) s jedinou dávkou 80 mg repotrektinibu zvýšilo AUC_{0-inf} repotrektinibu 5,9násobně a C_{max} 1,7násobně. Současné podávání přípravku AUGTYRO se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 nebo P-gp (mimo jiné s ritonavirem, sachinavirem, ketokonazolem, itraconazolem, vorikonazolem, posakonazolem, verapamilem, nifedipinem, felodipinem, fluvoxaminem, grapefruity nebo sevilskými pomeranči) zvyšuje koncentrace repotrektinibu v plazmě, a je proto třeba se mu vyhnout (viz bod 4.4).

Účinek induktorů CYP3A4 a P-gp na repotrektinib

Současné podání několika perorálních dávek rifampicinu (silného induktoru CYP3A4 a P-gp) s jedinou dávkou 160 mg repotrektinibu snížilo AUC_{0-inf} repotrektinibu o 92 % a C_{max} o 79 %. Současné podávání přípravku AUGTYRO se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 nebo P-gp (mimo jiné s karbamazepinem, fenytoinem, rifampicinem, třezalkou tečkovanou [*Hypericum perforatum*], apalutamidem, ritonavirem) snižuje koncentrace repotrektinibu v plazmě, a je proto třeba se mu vyhnout (viz bod 4.4).

Účinky repotrektinibu na jiné látky

Účinek repotrektinibu na substráty CYP3A4

Repotrektinib je středně silný induktor CYP3A4. Současné podávání 160 mg repotrektinibu jednou denně po dobu 14 dnů a následné podávání dvakrát denně po dobu 7 dnů snížilo u jediné perorální dávky midazolamu (substrátu CYP3A4) AUC_{0-inf} o 69 % a C_{max} o 48 %. Pokud jsou substráty CYP3A4 (mimo jiné cisaprid, cyklosporin, fentanyl, takrolimus, alfentanil, sirolimus, everolimus, lovastatin a simvastatin) podávány současně s repotrektinibem, doporučuje se vzhledem k riziku terapeutického selhání opatrnost.

Účinek repotrektinibu na substráty CYP2B6

Studie *in vitro* ukazují, že repotrektinib je induktor CYP2B6. Současné podávání přípravku AUGTYRO s citlivými substráty CYP2B6 (mimo jiné s bupropionem nebo efavirenzem) může snižovat jejich expozici.

Účinek repotrektinibu na substráty PXR regulovaných enzymů

Studie *in vitro* naznačují, že repotrektinib může indukovat enzymy regulované pregnanovým X receptorem (PXR), které zahrnují CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a UGT. Údaje *in vitro* také ukazují, že repotrektinib inhibuje CYP2C8, CYP2C9 a UGT1A1. Čistý účinek *in vivo* indukce a inhibice a jejich klinická relevance nejsou známy. Současné podávání přípravku AUGTYRO se substráty CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP2C19 (mimo jiné s repaglinidem, warfarinem, tolbutamidem nebo omeprazolem) může změnit jejich expozici.

Účinek repotrektinibu na jiné transportérové substráty

Údaje *in vitro* ukazují, že repotrektinib inhibuje P-gp, protein rezistence rakoviny prsu (BCRP), organický polypeptid transportující anionty (OATP1B1), protein exportující léky a toxiny (MATE1) a MATE2-K. Současné podávání přípravku AUGTYRO s citlivými substráty P-gp (mimo jiné s dabigatran-etexilátem, digoxinem, edoxabanem nebo fexofenadinem), BCRP (mimo jiné s methotrexátem, rosuvastatinem, sulfasalazinem), OATP1B1 (mimo jiné s valsartanem, statiny), MATE1 nebo MATE2-K (mimo jiné s metforminem) může zvyšovat jejich expozici. Klinická relevance není známa.

Perorální antikoncepce

Repotrektinib je středně silný induktor CYP3A4, který může snižovat expozici progestinu nebo estrogeneru v míře, která by mohla snižovat účinnost systémově působících hormonálních antikoncepčních přípravků včetně perorální antikoncepce. Ženám, které používají systémově působící hormonální antikoncepční přípravky, se tedy doporučuje, aby používaly bariérovou metodu (viz bod 4.6).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Pacientky ve fertilním věku musí před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO absolvovat těhotenský test pod lékařským dohledem.

Pacientky ve fertilním věku musí během léčby přípravkem AUGTYRO a nejméně 2 měsíce po poslední dávce používat vysoce účinnou antikoncepci. Přípravek AUGTYRO může snižovat účinnost systémově působících hormonálních antikoncepčních přípravků včetně perorální antikoncepce. Ženám ve fertilním věku užívajícím hormonální antikoncepci musí být doporučeno, aby používaly doplňkovou bariérovou metodu antikoncepce (viz bod 4.5).

Pacienti (muži) s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby přípravkem AUGTYRO a 4 měsíce po poslední dávce používat kondomy.

Těhotenství

O používání přípravku AUGTYRO u těhotných žen nejsou dostupné žádné údaje. Na základě studií na zvířatech a mechanismu účinku může repotrektinib při užívání během těhotenství způsobit poškození plodu. Přípravek AUGTYRO nemá být během těhotenství užíván, ledaže by klinický stav ženy léčbu přípravkem AUGTYRO vyžadoval. Ženy ve fertilním věku musí používat vysoce účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda se repotrektinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem AUGTYRO a 10 dnů po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

S repotrektinibem nebyly provedeny žádné studie fertility (viz bod 5.3). Účinek repotrektinibu na fertilitu mužů a žen není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek AUGTYRO má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti musí být při léčbě přípravkem AUGTYRO upozorněni na možné účinky na CNS a poruchy zraku, protože tyto účinky mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutno upozornit, že pokud se u nich vyskytnou nežádoucí účinky postihující CNS nebo poruchy zraku, nesmí řídit ani obsluhovat stroje (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospělých byly závratě (65 %), dysgeuzie (57 %), zácpa (39 %), parestezie (39 %), anémie (38 %) a dyspnoe (31 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly pneumonie (6,2 %), dyspnoe (3,5 %), pleurální výpotek (3,0 %), pyrexie (1,2 %), svalová slabost (1,1 %), anémie (1,1 %) a pneumonitida (1,1 %). Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 se vyskytly u 43 % pacientů a nejčastěji hlášenými byly anémie (8,8 %), dyspnoe (6,7 %), pneumonie (5,7 %), zvýšená kreatinofosfokináza v krvi (3,4 %), zvýšení tělesné hmotnosti (3,2 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (2,7 %), pleurální výpotek (2,3 %) a snížený počet neutrofilů (2,1 %). K trvalému vysazení z důvodu nežádoucího účinku došlo u 6,2 % pacientů.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulkách 3 a 4 jsou shrnuty nežádoucí účinky hlášené u dospělých pacientů ($n = 565$) léčených přípravkem AUGTYRO ve studii TRIDENT-1 a u pediatrických pacientů ($n = 38$) léčených přípravkem AUGTYRO ve studii CARE. Tyto účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Pokud není uvedeno jinak, vycházejí frekvence nežádoucích účinků z frekvence nežádoucích účinků ze všech příčin zjištěných u pacientů v klinické studii s expozicí přípravku AUGTYRO s mediánem trvání 7,6 měsíce. Informace o hlavní klinické studii naleznete v bodě 5.1.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky vyskytující se u dospělých pacientů léčených přípravkem AUGTYRO

		% všechny stupně	% $\geq$ stupeň 3
Infekce a infestace			
Velmi časté	pneumonie	10,3	5,7
Poruchy krve a lymfatického systému			
Velmi časté	anémie	38,1	8,8
Poruchy metabolismu a výživy			
Časté	hyperurikémie ^a	5,0	0,7

		% všechny stupně	% ≥ stupeň 3
Poruchy nervového systému			
Velmi časté	závrat ^b	65,5	3,2
	ataxie ^c	29,0	0,5
	kognitivní poruchy ^d	22,3	1,2
	parestezie ^e	39,1	0,7
	periferní senzorická neuropatie ^f	20,2	1,1
	poruchy spánku ^g	17,3	0,2
	bolest hlavy	20,0	0,4
	dysgeuzie ^h	56,5	0
Poruchy oka			
Velmi časté	poruchy zraku ⁱ	14,2	0,5
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Velmi časté	dyspnoe	31,3	6,7
	kašel	18,9	0,2
Časté	pneumonitida ^j	3,2	0,9
	pleurální výpotek	7,1	2,3
Gastrointestinální poruchy			
Velmi časté	nauzea	20,7	1,2
	zvracení	14,5	1,1
	zácpa	39,3	0,2
	průjem	15,0	0,9
Časté	bolest břicha	7,3	0,5
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Velmi časté	svalová slabost	21,6	1,9
	bolest končetiny	11,9	0,4
	artralgie	15,2	0,4
	myalgie	12,2	0,5
	bolest zad	10,1	0,5
Časté	fraktury kostí ^k	3,5	0,5
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Velmi časté	pyrexie	12,7	0,7
	únava	24,8	1,2
	snížená chuť k jídlu	11,3	0,4
	periferní otok	11,7	0

		% všechny stupně	% ≥ stupeň 3
Vyšetření			
Velmi časté	zvýšená kreatinfosfokináza v krvi	17,5	3,4
	zvýšená tělesná hmotnost	14,7	3,2
	zvýšená alaninaminotransferáza	22,1	1,9
	zvýšená aspartátaminotransferáza	20,9	2,7
Časté	snížený počet lymfocytů	4,6	1,6
	snížený počet leukocytů	9,0	0,9
	snížený počet neutrofilů	8,0	2,1
	zvýšená gamaglutamyltransferáza	6,7	1,2
	zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	8,3	1,1
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Časté	pád	4,6	0,5

^a Hyperurikémie (hyperurikémie, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi)

^b Závrať (závrtať, vertigo, posturální závrať, námahová závrať, polohové vertigo)

^c Ataxie (ataxie, porucha chůze, porucha rovnováhy, cerebelární ataxie, poruchy koordinace, nystagmus)

^d Kognitivní poruchy (poruchy paměti, porucha pozornosti, kognitivní porucha, stav zmatenosti, delirium, amnézie, porucha pozornosti s hyperaktivitou, afázie, změna stavu vědomí, snížená úroveň vědomí, bradyfrenie, bludy, dysgrafie, halucinace, mentální postižení, duševní porucha, změny duševního stavu, neurologická dekompenzace)

^e Parestezie (parestezie, hypestezie, dysestezie, pocit pálení, anestezie, mravenčení)

^f Periferní senzorická neuropatie (neuralgie, periferní neuropatie, periferní senzorická neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, polyneuropatie)

^g Poruchy spánku (somnolence, insomnie, hypersomnie, syndrom spánkové apnoe, porucha spánku, abnormální sny, narkolepsie, syndrom obstrukční spánkové apnoe, chrápání)

^h Dysgeuzie (dysgeuzie, porucha chuti, ageuzie, senzorická porucha, alodyn timer, hypogeuzie, senzorická ztráta)

ⁱ Poruchy zraku (rozmazané vidění, postižení zraku, suché oko, fotofobie, defekt zrakového pole, konjunktivitida, diplopie, bolest oka, periorbitální edém, astenopie, katarakta, hematom oka, fotosenzitivní reakce, snížená zraková ostrost, sklívcové plovoucí zákalky, blefarospasmus, nukleární katarakta, barvoslepost, infekce oka, edém oka, otok oka, onemocnění očního víčka, poranění očního víčka, svědění očních víček, glaukom, iridocyklitida, myopie, neschopnost vidět ve tmě, oční herpes zoster, orbitální edém)

^j Pneumonitida (pneumonitida, intersticiální plicní proces)

^k Fraktury kostí (zlomenina chodidla, zlomenina žebra, patologická zlomenina, zlomenina acetabula, zlomenina kotníku, zlomenina femuru, zlomenina fibuly, kompresivní zlomenina páteře, zlomenina sternu, zlomenina horní končetiny)

Tabulka 4: Nežádoucí účinky vyskytující se u pediatrických pacientů ve věku ≤ 18 let léčených přípravkem AUGTYRO ve studii CARE*

		% všechny stupně	% ≥ stupeň 3
Infekce a infestace			
Časté	pneumonie	5,3	2,6
Poruchy krve a lymfatického systému			
Velmi časté	anémie	50,0	15,8
Poruchy metabolismu a výživy			
Velmi časté	zvýšená chuť k jídlu	13,2	0
	hyperkalemie	10,5	0
	hyperurikémie ^a	15,8	0

		% všechny stupně	% ≥ stupeň 3
Poruchy nervového systému			
Velmi časté	závrat ^a	21,1	0
	ataxie ^b	15,8	0
	kognitivní poruchy ^c	10,5	0
	parestezie	13,2	0
	poruchy spánku ^d	18,4	2,6
	bolest hlavy	31,6	0
	dysgeuzie ^e	26,3	0
Časté	periferní senzorická neuropatie ^f	5,3	0
Poruchy oka			
Velmi časté	poruchy zraku ^g	10,5	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Velmi časté	dyspnoe	15,8	2,6
	kašel	26,3	0
Časté	pleurální výpotek	5,3	2,6
Gastrointestinální poruchy			
Velmi časté	nauzea	28,9	0
	zvracení	21,1	0
	zácpa	39,5	2,6
	průjem	18,4	5,3
	bolest břicha	15,8	2,6
Časté	orální parestezie	7,9	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Velmi časté	fraktury kostí ^h	18,4	5,3
	artralgie	10,5	0
Časté	myalgie	7,9	0
	svalová slabost	7,9	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Velmi časté	pyrexie	26,3	0
	únava	36,8	2,6
Vyšetření			
Velmi časté	zvýšená kreatinfosfokináza v krvi	15,8	0
	zvýšená tělesná hmotnost	26,3	15,8
	snížený počet lymfocytů	18,4	0
	snížený počet leukocytů	23,7	0
	snížený počet neutrofilů	21,1	2,6
	zvýšená aspartátaminotransferáza	23,7	2,6
	zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	13,2	0
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Časté	pád	7,9	0

^a Hyperurikemie (hyperurikemie, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi)

^b Ataxie (porucha chůze, ataxie)

^c Kognitivní poruchy (afázie, stav zmatenosti, poruchy paměti, porucha pozornosti s hyperaktivitou, snížený stupeň vědomí)

^d Poruchy spánku (somnolence, insomnie, syndrom obstrukční spánkové apnoe)

^e Dysgeuzie (dysgeuzie, alodynie)

^f Periferní senzorická neuropatie (periferní senzorická neuropatie, periferní motorická neuropatie)

^g Poruchy zraku (rozmazané vidění, bolest oka, homonymní hemianopie, fotofobie, postižení zraku)

^h Fraktury kostí (zlomenina kotníku, zlomenina chodidla, únavová zlomenina, zlomenina fibuly, zlomenina, zlomenina tibie)

* Frekvence zahrnují údaje od dvou dospělých pacientů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Závrat'

Z 565 dospělých pacientů, kteří ve studii TRIDENT-1 dostali alespoň jednu dávku přípravku AUGTYRO, byla závrat' (včetně závratě, vertiga, posturální závratě, námahové závratě a polohového vertiga) hlášena u 65,5 % z nich (370/565); závrat' stupně 3 byla hlášena u 3,2 % (18/565) pacientů.

Medián doby do nástupu byl 7 dnů (rozmezí: 1 den až 2,1 roku). K ústupu došlo u 187 pacientů (50,5 %) s mediánem doby do ústupu 40,0 týdnů (rozmezí: 0,1 týdne až 323,6+ týdne). Kvůli závratím bylo snížení dávky přípravku AUGTYRO nutné u 11,5 % (65/565) pacientů a přerušení podávání u 10,3 % (58/565) pacientů.

Ataxie

Ataxie (včetně ataxie, poruchy chůze, poruchy rovnováhy, cerebelární ataxie a abnormální koordinace) byla hlášena u 29,0 % (164/565) pacientů. Ataxie stupně 3 byla hlášena u 0,5 % (3/565) pacientů. Medián doby do nástupu byl 17 dnů (rozmezí: 1 den až 3,1 roku). K ústupu došlo u 85 pacientů (51,8 %) s mediánem doby do ústupu 28,4 týdne (rozmezí: 0,4+ týdne až 257,6+ týdne). Kvůli ataxii bylo snížení dávky přípravku AUGTYRO nutné u 7,6 % (43/565) pacientů, přerušení podávání přípravku AUGTYRO u 5,0 % (28/565) pacientů a ukončení podávání přípravku AUGTYRO u 0,2 % (1/565) pacientů.

Kognitivní poruchy

Kognitivní poruchy byly hlášeny u 22,3 % (126/565) pacientů. Kognitivní poruchy zahrnovaly poruchy paměti (12,2 %), poruchy pozornosti (10,3 %), kognitivní poruchy (6,2 %), stav zmatenosti (2,1 %), delirium (1,2 %), amnézii (0,9 %), poruchu pozornosti s hyperaktivitou (0,7 %), afázii (0,7 %), sníženou úroveň vědomí (0,5 %), změněný stav vědomí (0,4 %), neurologickou dekompenzací (0,4 %), bradyfrenii (0,2 %), bludy (0,2 %), dysgrafii (0,2 %), halucinace (0,2 %), mentální postižení (0,2 %), duševní poruchu (0,2 %) a změnu duševního stavu (0,2 %); kognitivní poruchy stupně 3 byly hlášeny u 1,2 % (7/565) pacientů. Medián doby do nástupu kognitivních poruch byl 37 dnů (rozmezí: 1 den až 2,1 roku). K ústupu došlo u 56 pacientů (44,4 %) s mediánem doby do ústupu 69,3 týdne (rozmezí: 0,1 týdne až 235,7+ týdne). Kvůli nežádoucím účinkům v kognitivní oblasti bylo snížení dávky přípravku AUGTYRO nutné u 1,9 % (11/565) pacientů, přerušení podávání u 1,6 % (9/565) a ukončení léčby u 0,9 % (5/565) pacientů.

Incidence hlášených nežádoucích účinků postihujících CNS byla u pacientů s metastázami do CNS podobná jako u pacientů bez metastáz do CNS.

Fraktury kostí

Fraktury kostí (včetně zlomeniny chodidla, zlomeniny žebra, patologické zlomeniny, zlomeniny acetabula, zlomeniny kotníku, zlomeniny femuru, zlomeniny fibuly, kompresivní zlomeniny páteře, zlomeniny sterna, zlomeniny horní končetiny) byly hlášeny u 3,5 % (20/565) pacientů; fraktury kostí stupně 3 byly hlášeny u 0,4 % (2/565) pacientů. Medián doby do nástupu byl 5,6 měsíce (rozmezí: 10 dnů až 2,5 roku). K ústupu došlo u 10 pacientů (50,0 %) s mediánem doby do ústupu 40 týdnů (rozmezí: 0,1 týdne až 220,9+ týdne). Přerušení podávání bylo nutné u 0,7 % (4/565) pacientů. Kvůli frakturám kostí bylo ukončení podávání přípravku AUGTYRO nutné u 0,2 % (1/565) pacientů.

Fraktury kostí (včetně zlomeniny kotníku, zlomeniny chodidla, zlomeniny, únavové zlomeniny, zlomeniny tibie a zlomeniny fibuly) byly hlášeny u 18,4 % (7/38) pediatrických pacientů; fraktury kostí stupně 3 byly hlášeny u 5,3 % (2/38) pediatrických pacientů. Medián doby do nástupu byl 4,2 měsíce (rozmezí: 25 dnů až 16,9 měsíce). K ústupu došlo u 57,1 % (4/7) pacientů a doba do ústupu se pohybovala v rozmezí 10 dnů až 6,7 měsíce. Přerušení podávání bylo nutné u 10,5 % (4/38) pacientů. Kvůli frakturám kostí bylo ukončení podávání přípravku AUGTYRO nutné u 2,6 % (1/38) pacientů.

ILD / pneumonitida

Z 565 pacientů léčených přípravkem AUGTYRO byla ILD/pneumonitida hlášena u 3,2 % z nich (18/565); ILD/pneumonitida stupně 3 byla hlášena u 0,9 % (5/565) pacientů. Medián doby do nástupu byl 56 dnů (18 dnů až 11,7 měsíce). K ústupu došlo u 12 pacientů (66,7 %) s mediánem doby do ústupu 7,4 týdne (rozmezí: 0,6 týdne až 67,7 týdne). Kvůli ILD/pneumonitidě bylo přerušeno podávání přípravku AUGTYRO nutné u 1,4 % (8/565) pacientů, snížení dávky u 0,5 % (3/565) a trvalé ukončení léčby u 0,9 % (5/565) pacientů.

Dyspnoe

Z 565 pacientů léčených přípravkem AUGTYRO byla dyspnoe hlášena u 31,3 % z nich (177/565), se stupněm 3 u 5,1 % (29/565) pacientů. Medián doby do nástupu dyspnoe byl 43 dnů (rozmezí: 1 den až 2,1 roku). K ústupu došlo u 75 pacientů (42,4 %) s mediánem doby do ústupu 35,6 týdne (rozmezí: 0,1 týdne až 269,1+ týdne). Kvůli dyspnoe bylo snížení dávky přípravku AUGTYRO nutné u 1,6 % (9/565) pacientů, přerušeno podávání u 6,5 % (37/565) a trvalé ukončení léčby u 1,1 % (6/565) pacientů.

Hepatotoxicita

Z 565 pacientů léčených přípravkem AUGTYRO se zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) vyskytla u 22,1 % z nich (125/565), zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) se vyskytla u 20,9 % (118/565) pacientů, včetně stupně 3 zvýšená ALT u 1,8 % (10/565) pacientů a AST u 2,5 % (14/565) pacientů. Medián doby do nástupu byl 19 dnů (rozmezí: 1 den až 2,9 roku). K ústupu došlo u 120 pacientů (78,9 %) s mediánem doby do ústupu 5 týdnů (rozmezí: 0,7+ týdne až 92,0+ týdne). Přerušeno podávání bylo nutné u 3 % (17/565) pacientů a snížení dávky bylo nutné u 1,2 % (7/565) pacientů.

Porucha zraku

Z 565 pacientů léčených přípravkem AUGTYRO se porucha zraku vyskytla u 14,2 % z nich (80/565), včetně poruchy zraku stupně 3 u 0,5 % (3/565) pacientů. Poruchy zraku zahrnovaly rozmazané vidění (4,1 %), postižení zraku (2,3 %) a suché oko (1,6 %). K ústupu došlo u 34 pacientů (42,5 %) s rozmezím doby do ústupu 0,1 týdne až 226,9+ týdne. Kvůli poruše zraku bylo přerušeno podávání přípravku AUGTYRO nutné u 1,2 % (7/565) pacientů, snížení dávky u 0,2 % (1/565) pacientů a trvalé ukončení léčby u 0,2 % (1/565) pacientů.

Svalová slabost

Přípravek AUGTYRO může způsobit svalovou slabost se zvýšením či bez zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK). Z 565 pacientů léčených přípravkem AUGTYRO se svalová slabost vyskytla u 21,6 % z nich (122/565), se stupněm 3 u 1,9 % (11/565) pacientů. Medián doby do nástupu svalové slabosti byl 39 dnů (rozmezí: 1 den až 3,4 roku). K ústupu došlo u 49 pacientů (40,2 %) s mediánem doby do ústupu 86,6 týdne (rozmezí: 0,3 týdne až 236,6+ týdne). Kvůli svalové slabosti bylo přerušeno podávání přípravku AUGTYRO nutné u 5,5 % (31/565) pacientů, snížení dávky u 4,8 % (27/565) pacientů a trvalé ukončení léčby u 0,9 % (5/565) pacientů.

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku AUGTYRO byla hodnocena v otevřené multicentrické studii CARE fáze I/II s jedním ramenem a několika kohortami u 38 pediatrických pacientů (včetně 22 pediatrických pacientů ve věku < 12 let, 14 pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let a 2 pacientů ve věku ≥ 18 let) s pokročilými nebo metastazujícími nádory s fúzí genu *ALK*, *ROS1* nebo *NTRK1-3*. Sedm ze 14 pacientů ve věku od 12 do 17 let bylo *NTRK* pozitivních.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u pediatrických pacientů, byly, co se týče frekvence i intenzity, srovnatelné s nežádoucími účinky pozorovanými u dospělých, a to s výjimkou fraktur kostí, jejichž četnost byla u pediatrických pacientů (18,4 %) vyšší než u dospělých pacientů (3,5 %). Nebyly patrné žádné rozdíly ve spektru nežádoucích účinků hlášených u dospělých a u pediatrické populace a nebyly pozorovány žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky. Příhody hlášené v populaci dospělých pacientů byly také pozorovány u dětí a dospívajících. Nejčastějšími nežádoucími účinky u pediatrických pacientů byly zácpa, únava a bolest hlavy. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 u pediatrických pacientů byly zvýšená tělesná hmotnost, průjem a fraktury kostí.

Starší pacienti

Z 565 pacientů, kteří dostávali přípravek AUGTYRO, bylo 25 % ve věku 65 let nebo starších a 6 % bylo ve věku 75 let nebo starších. Frekvence nežádoucích účinků byla u pacientů ve věku < 65 let obecně podobná jako u pacientů ve věku ≥ 65 let. Frekvence závažných nežádoucích účinků byla vyšší u pacientů ve věku 65 až 75 let (48 %) a ve věku ≥ 75 let (63 %) v porovnání s pacienty ve věku 18 až 65 let (37 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky u pacientů ve věku ≥ 65 let byly pneumonie, dyspnoe a pleurální výpotek. Míra přerušení léčby byla vyšší u pacientů ve věku 65 až 75 let (16 %) a ve věku ≥ 75 let (23 %) v porovnání s pacienty ve věku 18 až 65 let (9 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním přípravkem AUGTYRO jsou omezené. Příznaky předávkování nejsou stanoveny. V případě předávkování mají lékaři zavést obecná podpůrná opatření a léčit symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX28

Mechanismus účinku

Repotrektinib je inhibitor protoonkogenní tyrosinkinázy *ROS1*, inhibitor kinázy tropomyozinových receptorů (TRK) TRKA, TRKB, TRKC a kinázy anaplastického lymfomu (ALK) s hodnotami IC50 od 0,05 do 1,04 nM.

Fúzní proteiny, které obsahují domény *ROS1* nebo TRK, mohou hyperaktivací downstreamových signálních drah vést k nekontrolované buněčné proliferaci, a zvyšovat tak nádorový potenciál. U repotrektinibu byla prokázána *in vitro* a *in vivo* inhibice buněčných linií exprimujících cílové fúzní onkogeny *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC a odpovídající mutace (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Repotrektinib se váže uvnitř hranice vazebné kapsy pro ATP a vyhýbá se sterické interferenci jak se solvent-front mutacemi, tak i s gatekeeper mutacemi.

Elektrofyzilogické vyšetření srdce

Analýzou EKG dat od 334 pacientů, kteří dostávali přípravek AUGTYRO v doporučené dávce (neznámý prandiální stav), bylo ve fázi 2 studie TRIDENT-1 prokázáno, že horní mez 90% intervalu spolehlivosti (CI) průměrné změny QTcF oproti výchozímu stavu (Δ QTcF) překonala pro několik odhadů časových bodů 10 milisekund (ms), ale zůstala < 20 ms.

Pacienti se zvýšeným rizikem prodloužení intervalu QTc nebyli do studie TRIDENT-1 zařazeni.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost repotrektinibu byla hodnocena u dospělých pacientů se solidními nádory s přeskupením genů *ROS1* nebo *NTRK1-3* v multicentrické, jednoramenné, vícekohortové otevřené klinické studii fáze I/II

(TRIDENT-1). Pacienti dostávali repotrektinib v různých dávkách a v různých intervalech (156 [91 %] jich dostávalo repotrektinib 160 mg perorálně jednou denně po dobu prvních 14 dnů léčby a poté 160 mg perorálně dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity).

Primárním parametrem účinnosti byla míra celkové odpovědi (ORR) na základě zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR) podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) v1.1. Sekundárními cílovými parametry byly doba trvání odpovědi (DOR), přežití bez progresu (PFS) podle hodnocení podle BICR v souladu s kritérii RECIST v1.1 a celkové přežití (OS). Intrakraniální odpověď byla hodnocena podle BICR s využitím modifikovaných kritérií RECIST v1.1. Hodnocení nádoru zobrazovacími metodami bylo prováděno nejméně jednou za 8 týdnů.

ROS1-pozitivní NSCLC

Účinnost repotrektinibu byla hodnocena v podskupině dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím *ROS1*-pozitivním NSCLC sloučené ze studie TRIDENT-1 fáze I/II. Pacienti museli mít výkonnostní stav podle ECOG ≤ 1 , měřitelné onemocnění podle kritérií RECIST v 1.1 a museli být sledováni po dobu ≥ 8 měsíců od první dávky. Identifikace fúzí *ROS1* v nádorových vzorcích byla prospektivně prováděna v lokálních laboratořích pomocí sekvenování nové generace (NGS), polymerázové řetězové reakce (PCR) nebo fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH). Všechny *ROS1*-pozitivní nádory na základě lokálního FISH testování musely být potvrzeny centrální laboratoří pomocí analyticky validovaného testu NGS. Fúze *ROS1* byly prokázány metodou NGS u 57 % pacientů, metodou FISH u 22 % pacientů a metodou PCR u 21 % pacientů. Všichni pacienti byli ve výchozím stavu vyšetření na léze CNS.

U 121 pacientů dosud neléčených inhibitorem *ROS1* byl medián věku 57 let (rozmezí: 28–93), 23 % jich bylo ve věku 65 let nebo starších a 5 % jich bylo ve věku 75 let nebo starších. Většina byly ženy (56 %), Asijci (60 %) nebo běloši (30 %) a celoživotní nekuřáci (63 %). Výkonnostní stav podle ECOG na začátku léčby byl 0 (38 %) a 1 (62 %). Při vstupu do studie mělo 92 % pacientů metastazující onemocnění, 25 % pacientů mělo metastázy v CNS podle hodnocení BICR, 97 % pacientů mělo adenokarcinom; 26 % pacientů mělo předchozí chemoterapii na bázi platiny pro lokálně pokročilé nebo metastazující onemocnění.

U 107 pacientů, kteří dříve dostali 1 dávku *ROS1* TKI (krizotinib 77 %, entrektinib 21 % a ceritinib 3 %) bez předchozí chemoterapie na bázi platiny, byl medián věku 57 let (rozmezí: 33–81), 29 % bylo ve věku 65 let nebo více a 8 % bylo ve věku 75 let nebo více. Většina byly ženy (74 %), Asijci (42 %) nebo běloši (49 %); celoživotní nekuřáci (68 %); výkonnostní stav podle ECOG 0 na začátku léčby (34 %) a 1 (66 %). Při vstupu do studie mělo 98 % pacientů metastazující onemocnění, 40 % pacientů mělo metastázy v CNS podle hodnocení BICR a 96 % pacientů mělo adenokarcinom.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti u pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC podle hodnocení BICR

Parametry účinnosti	Pacienti dříve neléčení inhibitorem <i>ROS1</i> (n = 121)	Pacienti předléčení inhibitorem <i>ROS1</i> (n = 107)
Potvrzená míra celkové odpovědi, % (95% CI)	77 (68, 84)	49 (39, 59)
Kompletní odpověď, n (%)	15 (12)	8 (8)
Částečná odpověď, n (%)	78 (65)	44 (41)
Medián trvání odpovědi (mDOR) v měsících (95% CI)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Rozmezí (měsíce)	1,4+–49,7+	1,8+–31,4
odpověď trvající 12 měsíců % (95% CI)	77 (68, 86)	53 (38, 68)
odpověď trvající 18 měsíců % (95% CI)	70 (60, 80)	44 (27, 61)
odpověď trvající 24 měsíců % (95% CI)	64 (52, 75)	38 (19, 56)

Mezníky DOR jsou podle K-M stanovení.

Minimální sledování bylo 7 měsíců.

+ označuje trvající odpověď.

NE: Nebylo odhadnuto

Medián doby do odpovědi byl u pacientů dosud neléčených TKI 1,84 (rozmezí 1,5; 7,4) měsíce a u pacientů dříve léčených TKI 1,84 (rozmezí 1,6; 22,1) měsíce.

Ze 121 pacientů dosud neléčených TKI mělo 14 z nich měřitelné metastázy v CNS na začátku léčby podle hodnocení BICR (4 pacienti měli intervenci CNS do 60 dnů od první dávky léčby ve studii) a intrakraniální odpověď byla pozorována u 12 z nich (3 CR a 9 PR), s intrakraniální ORR 86 % (95% CI: 57; 98). Ze 107 pacientů předléčených TKI bez předchozí chemoterapie na bázi platiny mělo 23 z nich měřitelné metastázy v CNS ve výchozím stavu podle hodnocení BICR (7 pacientů mělo intervenci CNS do 60 dnů od první dávky léčby ve studii) a intrakraniální odpověď byla pozorována u 10 z nich (2 CR a 8 PR) a intrakraniální ORR byla 44 % (95% CI: 23; 66).

U 35 pacientů předléčených ROS1 TKI se solvent-front mutací byla ORR 51,4 % (95% CI: 34,0; 68,6).

Solidní nádory s pozitivní fúzí genu NTRK

Účinnost repotrektinibu byla hodnocena v souhrnné populaci pacientů ze studie fáze I/II s lokálně pokročilými (nevhodnými k operaci, radiaci nebo multimodální léčbě) nebo metastazujícími solidními nádory s pozitivní fúzí genu *NTRK*. Pacienti museli mít výkonnostní stav podle ECOG ≤ 1 , měřitelné onemocnění podle kritérií RECIST v 1.1 a museli být sledováni po dobu ≥ 8 měsíců od první dávky. Identifikace fúze genu *NTRK* ve vzorcích nádoru byla prospektivně prováděna v lokálních laboratořích pomocí testu NGS, PCR nebo FISH. U všech nádorů pozitivních na fúzi genu *NTRK 1-3* na základě lokálního FISH testování musely být výsledky potvrzeny centrální laboratoří pomocí analyticky validovaného testu NGS. Fúze *NTRK* byly prokázány metodou NGS u 96 % pacientů, metodou FISH u 2,5 % pacientů a metodou PCR u 1,7 % pacientů. Všichni pacienti byli ve výchozím stavu vyšetřeni na léze CNS.

Ve fázi I/II byl u 51 pacientů dosud neléčených TKI medián věku 61 let (rozmezí: 25–84); 41 % jich bylo ve věku 65 let nebo starších a 12 % jich bylo ve věku 75 let nebo starších. Většina byly ženy (53 %), Asijci (51 %) nebo běloši (25 %). Výkonnostní stav podle ECOG na začátku léčby byl 0 (45 %) a 1 (55 %). Při vstupu do studie mělo podle hodnocení BICR 96 % pacientů metastazující onemocnění a 20 % pacientů mělo metastázy v CNS. Nejčastějšími nádory byly NSCLC (53 %), karcinom štítné žlázy (12 %), karcinom slinných žláz (10 %) a sarkom měkkých tkání (6 %).

Ze 69 pacientů předléčených TKI ve fázi I/II dostalo 2 předchozí linie léčby TKI 17 % pacientů, 52 % pacientů dostalo larotrektinib a 46 % entrektinib; medián věku byl 56 let (rozmezí: 18–81); 36 % bylo ve věku 65 let nebo starších a 7 % bylo ve věku 75 let nebo starších. Pacienti byli ženy (48 %), Asijci (30 %) nebo běloši (58 %). Výkonnostní stav podle ECOG na začátku léčby byl 0 (39 %) a 1 (61 %). Při vstupu do studie mělo podle hodnocení BICR 91 % pacientů metastazující onemocnění a 23 % pacientů mělo metastázy v CNS. Nejčastějšími nádory byly NSCLC (25 %), karcinom slinných žláz (17 %), sarkom měkkých tkání (15 %) a karcinom štítné žlázy (10 %).

ORR a DOR byly hodnoceny podle BICR dle kritérií RECIST v1.1. Intrakraniální odpověď podle modifikovaných kritérií RECIST v1.1 byla hodnocena podle BICR. Hodnocení nádoru zobrazovacími metodami bylo prováděno nejméně jednou za 8 týdnů. Populace k hodnocení primární účinnosti zahrnovala 51 pacientů dosud neléčených inhibitory TKI a 69 pacientů předléčených jedním inhibitorem TKI. Výsledky účinnosti s minimální dobou sledování 8 měsíců jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6: Celková účinnost podle BICR u dospělých pacientů s nádory pozitivními na fúzi genu *NTRK*

Parametry účinnosti	Pacienti dosud neléčení TKI (n = 51)	Pacienti předléčení TKI (n = 69)
Potvrzená míra celkové odpovědi, % (95% CI)	59 (44, 72)	48 (36, 60)
Kompletní odpověď n (%)	8 (16)	2 (3)
Částečná odpověď n (%)	22 (43)	31 (45)
Medián trvání odpovědi v měsících (95% CI)	NE (NE, NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Rozmezí (měsíce)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
odpověď trvající 6 měsíců % (95% CI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
odpověď trvající 9 měsíců % (95% CI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
odpověď trvající 12 měsíců % (95% CI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

95% CI jsou založeny na Kaplanově-Meierově metodě s použitím Greenwoodova variačního stanovení

Mezníky DOR jsou podle K-M stanovení

Minimální sledování bylo 8 měsíců

+ označuje trvající odpověď

NE: Nebylo odhadnuto

Medián doby do odpovědi byl u pacientů dosud neléčených TKI 1,8 (rozmezí 1,6; 7,3) měsíce a u pacientů předléčených TKI 1,9 (rozmezí 1,7; 3,7) měsíce.

U 30 pacientů s *NTRK* předléčených TKI se solvent-front mutací na začátku léčby byla ORR 53 % (95% CI: 34,3; 71,7).

ORR a DOR podle typu nádoru u dospělých pacientů se solidními nádory pozitivními na fúzi genu *NTRK* jsou uvedeny v tabulce 7 níže.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti u solidních nádorů pozitivních na fúzi genu *NTRK* dosud neléčených TKI

Typ nádoru	Pacienti (n = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Rozmezí (měsíce)
NSCLC	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Karcinom štítné žlázy	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Karcinom slinných žláz	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Sarkom měkkých tkání	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Jiné*	3	SD, SD, SD	NA	NA
Kolorektální karcinom	2	CR, SD	NA	7,5+
Karcinom prsu	2	PD, PD	NA	NA
Glioblastom	1	SD	NA	NA
Cholangiokarcinom	1	PD	NA	NA
Nádor z pochvy periferního nervu	1	PR	NA	23,0+

* Zahrnuje karcinom jícnu, karcinom prostaty a karcinom hlavy a krku

PD: progredující onemocnění, PR: částečná odpověď, SD: stabilní onemocnění, NA: neuplatňuje se

+ označuje trvající odpověď

Tabulka 8: Výsledky účinnosti u solidních nádorů pozitivních na fúzi genu *NTRK* předléčených TKI

Typ nádoru	Pacienti (n = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Rozmezí (měsíce)
NSCLC	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Karcinom slinných žláz	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+

Sarkom měkkých tkání	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Karcinom štítné žlázy	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Jiné*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Kolorektální karcinom	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Neuroendokrinní karcinom	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Karcinom pankreatu	3	PD, PD, SD	NA	NA
Cholangiokarcinom	2	PR, PD	NA	1,8
Nádor z pochvy periferního nervu	2	PR, PR	NA	5,5; 11,1
Karcinom prsu	1	PR	NA	15,6+

* Zahrnuje karcinom žlučníku, karcinom děložního hrdla, gastrointestinální stromální tumor, mukoeypidermoidní a neznámý primární karcinom

PD: progredující onemocnění, PR: částečná odpověď, SD: stabilní onemocnění, NA: neuplatňuje se

+ označuje trvající odpověď

Vzhledem k vzácnosti nádorů pozitivních na fúzi genu *NTRK* byli studováni pacienti s různými typy nádorů s tím, že u některých typů nádorů byl počet pacientů omezený, což způsobuje nejistotu v odhadu ORR u jednotlivých typů nádorů. ORR v celkové populaci nemusí odrážet očekávanou odpověď u určitého typu nádoru.

Přípravek AUGTYRO byl hodnocen u pediatrických pacientů s lokálně pokročilými nebo metastazujícími nádory s alterací *NTRK* v otevřené multicentrické, jednoramenné, vícekohortové studii CARE fáze I/II. Účinnost byla hodnocena u pacientů, kteří dostávali přípravek AUGTYRO perorálně, buď 160 mg jednou denně po dobu 14 dnů a poté 160 mg dvakrát denně, nebo v dávce ekvivalentní dávce pro dospělé až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Pacienti museli mít Lanského skóre (< 16 let) nebo Karnofského skóre (≥ 16 let) nejméně 50 a měřitelné onemocnění podle kritérií RECIST v1.1 nebo kritérií pro odpověď na léčbu u neuroonkologických onemocnění (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria (RANO)). Pacienti s primárním nádorem CNS nebo s metastázami v CNS museli být neurologicky stabilní a alespoň 14 dnů před zařazením museli být na stabilní nebo snižující se dávce kortikosteroidů.

Identifikace fúze genu *NTRK1-3* v nádorových vzorcích byla prospektivně prováděna v lokálních laboratořích pomocí testu NGS, PCR nebo FISH. U všech nádorů pozitivních na fúzi genu *NTRK* na základě lokálního FISH testování musí být všechny výsledky retrospektivně potvrzeny centrální laboratoří pomocí analyticky validovaného testu NGS.

Primárními cílovými parametry účinnosti byly ORR podle BICR v souladu s kritérii RECIST v1.1 nebo RANO a sekundárními cílovými parametry účinnosti byly DOR a PFS podle BICR v souladu s kritérii RECIST v1.1 nebo RANO a OS. Hodnocení nádoru zobrazovacími metodami bylo prováděno nejméně jednou za 8 týdnů.

Třináct pediatrických pacientů pozitivních na *NTRK* (věkové rozmezí: 1 rok až 15 let; 5 ve věku 12–17 let) mělo na začátku léčby ve studii CARE měřitelné onemocnění podle BICR a byl u nich hodnocen nejméně jeden sken po vstupu do studie. Pět (5) z nich dosud nebylo kvůli *NTRK* léčeno inhibitory TKI (3 nádory CNS a 2 solidní nádory) a 8 z nich dříve dostávalo léčbu TKI (3 nádory CNS a 5 solidních nádorů).

Z 5 pacientů dosud neléčených TKI byla pozorována 1 kompletní odpověď a 2 částečné odpovědi. U 8 pacientů předlčených TKI byly 2 částečné odpovědi.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za

rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem AUGTYRO u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě lokálně pokročilých nebo metastazujících solidních nádorů pozitivních na fúzi genu *NTRK* (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry (FK) repotrektinibu byly stanoveny u pacientů se solidními nádory pozitivními na fúzi genu *NTRK*, s *ROS1*-pozitivními NSCLC a u zdravých jedinců. Zvýšení maximální koncentrace (C_{max}) a plochy pod křivkou v závislosti na čase donekonečna (AUC_{0-inf}) repotrektinibu bylo u jediné dávky v rozmezí od 40 mg do 240 mg přibližně úměrné dávce (ale nižší než lineární) s odhadovaným sklonem 0,78, resp. 0,70. FK parametry v ustáleném stavu byly v důsledku autoindukce CYP3A4 závislé na čase. Průměrná koncentrace (C_{avg}) v ustáleném stavu u dávkovacího režimu 160 mg dvakrát denně je podobná jako C_{avg} po podání jediné dávky 160 mg.

Odhadovaný geometrický průměr (CV%) C_{max} repotrektinibu v ustáleném stavu je 572 ng/ml (38,3 %), C_{min} je 158 ng/ml (57,7 %) a C_{avg} (AUC_{0-12h} dělený dávkovacím intervalem) je 347 ng/ml (42,3 %) u dávky 160 mg dvakrát denně.

Absorpce

Po perorálním podávání zvyšujících se jednorázových dávek repotrektinibu v rozmezí od 40 mg do 240 mg vykazoval repotrektinib rychlou absorpci s C_{max} dosaženou přibližně za 2–3 hodiny po podání dávky nalačno. Geometrický průměr (CV%) absolutní biologické dostupnosti repotrektinibu je 45,7 % (19,6 %).

Velmi tučné a vysokokalorické jídlo (916 kalorií, 56 % tuku) zvyšovalo u repotrektinibu po jednorázové perorální dávce 160 mg (podané ve formě 40mg tobolek) hodnotu AUC_{0-inf} o 56 % a C_{max} o 149 %. V další studii zvýšilo velmi tučné a vysokokalorické jídlo po jednorázové perorální dávce 160 mg (podané ve formě 160mg tobolky) AUC_{0-inf} o 42 % a C_{max} o 110 %. Podobné zvýšení (AUC_{0-inf} o 36 % a C_{max} o 124 %) bylo pozorováno u nízkotučného a málo kalorického jídla.

Vrcholné koncentrace repotrektinibu bylo po jednorázové perorální dávce 40 mg až 160 mg dosaženo v sytém stavu (velmi tučné jídlo) za přibližně 4 až 6 hodin.

Distribuce

Vazba repotrektinibu na proteiny lidské plazmy byla *in vitro* 95,4 %. Poměr krev : plazma *in vitro* byl 0,56. Po jednorázové perorální dávce 160 mg repotrektinibu byl geometrický průměr (CV%) zdánlivého distribučního objemu (V_z/F) u onkologických pacientů 432 l (55,9 %).

Biotransformace

Repotrektinib je primárně metabolizován CYP3A4 a vytváří hydroxylované metabolity; poté dochází k sekundární glukuronidaci. Žádný z metabolitů nepřekročil v oběhu 10 % celkové radioaktivity související s tímto přípravkem.

Eliminace

Eliminace repotrektinibu je v důsledku autoindukce CYP3A4 závislá na čase.

Geometrický průměr (CV%) zdánlivé perorální clearance (Cl/F) byl u onkologických pacientů po jednorázové perorální dávce 160 mg repotrektinibu 15,9 l/h (45,5 %). Na základě populační FK (popFK) analýzy byl u onkologických pacientů průměrný terminální poločas po jednorázové dávce (SD) ($t_{1/2}$) odhadnut na 68,6 (29,6) hodin a terminální poločas v ustáleném stavu $t_{1/2}$ byl odhadnut na 44,5 (20,8) hodin.

Po podání jednorázové perorální dávky 160 mg [14 C] repotrektinibu bylo 4,84 % (0,56 % v nezměněné formě) radioaktivity získáno v moči a 88,8 % (50,6 % v nezměněné formě) ve stolici.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha funkce ledvin

Lehká (eGFR-CKD-EPI 60 až 90 ml/min, n = 139) nebo středně těžká (eGFR-CKD-EPI 30 až 60 ml/min, n = 27) porucha funkce ledvin neovlivnila v popFK analýze clearance repotrektinibu. Repotrektinib nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR – CKD-EPI < 30 ml/min).

Porucha funkce jater

Lehká porucha funkce jater (celkový bilirubin > 1,0 až 1,5násobek ULN nebo AST > ULN, n = 59) neovlivnila v popFK analýze clearance repotrektinibu. Farmakokinetika repotrektinibu nebyla stanovena u pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin > 1,5 až 3násobek ULN) a těžkou (celkový bilirubin > 3násobek ULN) poruchou funkce jater.

Vliv věku, tělesné hmotnosti, rasy a pohlaví

V popFK analýze nebyly u dospělých pacientů zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice repotrektinibu dané pohlavím, věkem (18 let až 93 let), tělesnou hmotností (39,5 kg až 169 kg) nebo rasou (Asijci a běloši).

Pediatrická populace

FK údaje byly k dispozici od pediatrických pacientů od 12 let (n = 13, věk 13 až 15 let, tělesná hmotnost 46,4 až 76,7 kg). Podle popFK simulací, kdy byla dospívajícím od 12 let podávána dávka pro dospělé 160 mg jednou denně po dobu 14 dnů a poté 160 mg dvakrát denně, mají tito pacienti podobnou systémovou expozici jako dospělí.

Studie in vitro

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

Jiné metabolické dráhy: Repotrektinib inhibuje UGT1A1.

Transportérové systémy: Repotrektinib inhibuje P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 a MATE2-K. Repotrektinib je substrátem pro P-gp a potenciálním substrátem pro MATE2-K a BCRP.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Studie kancerogenity repotrektinibu nebyly provedeny.

Genotoxicita

Bakteriální reverzní mutační test (Amesův test) *in vitro* neprokázal mutagenitu repotrektinibu.

Repotrektinib v dávkách > 100 mg/kg nominální dávky způsoboval v lidských lymfoblastoidních buňkách TK6 *in vitro* a v kostní dřeni potkanů *in vivo* vznik mikrojader aneugenickým způsobem. Expozice zvířat při hodnotě dávky bez pozorovaného účinku (NOEL) na aneugenitu byla přibližně 3,4násobná oproti expozici u člověka při doporučené klinické dávce (na základě AUC).

Reprodukční toxicita

V přípravné embryofetální vývojové studii u potkanů byly při expozicích nižších než 2násobek expozice u člověka při doporučené klinické dávce pozorovány teratogenní a embryofetální účinky (fetální externí malformace malrotovaných zadních končetin a snížená tělesná hmotnost plodů) a účinky na březí potkaní samice (strupovitost a abraze kůže v krční a hrudní oblasti a zvýšená tělesná hmotnost).

Speciální studie fertility nebyly s repotrektinibem provedeny. V obecných toxikologických studiích provedených na potkanech a opicích nebyly pozorovány žádné účinky na samčí a samičí reprodukční orgány při žádné z testovaných velikostí dávky, které u potkanů odpovídaly expozicím do 2násobku u mužů a 2,6násobku u žen, a u opic expozicím, které byly nižší než expozice u člověka při doporučené klinické dávce.

Studie toxicity po opakované dávce

Po každodenním opakovaném podávání perorální dávky repotrektinibu po dobu až 3 měsíců byly u potkanů při < 3násobku expozice u člověka hlavními pozorovanými projevy toxicity kožní strupy/ulcerace, účinky na CNS (tj. ataxie, třes), snížený počet erytrocytů a hypocelularita kostní dřeni.

Hlavními projevy toxicity pozorovanými u opic při rozmezí expozice nižší, než je klinická expozice, byly zvracení, vodnatá stolice, minimální subakutní/chronický zánět a/nebo minimální až lehká hyperplazie slizničních žláz v tlustém střevě a snížený počet erytrocytů. Při inhibici *NTRK* byly kožní ulcerace považovány za sekundární a vedoucí ke ztrátě citlivosti a tělesnému poranění.

Studie toxicity na dospívajících potkanech

Ve studiích toxicity po opakované dávce byly dospívajícím potkanům podávány dávky a byli sledováni po dobu až 58 dnů (počínaje 12. dnem po narození [postnatal day, PND] do 70. dne po narození). Byla u nich pozorována mortalita související s CNS od 13. PND do 15. PND (přibližný ekvivalent kojence) při $\geq 1,5$ násobku velikosti expozice u dospívajícího člověka. Při velikostech expozice odpovídajících $\geq 0,1$ násobku expozice u dospívajícího člověka byly pozorovány účinky na růst (snížená tělesná hmotnost, snížená spotřeba krmiva a zkrácená délka femuru).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrystalická celulóza
Natrium-lauryl-sulfát
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (pouze ve tvrdé tobolce o síle 160 mg)

Tobolka

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Brilantní modř (E 133 – pouze ve tvrdé tobolce o síle 160 mg)

Potiskový inkoust (40mg tvrdá tobolka)

Šelak (E 904)

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Potiskový inkoust (160mg tvrdá tobolka)

Šelak (E 904)

Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

AUGTYRO 40 mg tvrdé tobolky

Lahvičky z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s dvojdílným dětským bezpečnostním uzávěrem (child-resistant continuous thread, CRCT) z polypropylenu (PP).

Lahvička obsahuje 60 tvrdých tobolek a je zabalená do papírové krabičky.

Lahvička obsahuje 120 tvrdých tobolek a je zabalená do papírové krabičky.

Krabička obsahuje jednu lahvičku.

AUGTYRO 160 mg tvrdé tobolky

Průhledný blistr z PVC/polychlortrifluorethylenu s protlačovací hliníkovou fólií.

Balení po 20 nebo 60 tvrdých tobolekách, s 10 tvrdými tobolekami v blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Augtyro 40 mg tvrdé tobolky
EU/1/24/1883/001 (60 tobolek)
EU/1/24/1883/002 (120 tobolek)

Augtyro 160 mg tvrdé tobolky
EU/1/24/1883/003 (20 tobolek)
EU/1/24/1883/004 (60 tobolek)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14 a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem dalšího potvrzení histologicky nezávislé účinnosti repotrektinibu, jeho účinnosti navzdory rezistentním mutacím a IC odpovědím u dospělých předloží MAH finální CSR fáze 1/2 probíhající studie TRIDENT-1 (všechny kohorty).	Q1 2029
Za účelem dalšího zkoumání účinnosti a dlouhodobé bezpečnosti u pediatrických pacientů se solidními nádory s expresí fúze genu NTRK předloží MAH výsledky konečné analýzy bezpečnosti a účinnosti z probíhající otevřené studie fáze 1/2 hodnotící bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a protinádorovou aktivitu repotrektinibu u pediatrických a mladých dospělých pacientů s pokročilými nebo metastazujícími malignitami s alteracemi ALK, <i>ROS1</i> nebo <i>NTRK1-3</i> (CARE).	Q4 2030

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

AUGTYRO 40 mg tvrdé tobolky
repotrektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg repotrektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek

120 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

AUGTYRO 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

AUGTYRO 40 mg tvrdé tobolky
repotrektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg repotrektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek

120 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

AUGTYRO 160 mg tvrdé tobolky
repotrektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 160 mg repotrektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka

20 tvrdých tobolek

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

AUGTYRO 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

AUGTYRO 160 mg tobolky
repotrektinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

AUGTYRO 40 mg tvrdé tobolky AUGTYRO 160 mg tvrdé tobolky repotrektinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AUGTYRO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AUGTYRO užívat
3. Jak se přípravek AUGTYRO užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AUGTYRO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek AUGTYRO a k čemu se používá

Co je přípravek AUGTYRO

Přípravek AUGTYRO je protinádorový lék obsahující léčivou látku repotrektinib.

K čemu se přípravek AUGTYRO používá

Přípravek AUGTYRO se používá k léčbě:

- dospělých s nádorovým onemocněním plic nazývaným nemalobuněčný karcinom plic (anglická zkratka je NSCLC), který je způsoben změnou v genu *ROS1*, nebo
- dospělých a dětí od 12 let se solidním (pevným) nádorem v různých částech těla, který je způsoben změnou v genu *NTRK*.

ROS1-pozitivní nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek AUGTYRO se používá, pokud:

- byla testem v nádorových buňkách prokázána změna v genu zvaném „*ROS1*“ (viz níže „Jak přípravek AUGTYRO účinkuje“) a
- nádorové onemocnění je pokročilé – např. rozšířilo se do jiných částí těla (metastazovalo).

Solidní nádor s pozitivní fúzí genu *NTRK*

Přípravek AUGTYRO se užívá, pokud:

- byla testem v nádorových buňkách prokázána změna v genu zvaném „*NTRK*“, a že se nádorové buňky šíří v postiženém orgánu nebo do jiných orgánů ve Vašem těle, nebo operace k odstranění nádoru by pravděpodobně vedla k závažným komplikacím (viz níže „Jak přípravek AUGTYRO působí“) a
- byl(a) jste dříve léčen(a) léčivými přípravky zvanými inhibitory *NTRK*, nebo
- jste dříve nebyl(a) léčen(a) léčivými přípravky zvanými inhibitory *NTRK* a jiné léčebné metody pro Vás nejsou vhodné.

Jak přípravek AUGTYRO působí

Přípravek AUGTYRO působí tak, že blokuje účinek vadných bílkovin způsobený změnou v genech *NTRK* nebo *ROS1*, které se podílejí na tvorbě těchto bílkovin. Tyto vadné bílkoviny mohou způsobit nekontrolovaný růst nádorových buněk. Blokováním těchto vadných bílkovin může přípravek AUGTYRO zpomalit nebo zastavit růst nádorových buněk, což může vést ke zmenšení nádoru.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AUGTYRO užívat

Neužívejte přípravek AUGTYRO,

- jestliže jste alergický(á) na repotrektinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek AUGTYRO užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku AUGTYRO se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- se u Vás nedávno vyskytly závratě, ztráta paměti, zmatenost, halucinace, změny duševního stavu, zhoršení svalové koordinace nebo nekoordinovaná či nejistá chůze;
- jste někdy měl(a) jakékoli jiné potíže s plícemi. Informujte okamžitě svého lékaře, jestliže budete mít jakékoli nové příznaky nebo se zhorší stávající příznaky včetně dušnosti, kašle nebo horečky;
- jestliže jste někdy měl(a) zlomeniny kostí nebo onemocnění, které může zvýšit riziko lámání kostí;
- jestliže máte potíže s játry.

Další léčivé přípravky a přípravek AUGTYRO

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka zejména tehdy, jestliže užíváte kterýkoliv z následujících přípravků k:

- léčbě syndromu získané imunodeficiencie (AIDS) / infekce virem lidské imunodeficiencie (HIV) – jako je např. ritonavir, sachinavir, efavirenz;
- léčbě plísníové infekce (antimykotika) – jako je např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol;
- zastavení epileptických záchvatů nebo křečí (antiepileptika) – jako je např. karbamazepin nebo fenytoin;
- léčbě tuberkulózy – jako je např. rifampicin;
- léčbě deprese – jako je např. bupropion, fluvoxamin nebo rostlinný přípravek – třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*);
- léčbě nádorových onemocnění – jako například apalutamid, everolimus;

- potlačení imunitního systému nebo k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu – jako například sirolimus, takrolimus, cyklosporin, sulfasalazin;
- léčbě zánětu kloubů nebo autoimunitního onemocnění (revmatoidní artritida) – methotrexát;
- léčbě závažné bolesti – jako například alfentanil, fentanyl;
- léčbě vysokého krevního tlaku – jako například verapamil, nifedipin, felodipin, valsartan;
- snížení cholesterolu v krvi – jako například lovastatin, simvastatin, rosuvastatin;
- snížení hladiny cukru v krvi – jako například repaglinid, tolbutamid, metformin;
- léčbě žaludečního refluxu (pálení žáhy) – jako například cisaprid, omeprazol;
- zamezení tvorby krevních sraženin – jako například warfarin, dabigatran-etexilát;
- léčbě srdečních potíží – jako například digoxin, edoxaban;
- léčbě alergie – jako například fexofenadin;
- prevenci početí – pokud užíváte hormonální perorální antikoncepci, musíte také používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (viz Těhotenství a kojení).

Přípravek AUGTYRO s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem AUGTYRO nepijte grapefruitovou šťávu a nejezte grapefruity nebo hořké (sevillské) pomeranče. Mohou zvyšovat množství tohoto přípravku v krvi na škodlivou úroveň.

Těhotenství a kojení

Ženy a antikoncepce

Během užívání tohoto přípravku nesmíte otěhotnět, protože přípravek může poškodit dítě. Můžete-li otěhotnět, musíte používat vysoce účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 2 měsíce po ukončení léčby.

Není známo, zda přípravek AUGTYRO může snižovat účinnost antikoncepčních přípravků (tablet nebo hormonálních implantátů). Pokud používáte hormonální antikoncepci, musíte v době užívání přípravku AUGTYRO a 2 měsíce po ukončení léčby používat další spolehlivou nehormonální antikoncepční metodu, jako je bariérová metoda (např. kondom).

Poradte se se svým lékařem o správných metodách antikoncepce pro sebe a pro svého partnera.

Muži a antikoncepce

Během užívání tohoto přípravku nesmí Vaše partnerka otěhotnět, protože tento přípravek může poškodit dítě. Může-li Vaše partnerka otěhotnět, musíte během léčby a nejméně 4 měsíce po ukončení léčby používat kondomy.

Poradte se se svým lékařem o správných metodách antikoncepce pro sebe a pro svoji partnerku.

Těhotenství

- Neužívejte přípravek AUGTYRO, jestliže jste těhotná. Přípravek může poškodit Vaše dítě.
- Pokud jste žena a můžete otěhotnět, lékař Vám provede těhotenský test před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO.
- Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku nebo během 2 měsíců po užití poslední dávky, okamžitě informujte svého lékaře.

Kojení

Během užívání tohoto přípravku nekojte. Není známo, zda přípravek AUGTYRO může přecházet do mateřského mléka, a může tak poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek AUGTYRO může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek AUGTYRO může způsobovat:

- závratě,
- zhoršenou rovnováhu nebo koordinaci,
- mdloby (ztrátu vědomí),
- pocit únavy,
- změny duševního stavu, pocit zmatenosti nebo zrakové halucinace (vidíte věci, které neexistují),
- rozmazané vidění.

V takovém případě nesmíte řídit, jezdit na kole ani obsluhovat stroje, dokud příznaky neodezní. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem o vhodnosti řízení, jízdy na kole nebo obsluhování strojů.

Přípravek AUGTYRO obsahuje sodík

Přípravek AUGTYRO obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek AUGTYRO užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaké množství přípravku se užívá

Doporučená dávka je 160 mg jednou denně po dobu prvních 14 dnů, poté 160 mg dvakrát denně, dokud Vám lékař neřekne jinak.

V závislosti na odpovědi na léčbu Vám lékař může doporučit nižší dávku nebo dokonce krátkodobě léčbu přerušit. Užíváte-li nižší dávky, budete možná muset užívat dávku 120 mg (tři 40mg tobolky) nebo dávku 80 mg (dvě 40mg tobolky).

Vždy užívejte tento přípravek přesně v souladu s touto příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jak se přípravek AUGTYRO užívá

Přípravek AUGTYRO se užívá ústy – s jídlem nebo bez jídla. Tobolku spolkněte celou. Tobolku neotevírejte, nedrťte, nežvýkejte, ani její obsah nerozpouštějte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku AUGTYRO, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku AUGTYRO, než jste měl(a), vyhledejte okamžitě lékaře nebo jděte rovnou do nemocnice. Vezměte si s sebou balení přípravku a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek AUGTYRO

Jestliže jste vynechal(a) dávku nebo jste po užití dávky zvracel(a), užijte další dávku tak, jak byla předepsána. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek AUGTYRO

Nepřestávejte tento léčivý přípravek užívat, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem. Je důležité, abyste přípravek AUGTYRO užíval(a) každý den, dokud Vám jej bude lékař předepisovat. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás po užití přípravku AUGTYRO vyskytne cokoli z následujícího, sdělte to okamžitě svému lékaři:

- cítíte závrať, zmatenost, máte změny nálad, halucinace (vidíte věci, které neexistují) nebo máte potíže s pamětí (kognitivní poruchy) nebo zhoršenou svalovou koordinaci, máte nekoordinovanou nebo nejistou chůzi (ataxie);
- máte dušnost (dyspnoe), kašel, horečku (pyrexie) nebo onemocnění, při němž vznikají v plicích jizvy;
- zaznamenáte bolest kloubů, bolest kostí, deformity nebo změny schopnosti se pohybovat, protože se může jednat o známky zlomenin.

Lékař Vám může snížit dávku, krátkodobě léčbu přerušit nebo léčbu úplně ukončit.

Další nežádoucí účinky

Dospělí

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- infekce plic,
- snížení počtu zdravých červených krvinek, které transportují po těle kyslík (anemie),
- závrať,
- zhoršení svalové koordinace, nejistá chůze (ataxie),
- větší změny ve způsobu myšlení (kognitivní poruchy),
- pocit necitlivosti a brnění (parestezie),
- zánět (otok a zarudnutí) nebo degenerace periferních nervů (nervů mimo mozek a míchu) způsobující necitlivost, brnění, pálení (periferní senzorická neuropatie),
- poruchy spánku,
- bolest hlavy,
- změna chuti (dysgeuzie),
- světelné záblesky, rozmazané vidění, citlivost na světlo, plovoucí zákalky nebo dvojité vidění (poruchy zraku),
- dušnost,
- kašel,
- pocit na zvracení (nauzea),
- zvracení,
- zácpa,
- průjem,
- svalová slabost,
- bolest v dolních a/nebo horních končetinách,
- bolest kloubů (artralgie),
- svalová bolest (myalgie),
- bolest zad,
- horečka,
- pocit únavy (únava),
- snížená chuť k jídlu,
- otok kotníků, nohou a rukou,
- zvýšená hladina enzymu ze svalů (kreatinfosfokinázy) v krvi,
- zvýšení tělesné hmotnosti,
- zvýšená hladina jaterních enzymů aspartátaminotransferázy nebo alaninaminotransferázy.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zvýšená hladina kyseliny močové v krvi (hyperurikemie),
- zánět a poruchy, při nichž vznikají v plicích jizvy,
- tekutina okolo plic (pleurální výpotek),
- bolest břicha,
- zlomeniny kostí,
- zvýšená hladina jaterních enzymů gamaglutamyltransferázy nebo alkalické fosfatázy v krvi,
- snížený počet typu bílých krvinek zvaných lymfocyty,
- snížená hladina bílých krvinek,
- snížený počet typu bílých krvinek zvaných neutrofily,
- pád.

Pacienti ve věku 18 let nebo mladší

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- snížení počtu zdravých červených krvinek, které transportují po těle kyslík (anemie),
- zvýšená chuť k jídlu,
- vysoká hladina draslíku v krvi,
- zvýšená hladina kyseliny močové v krvi (hyperurikemie),
- závrať,
- zhoršení svalové koordinace, nejistá chůze (ataxie),
- větší změny ve způsobu myšlení (kognitivní poruchy),
- pocit necitlivosti a brnění (parestezie),
- poruchy spánku,
- bolest hlavy,
- změna chuti (dysgeuzie),
- světelné záblesky, rozmazané vidění, citlivost na světlo, plovoucí zákalky nebo dvojité vidění (poruchy zraku),
- dušnost,
- kašel,
- pocit na zvracení (nauzea),
- zvracení,
- zácpa,
- průjem,
- bolest břicha,
- zlomeniny kostí,
- bolest kloubů (artralgie),
- horečka,
- pocit únavy (únava),
- zvýšená hladina enzymu ze svalů (kreatinfosfokinázy) v krvi,
- zvýšení tělesné hmotnosti,
- snížený počet bílých krvinek zvaných lymfocyty,
- snížený počet určitého typu bílých krvinek,
- snížený počet bílých krvinek zvaných neutrofily,
- zvýšená hladina jaterních enzymů aspartátaminotransferázy nebo alkalické fosfatázy v krvi.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- infekce plic
- zánět (otok a zarudnutí) nebo degenerace periferních nervů (nervů mimo mozek a míchu) způsobující necitlivost, brnění, pálení (periferní senzorická neuropatie),
- tekutina okolo plic (pleurální výpotek),

- pocity jako necitlivost a brnění rtů, jazyka nebo celých úst (orální parestezie), svalová bolest (myalgie),
- svalová slabost,
- pád.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek AUGTYRO uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, lahvičce nebo blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AUGTYRO obsahuje

Léčivou látkou je repotrektinib.

AUGTYRO 40 mg: jedna tobolka obsahuje 40 mg repotrektinibu

AUGTYRO 160 mg: jedna tobolka obsahuje 160 mg repotrektinibu

Dalšími složkami jsou:

- *Obsah tobolky:* Mikrokrystalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát, sodná sůl kroskarmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát (pouze ve tvrdých tobolkách o síle 160 mg) (viz bod 2).
- *Tobolka:* Želatina, oxid titaničitý (E 171), brilantní modř (E 133 – pouze ve tvrdých tobolkách o síle 160 mg).
- Potiskový inkoust (40mg tvrdé tobolky): Šelak (E 904) a hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
- Potiskový inkoust (160mg tvrdé tobolky): Šelak a oxid titaničitý.

Jak přípravek AUGTYRO vypadá a co obsahuje toto balení

AUGTYRO 40 mg tvrdé tobolky (tobolky) jsou bílé a neprůhledné s modrým nápisem „REP 40“.

AUGTYRO 160 mg tvrdé tobolky (tobolky) jsou modré a neprůhledné s bílým nápisem „REP 160“.

Přípravek AUGTYRO 40 mg se dodává v krabičce obsahující jednu lahvičku s 60 nebo 120 tvrdými tobolkami.

Přípravek AUGTYRO 160 mg je balen v blistrech obsahujících 10 tvrdých tobolek. Balení obsahuje 20 nebo 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.