

▼ 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	<ul style="list-style-type: none"> Vysad'te, dokud nebude dosaženo stupně 1, lepšího stavu nebo výchozího stavu. Pokračujte se stejnou nebo sníženou dávkou dle klinické potřeby.
	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> Vysad'te, dokud nebude dosaženo stupně 1, lepšího stavu nebo výchozího stavu. Pokračujte se sníženou dávkou.
	Stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> Trvale vysad'te.
Intersticiální plicní proces (ILD) / pneumonitida	Jakýkoli stupeň	<ul style="list-style-type: none"> Při podezření na ILD/pneumonitidu vysad'te. Trvale vysad'te, pokud je ILD/pneumonitida potvrzena.
Jiné klinicky relevantní nežádoucí účinky	Netolerovaný stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> Vysad'te, 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	<ul style="list-style-type: none"> Vysad'te 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 vysad'te. U recidivujících příhod stupně 4 trvale vysad'te.

* 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 grapefruitem, 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 sevillskými 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

vyskytují 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 kreatinfosfokináza 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 Hyperurikemie (hyperurikemie, 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 sensorická neuropatie (neuralgie, periferní neuropatie, periferní sensorická neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, polyneuropatie)

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

^h Dysgeuzie (dysgeuzie, porucha chuti, ageuzie, sensorická porucha, alodynies, hypogeuzie, sensorická ztráta)

ⁱ Poruchy zraku (rozmazané vidění, postižení zraku, suché oko, fotofobie, defekt zrkového 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 sterna, 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 senzorká 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 (somnia, insomnie, syndrom obstrukční spánkové apnoe)

^e Dysgeuzie (dysgeuzie, alodynne)

^f Periferní senzoričká neuropatie (periferní senzoričká 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

Závrať

Z 565 dospělých pacientů, kteří ve studii TRIDENT-1 dostali alespoň jednu dávku přípravku AUGTYRO, byla závrať (včetně závratě, vertiga, posturální závratě, námahové závratě a polohového vertiga) hlášena u 65,5 % z nich (370/565); závrať 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 dekompenzaci (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. Přerušování 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 přerušování 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, přerušování 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). Přerušování 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 přerušování 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 přerušování 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 na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

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 inhibítorem ROS1 (n = 121)	Pacienti předléčení inhibítorem ROS1 (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 analytický 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, mukoepidermoidní 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 progresse onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Pacienti museli mít Lanského skóre (< 16 let) nebo Karnofského skóre (\geq 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 inhibítorem 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 předléčených TKI byly 2 částečné odpovědi.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného 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 mikrojadér 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 dřevě.

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

Mikrokrytalická 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/polychlorotrifluorethylenu 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: 13. ledna 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2025

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