

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

HLAVNÍ BODY PRESKRIPČNÍ INFORMACE

Tyto hlavní body neobsahují všechny informace potřebné k bezpečnému a účinnému používání přípravku AUGTYRO. Viz Úplná preskripční informace přípravku AUGTYRO.

AUGTYRO™ (reprotrektinib) tvrdé tobolky pro perorální podání

Počáteční schválení v USA: 2023

INDIKACE A POUŽÍVÁNÍ

Přípravek AUGTYRO je kinázový inhibitor indikovaný k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). (1)

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ

- Vybírejte k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC pacienty na základě přítomnosti přestavby (přestaveb) *ROS1* ve vzorcích nádoru. (2.1)
- **Doporučené dávkování:** 160 mg perorálně jednou denně po dobu 14 dnů, poté se dávka zvýší na 160 mg dvakrát denně, s jídlem nebo bez jídla. (2.4)

LÉKOVÉ FORMY A SÍLY

Tobolky: 40 mg (3)

KONTRAINDIKACE

Žádné

UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

- Účinky na centrální nervový systém (CNS): Může způsobit nežádoucí účinky na CNS včetně závratí, ataxie a kognitivních poruch. Přerušete podávání přípravku AUGTYRO a po zlepšení pokračujte ve stejném nebo sníženém dávkování, nebo trvale přerušete léčbu přípravkem podle závažnosti. (5.1)
- Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida: U pacientů sledujte nové nebo zhoršující se plicní příznaky svědčící pro ILD/pneumonitidu. Okamžitě přerušete podávání přípravku u pacientů s podezřením na ILD/pneumonitidu a trvale přerušete léčbu přípravkem, pokud se ILD/pneumonitida potvrdí. (5.2)
- Hepatotoxicitata: Sledujte jaterní testy každé 2 týdny během prvního měsíce léčby, poté podle klinické indikace. Podle závažnosti přerušete podávání a poté pokračujte ve stejné nebo snížené dávce, nebo trvale přerušete léčbu přípravkem. (5.3)
- Myalgie se zvýšením kreatinfosfokinázy (CPK): Monitorujte hladiny CPK v séru během léčby přípravkem u pacientů, kteří uvádějí nevysvětlitelnou bolest svalů, citlivost nebo slabost. V závislosti na závažnosti přerušete léčbu a po zlepšení pokračujte ve stejné nebo snížené dávce. (5.4)
- Hyperurikémie: Monitorujte hladinu kyseliny močové v séru před zahájením léčby a pravidelně během ní. Podle klinické indikace zahajte léčbu léky snižujícími uráty. Po zlepšení přerušete léčbu a poté pokračujte ve stejné nebo snížené dávce nebo trvale přerušete léčbu přípravkem podle závažnosti. (5.5)
- Zlomeniny skeletu: Okamžitě vyhodnoťte pacienty se známkami nebo symptomy (např. bolest, změny pohyblivosti, deformace) zlomenin. (5.6)
- Embryo-fetální toxicita: Může způsobit poškození plodu. Upozorněte ženy s reprodukčním potenciálem na možné riziko pro plod a na používání účinné nehormonální metody antikoncepce. (5.7)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly závratě, dysgeuzie, periferní neuropatie, zácpa, dušnost, ataxie, únava, kognitivní poruchy a svalová slabost. (6.1)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky:

Hlášení podezření na nežádoucí účinky 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: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

LÉKOVÉ INTERAKCE

- **Silné a středně silné inhibitory CYP3A:** Vyhněte se souběžnému užívání. (7.1)
- **Inhibitory P-gp:** Vyhněte se souběžnému užívání. (7.1)
- **Silné a středně silné induktory CYP3A:** Vyhněte se souběžnému užívání. (7.1)
- **Některé substráty CYP3A:** Vyhněte se současnému užívání se substráty CYP3A, kde minimální změny koncentrace mohou způsobit sníženou účinnost. (7.2)
- **Hormonální antikoncepce:** Vyhněte se souběžnému užívání. (7.2)

POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH SKUPIN POPULACE

Laktace: Nedoporučujte kojení. (8.2)

INFORMACE PRO PACIENTY a značení pro pacienty schválené FDA naleznete v části 17.

Revidováno: listopad 2023

ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE: OBSAH*

- 1 INDIKACE A POUŽÍVÁNÍ**
- 2 DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ**
 - 2.1 Výběr pacientů
 - 2.2 Důležité informace před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO
 - 2.3 Doporučené hodnocení a testování před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO
 - 2.4 Doporučené dávkování
 - 2.5 Úpravy dávkování v případě nežádoucích účinků
 - 2.6 Způsob podávání
- 3 LÉKOVÉ FORMY A SÍLY**
- 4 KONTRAINDIKACE**
- 5 UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ**
 - 5.1 Nežádoucí účinky na centrální nervový systém
 - 5.2 Intersticiální plicní onemocnění / pneumonitida
 - 5.3 Hepatotoxicita
 - 5.4 Myalgie se zvýšením kreatinfosfokinázy
 - 5.5 Hyperurikémie
 - 5.6 Zlomeniny skeletu
 - 5.7 Embryo-fetální toxicita

- 6 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**
 - 6.1 Zkušenosti z klinických studií
- 7 LÉKOVÉ INTERAKCE**
 - 7.1 Účinky jiných léčiv na přípravek AUGTYRO
 - 7.2 Účinky přípravku AUGTYRO na jiná léčiva
- 8 POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH SKUPIN POPULACE**
 - 8.1 Těhotenství
 - 8.2 Laktace
 - 8.3 Ženy a muži v reprodukčním věku
 - 8.4 Použití v pediatrii
 - 8.5 Použití v geriatrii
 - 8.6 Porucha funkce ledvin
 - 8.7 Porucha funkce jater
- 11 POPIS**
- 12 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE**
 - 12.1 Mechanismus účinku
 - 12.2 Farmakodynamika
 - 12.3 Farmakokinetika
- 13 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE**
 - 13.1 Karcinogeneze, mutagenéza, porucha plodnosti
- 14 KLINICKÉ STUDIE**
 - 14.1 *ROS1*-pozitivní lokálně pokročilý nebo metastazující NSCLC
- 16 ZPŮSOB DODÁVÁNÍ / UCHOVÁVÁNÍ A ZACHÁZENÍ**
- 17 INFORMACE K PORADENSTVÍ PRO PACIENTY**

*Nejsou uvedeny oddíly nebo pododdíly vynechané z Úplné preskripční informace.

ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE

1 INDIKACE A POUŽÍVÁNÍ

Přípravek AUGTYRO je indikován k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) [viz *Dávkování a způsob podávání (2.1)*].

2 DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ

2.1 Výběr pacientů

Vybírejte pacienty pro léčbu lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC přípravkem AUGTYRO na základě přítomnosti přestavby (přestaveb) *ROS1* ve vzorcích nádoru [viz *Klinické studie (14.1)*]. Test k detekci přestavby *ROS1* pro výběr pacientů k léčbě přípravkem AUGTYRO, schválený FDA, není v současné době k dispozici.

2.2 Důležité informace před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO

Před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO přerušete podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A na dobu 3 až 5 eliminačních poločasů inhibitoru CYP3A [viz *Lékové interakce (7.1)*, *Klinická farmakologie (12.3)*].

2.3 Doporučené hodnocení a testování před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO

Před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO vyhodnoťte:

- jaterní testy včetně bilirubinu [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.3)*]

- hladinu kyseliny močové [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.5)*]

2.4 Doporučené dávkování

Doporučená dávka přípravku AUGTYRO je 160 mg perorálně jednou denně s jídlem nebo bez jídla [viz *Klinická farmakologie (12.3)*] po dobu 14 dnů, poté se dávka zvýší na 160 mg dvakrát denně a pokračuje se až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

2.5 Úpravy dávkování v případě nežádoucích účinků

Doporučené snížení dávek přípravku AUGTYRO pro zvládnutí nežádoucích účinků je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené snížení dávky v případě nežádoucích účinků přípravku AUGTYRO

Dávka	Snížení dávky	
	První	Druhá
160 mg jednou denně	120 mg jednou denně	80 mg jednou denně
160 mg dvakrát denně	120 mg dvakrát denně	80 mg dvakrát denně

Doporučené úpravy dávkování přípravku AUGTYRO pro zvládnutí nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávkování v případě nežádoucích účinků přípravku AUGTYRO

Nežádoucí účinky	Závažnost*	Úprava dávkování
Účinky na centrální nervový systém [viz <i>Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)</i>]	Nesnesitelný stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávání přípravku AUGTYRO až do stupně ≤ 1 nebo na základní hodnotu. • Podle klinické potřeby pokračujte ve stejném nebo sníženém dávkování.
	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávání přípravku AUGTYRO do stupně ≤ 1 nebo na základní hodnotu. • Pokračujte ve snížené dávce.
	Stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Trvale ukončete léčbu přípravkem AUGTYRO.
Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida [viz <i>Upozornění a bezpečnostní opatření (5.2)</i>]	Jakýkoli stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Při podezření na ILD/pneumonitidu podávání přípravku AUGTYRO pozastavte. • Pokud se potvrdí ILD/pneumonitida, léčbu trvale přerušete.

Hepatotoxicita [viz <i>Upozornění a bezpečnostní opatření (5.3)</i>]	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávání přípravku AUGTYRO až do stupně ≤ 1 nebo na základní hodnotu. • Pokud dojde k ústupu obtíží do 4 týdnů, pokračujte ve stejném dávkování. • Při opakovaných příhodách stupně 3, které odezní do 4 týdnů, pokračujte v podávání snížené dávky.
	Stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávání přípravku AUGTYRO do stupně ≤ 1 nebo na základní hodnotu. • Pokračujte ve snížené dávce. • Pokud nežádoucí účinky neodezní do 4 týdnů, léčbu trvale přerušte. • V případě opakovaných příhod stupně 4 léčbu trvale přerušte.
	ALT nebo AST vyšší než trojnásobek ULN se současným celkovým bilirubinem vyšším než 1,5násobek ULN (při absenci cholestázy nebo hemolýzy)	<ul style="list-style-type: none"> • Trvale ukončete léčbu přípravkem AUGTYRO.
Zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK) [viz <i>Upozornění a bezpečnostní opatření (5.4)</i>]	Zvýšení CPK nad pětínásobek horní hranici normálu (Upper Limit of Normal, ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • Podávání přerušte, dokud se nezlepší na základní hodnotu nebo na hodnotu menší nebo rovnou 2,5násobku ULN, poté pokračujte ve stejném dávkování.

	Zvýšení CPK větší než desetinásobek ULN nebo druhý výskyt zvýšení CPK větší než pětinašobek ULN	<ul style="list-style-type: none"> Podávání přerušte, dokud se nezlepší na základní hodnotu nebo na hodnotu menší nebo rovnou 2,5násobku ULN, poté pokračujte ve stejném dávkování.
Hyperurikémie [viz <i>Upozornění a bezpečnostní opatření (5.5)</i>]	Stupeň 3 nebo Stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávání přípravku AUGTYRO až do zlepšení příznaků. Pokračujte v podávání přípravku AUGTYRO ve stejné nebo snížené dávce.
Další klinicky významné nežádoucí účinky [viz <i>Nežádoucí účinky (6.1)</i>]	Nesnesitelný stupeň 2 nebo stupeň 3 nebo stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávání přípravku AUGTYRO do stupně ≤ 1 nebo na základní hodnotu. Pokud dojde k ústupu obtíží do 4 týdnů, pokračujte ve stejném nebo sníženém dávkování. Pokud nežádoucí účinky neodezní do 4 týdnů, léčbu trvale přerušte. V případě opakovaných příhod stupně 4 léčbu trvale přerušte.

*Hodnoceno podle Společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky v4.03

2.6 Způsob podávání

Přípravek AUGTYRO užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu s jídlem nebo bez jídla [viz *Farmakokinetika (12.3)*].

Tobolky přípravku AUGTYRO polykejte celé. Tobolky před spolknutím neotvírejte, nežvýkejte, nedrťte ani nerozpouštějte. Neužívejte žádné tobolky přípravku AUGTYRO, které jsou zlomené, prasklé nebo poškozené.

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku AUGTYRO nebo pokud se kdykoli po užití dávky objeví zvracení, dávku vynechejte a pokračujte v užívání přípravku AUGTYRO v pravidelném termínu.

3 LÉKOVÉ FORMY A SÍLY

Tobolky: 40 mg, bílé, neprůhledné s okamžitým uvolňováním, velikost 0, tvrdá tobolka, naplněná bílým až téměř bílým práškem, který může vypadat jako zátka, s modrým potiskem "REP 40" na víčku.

4 KONTRAINDIKACE

Žádné.

5 UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

5.1 Nežádoucí účinky na centrální nervový systém

Přípravek AUGTYRO může způsobit nežádoucí účinky na centrální nervový systém.

Mezi 351 pacienty, kteří dostávali přípravek AUGTYRO ve studii TRIDENT-1, se u 75 % vyskytlo široké spektrum nežádoucích účinků centrálního nervového systému (CNS), včetně závratí, ataxie a kognitivních poruch, přičemž příhody stupně 3 nebo 4 se vyskytly u 4 % pacientů.

Závratě, včetně vertiga, se vyskytly u 64 % z 351 pacientů; závratě stupně 3 se vyskytly u 2,8 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 6 dní (1 den až 1,4 roku). Přerušování podávání bylo nutné u 9 % pacientů a u 12 % bylo nutné snížit dávku přípravku AUGTYRO z důvodu závratí.

Ataxie, včetně poruch chůze a rovnováhy, se vyskytla u 29 % z 351 pacientů; ataxie stupně 3 se vyskytla u 0,3 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 15 dní (1 den až 1,4 roku). Přerušování podávání bylo nutné u 6 % pacientů, u 8 % bylo nutné dávku snížit a jeden pacient (0,3 %) trvale ukončil léčbu přípravkem AUGTYRO z důvodu ataxie.

Kognitivní porucha, včetně poruch paměti a pozornosti, se vyskytla u 23 % z 351 pacientů. Kognitivní poruchy zahrnovaly poruchy paměti (13 %), poruchy pozornosti (11 %) a zmatenost (2 %); kognitivní poruchy stupně 3 se vyskytly u 0,9 % pacientů. Medián doby do nástupu kognitivních poruch byl 37 dní (1 den až 1,4 roku). Přerušování podávání bylo nutné u 2 % pacientů, 1,7 % pacientů vyžadovalo snížení dávky a 0,6 % pacientů trvale ukončilo léčbu přípravkem AUGTYRO z důvodu kognitivních nežádoucích účinků.

Poruchy nálady se vyskytly u 6 % z 351 pacientů. Poruchy nálady, které se vyskytly u > 1 % pacientů, zahrnovaly úzkost (2,8 %), podrážděnost (1,1 %) a depresi (1,4 %); poruchy nálady stupně 4 (mánie) se vyskytly u 0,3 % pacientů. Přerušování podávání bylo nutné u 0,3 % pacientů a 0,3 % pacientů vyžadovalo snížení dávky kvůli poruchám nálady.

Poruchy spánku včetně nespavosti a hypersomnie se vyskytly u 15 % z 351 pacientů. Poruchy spánku pozorované u > 1 % pacientů byly somnolence (8 %), nespavost (6 %) a hypersomnie (1,1 %). Přerušování podávání bylo nutné u 0,9 % pacientů a u 0,3 % pacientů bylo nutné snížit dávku kvůli poruchám spánku.

Výskyt pozorovaných nežádoucích účinků v CNS byl podobný u pacientů s metastázami v CNS i bez nich.

Upozorněte pacienty a ošetřující osoby na riziko nežádoucích účinků na CNS u přípravku AUGTYRO. Doporučte pacientům, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud se u nich vyskytnou nežádoucí účinky na CNS. Přerušete podávání přípravku AUGTYRO a po zlepšení pokračujte ve stejném nebo sníženém dávkování, nebo jej na základě závažnosti trvale přerušete [viz *Dávkování a způsob podávání (2.5)*].

5.2 Intersticiální plicní onemocnění / pneumonitida

Přípravek AUGTYRO může způsobit intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitidu.

Mezi 351 pacienty léčenými přípravkem AUGTYRO seILD/pneumonitida (pneumonitida [2,6 %] a intersticiální plicní onemocnění [0,3 %]) vyskytla u 2,9 % pacientů;ILD/pneumonitida stupně 3 se vyskytla u 1,1 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 45 dní (19 dní až 0,9 roku). Přerušování podávání bylo nutné u 1,4 % pacientů, 0,6 % pacientů vyžadovalo snížení dávky a 1,1 % pacientů trvale ukončilo podávání přípravku AUGTYRO z důvoduILD/pneumonitidy.

U pacientů sledujte nové nebo zhoršující se plicní příznaky svědčící pro ILD/pneumonitidu. U pacientů s podezřením na ILD/pneumonitidu neprodleně přerušete podávání přípravku AUGTYRO a v případě potvrzení ILD/pneumonitidy přípravek AUGTYRO trvale vysaďte [viz *Dávkování a způsob podání (2.5)*].

5.3 Hepatotoxicita

Přípravek AUGTYRO může způsobit hepatotoxicitu.

U 351 pacientů léčených přípravkem AUGTYRO došlo ke zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) u 35 %, ke zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) u 40 %, včetně zvýšení ALT stupně 3 nebo 4 o 2 % a zvýšení AST o 2,6 %. Medián doby do nástupu zvýšené hladiny ALT nebo AST byl 15 dní (rozmezí: 1 den až 1,9 roku). Zvýšení ALT nebo AST vedoucí k přerušení nebo snížení dávky se vyskytlo u 2,8 %, resp. 1,4 % pacientů. Hyperbilirubinémie vedoucí k přerušení podávání se vyskytla v 0,6 %.

Sledujte jaterní testy každé 2 týdny, včetně ALT, AST a bilirubinu, během prvního měsíce léčby, poté každý měsíc a podle klinické indikace. Přerušete podávání a po zlepšení stavu pokračujte ve stejném nebo sníženém dávkování, nebo na základě závažnosti přestaňte přípravek AUGTYRO podávat trvale [viz *Dávkování a způsob podávání (2.5)*].

5.4 Myalgie se zvýšením kreatinfosfokinázy

Přípravek AUGTYRO může způsobit myalgie se zvýšením kreatinfosfokinázy (CPK) nebo bez něj.

U 351 pacientů léčených přípravkem AUGTYRO se myalgie vyskytla u 13 % pacientů, přičemž stupeň 3 se vyskytl u 0,6 %. Medián doby do nástupu myalgie byl 19 dní (rozmezí: 1 den až 2 roky). Současné zvýšení CPK v rámci 7denního okna bylo pozorováno u 3,7 % pacientů. U jednoho pacienta s myalgiemi a současným zvýšením CPK byla léčba přípravkem AUGTYRO přerušena.

Doporučte pacientům, aby hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou svalovou bolest, citlivost nebo slabost.

Monitorujte hladiny CPK v séru během léčby přípravkem AUGTYRO a monitorujte hladiny CPK každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a podle potřeby u pacientů, kteří nahlásí nevysvětlitelnou svalovou bolest, citlivost nebo slabost. Zahajte podpůrnou péči podle klinických indikací. V závislosti na závažnosti přerušete podávání přípravku AUGTYRO a po zlepšení stavu jej znovu podávejte ve stejné nebo snížené dávce [viz *Dávkování a způsob podávání (2.5)*].

5.5 Hyperurikémie

Přípravek AUGTYRO může způsobit hyperurikémii.

Z 351 pacientů léčených přípravkem AUGTYRO se u 18 pacientů (5 %) vyskytla hyperurikémie hlášená jako nežádoucí účinek a u 0,9 % pacientů se vyskytla hyperurikémie stupně 3. nebo 4. U jednoho pacienta, který neměl dnu, byla nutná léčba snižující hladinu urátů.

Sledujte hladiny kyseliny močové v séru před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO a pravidelně během léčby. Podle klinické indikace zahajte léčbu léky snižujícími uráty. Přerušete léčbu a po zlepšení pokračujte ve stejné nebo snížené dávce nebo na základě závažnosti trvale přerušete podávání přípravku AUGTYRO [viz *Dávkování a způsob podávání (2.5)*].

5.6 Zlomeniny skeletu

Přípravek AUGTYRO může způsobit zlomeniny skeletu.

Mezi 351 dospělými pacienty, kteří dostávali přípravek AUGTYRO, se zlomeniny vyskytly u 2,3 %. Zlomeniny se týkaly žeber (0,6 %), chodidla (0,6 %), páteře (0,3 %), acetabula (0,3 %), hrudní kosti (0,3 %) a kotníků (0,3 %). Některé zlomeniny se vyskytly v místech onemocnění a předchozí radioterapie. Medián doby do zlomeniny byl 71 dní (rozmezí: 31 dní až 1,4 roku). U 0,3 % pacientů byla léčba přípravkem AUGTYRO přerušena.

Okamžitě vyhodnoťte pacienty se známkami nebo symptomy (např. bolest, změny pohyblivosti, deformace) zlomenin. Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích přípravku AUGTYRO na hojení známých zlomenin a na riziko budoucích zlomenin.

5.7 Embryo-fetální toxicita

Na základě údajů z literatury u lidí s vrozenými mutacemi, které vedou ke změnám v signalizaci tyrozinkinázového receptoru (TRK), poznatků ze studií na zvířatech a mechanismu účinku přípravku AUGTYRO může jeho podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu.

Perorální podávání repotrektinibu březím potkanům v období organogeneze vedlo k malformacím plodu při dávkách přibližně 0,3násobku doporučené dávky 160 mg dvakrát denně v závislosti na tělesném povrchu (BSA).

Upozorněte těhotné ženy na možné riziko pro plod. Doporučte ženám v reprodukčním věku, aby během léčby přípravkem AUGTYRO a po dobu 2 měsíců po poslední dávce používaly účinnou nehormonální antikoncepci, protože přípravek AUGTYRO může způsobit neúčinnost některých hormonálních antikoncepčních prostředků [viz *Lékové interakce (7.2)*]. Doporučte pacientům mužského pohlaví s partnerkami v reprodukčním věku, aby během léčby přípravkem AUGTYRO a po dobu 4 měsíců po podání poslední dávky používali účinnou antikoncepci [viz *Použití u specifických skupin populace (8.1, 8.3)*].

6 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Následující klinicky významné nežádoucí účinky jsou popsány na jiném místě:

- Nežádoucí účinky na centrální nervový systém [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)*]
- Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.2)*]
- Hepatotoxicita [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.3)*]
- Myalgie se zvýšením kreatinfosfokinázy [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.4)*]
- Hyperurikémie [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.5)*]
- Zlomeniny skeletu [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.6)*]
- Embryo-fetální toxicita [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.7)*]

6.1 Zkušenosti z klinických studií

Vzhledem k tomu, že klinické studie probíhají za velmi rozdílných podmínek, nelze výskyt nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích určitého léčiva přímo srovnávat s výskytem v klinických studiích jiného léčiva a nemusí odrážet výskyt pozorovaný v praxi.

Souhrnná bezpečnostní populace popsána v UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ odráží expozici přípravku AUGTYRO v monoterapii v dávce 160 mg perorálně jednou denně po

dobu 14 dnů, která byla poté zvýšena na 160 mg dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity u 351 pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC a jinými solidními nádory ve studii TRIDENT-1. Z 351 pacientů, kteří dostávali přípravek AUGTYRO, bylo 52 % exponováno 6 měsíců nebo déle a 26 % bylo exponováno déle než 1 rok. V této souhrnné bezpečnostní populaci byly nejčastějšími (> 20 %) nežádoucími účinky závratě (64 %), dysgeuzie (50 %), periferní neuropatie (47 %), zácpa (37 %), dušnost (30 %), ataxie (29 %), únava (29 %), kognitivní poruchy (23 %) a nevolnost (20 %). Nejčastějšími (≥ 2 %) laboratorními abnormalitami stupně 3 nebo 4 byly zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy (13 %), snížený počet lymfocytů (10 %), zvýšení urátů (10 %), snížený počet neutrofilů (8 %), snížení hemoglobinu (7 %), zvýšení kreatinofosfokinázy (5 %), snížení fosfátu (4,9 %), snížený počet leukocytů (3,8 %), zvýšení ALT (3,5 %), snížení sodíku (3,5 %), zvýšení AST (2,9 %), zvýšení hořčíku (2,9 %), zvýšení alkalické fosfatázy (2,6 %) a zvýšení glukózy (2 %).

TRIDENT-1

Bezpečnost přípravku AUGTYRO byla hodnocena u 264 pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC ve studii TRIDENT-1 [viz *Klinické studie (14.1)*]. Vhodní pacienti měli stav dle ECOG ≤ 1 . Ze zařazení do této studie byli vyloučeni pacienti s anamnézouILD, pneumonitidy související s léky, závažným, nekontrolovaným, aktivním kardiovaskulárním onemocněním nebo prodlouženým intervalem QTc. Pacienti dostávali přípravek AUGTYRO v dávce 160 mg perorálně jednou denně po dobu prvních 14 dnů, poté byla dávka zvýšena na 160 mg perorálně dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Mezi pacienty, kteří dostávali přípravek AUGTYRO, bylo 52 % exponováno nejméně 6 měsíců a 27 % bylo exponováno déle než 1 rok.

Průměrný věk pacientů, kteří dostávali přípravek AUGTYRO, byl 56 let (rozmezí: 27 až 93 let); 62 % žen; 43 % bělochů, 49 % Asiatů, 2,7 % černochů, 0,8 % původních obyvatel Havaje nebo jiných tichomořských ostrovů, 0,4 % amerických indiánů nebo původních obyvatel Aljašky, 3,4 % neuvedené rasy a 1,1 % neznámé rasy.

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 33 % pacientů, kteří dostávali přípravek AUGTYRO. Závažné nežádoucí účinky u ≥ 2 % pacientů zahrnovaly pneumonii (5,7 %), dušnost (3,8 %), pleurální výpotek (3,4 %) a hypoxii (3 %). Fatální nežádoucí účinky se vyskytly u 4,2 % pacientů, kteří dostávali přípravek AUGTYRO, včetně úmrtí, pneumonie, aspirace pneumonie, srdeční zástavy, náhlé srdeční smrti, srdečního selhání, náhlé smrti, hypoxie, dušnosti, respiračního selhání, třesu a diseminované intravaskulární koagulace.

Trvalé přerušení léčby přípravkem AUGTYRO bylo nutné u 8 % pacientů z důvodu nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky, které vedly k trvalému ukončení léčby přípravkem AUGTYRO u ≥ 1 % pacientů, byly dušnost, pneumonitida a svalová slabost.

K přerušení podávání přípravku AUGTYRO z důvodu nežádoucího účinku došlo u 48 % pacientů. Nežádoucí účinky, které si vyžádaly přerušení podávání u ≥ 5 % pacientů, zahrnovaly CNS toxicitu, dušnost a svalovou slabost.

Ke snížení dávky přípravku AUGTYRO z důvodu nežádoucího účinku došlo u 35 % pacientů. Mezi nežádoucí účinky, které vyžadovaly snížení dávky u ≥ 5 % pacientů, patřily závratě.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) byly závratě, dysgeuzie, periferní neuropatie, zácpa, dušnost, ataxie, únava, kognitivní poruchy a svalová slabost. Nejčastější (≥ 2 %) laboratorní abnormality stupně 3 nebo 4 byly snížený hemoglobin, snížený počet lymfocytů, snížený počet leukocytů, zvýšení alaninaminotransferázy, snížený počet neutrofilů, zvýšení gama-

glutamyltransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení urátů, zvýšení hořčíku a snížení fosfátu. Tabulka 3 shrnuje nežádoucí účinky ve studii TRIDENT-1.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky ($\geq 10\%$) u pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC, kteří dostávali přípravek AUGTYRO ve studii TRIDENT-1

Nežádoucí účinky ¹	AUGTYRO n = 264	
	Všechny stupně (%)	Stupeň 3 nebo 4 (%)
Poruchy nervového systému		
Závratě ^a	63	1,9
Dysgeuzie ^b	48	0
Periferní neuropatie ^c	47	1,9
Ataxie ^d	28	0,4
Kognitivní poruchy ^e	23	0,8
Bolesti hlavy ^f	19	0
Gastrointestinální poruchy		
Zácpa	36	0
Nevolnost	19	0,4
Průjem	13	0,4
Zvracení	10	0,8
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Dyspnoe ^g	30	7
Kašel ^h	14	0
Obecné poruchy		
Únava ⁱ	24	1,1
Edém ^j	12	0,8
Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně		
Svalová slabost	21	1,5
Myalgie ^k	12	0,4
Metabolismus a výživa		
Zvýšená hmotnost	14	1,9
Poruchy očí		
Poruchy vidění ^l	11	0

¹ Na základě NCI CTCAE v4.03

^a Zahrnuje pojmy závrat', vertigo, posturální závrat', námahová závrat', polohová závrat'

- b Zahrnuje pojmy dysgeuzie, ageuzie, anosmie, hypogeuzie
- c Zahrnuje pojmy neuralgie, periferní neuropatie, periferní senzorická neuropatie, dysestezie, periferní motorická neuropatie, polyneuropatie, parestezie, hypoestezie, hyperestezie
- d Zahrnuje pojmy ataxie, porucha chůze, porucha rovnováhy, mozečková ataxie
- e Zahrnuje pojmy porucha paměti, porucha pozornosti, kognitivní porucha, stav zmatenosti, amnézie, porucha pozornosti s hyperaktivitou, delirium, změněný stav vědomí, afázie, bludy, snížená úroveň vědomí, halucinace, změny duševního stavu, neurologická dekompenzace
- f Zahrnuje pojmy bolest hlavy, migréna, tenzní bolest hlavy
- g Zahrnuje pojmy dušnost a námahová dušnost
- h Zahrnuje pojmy produktivní kašel, kašel a syndrom kašle horních cest dýchacích
- i Zahrnuje pojmy únava a astenie
- j Zahrnuje pojmy generalizovaný edém, periorbitální edém, lokalizovaný edém, edém obličeje, periferní edém, edém, oční edém, skrotální edém
- k Zahrnuje pojmy myalgie, myozitida, muskuloskeletální diskomfort, muskuloskeletální bolest
- ^l Zahrnuje pojmy rozmazané vidění, suché oko, porucha vidění, vada zorného pole, šedý zákal, zánět spojivek, bolest očí, světloplachost, fotosenzitivní reakce, snížená zraková ostrost, sklivcové zákaly, blefarospasmus, barvoslepost, diplopie, hematom oka, otok oka, porucha víček, poranění víček, svědění víček, glaukom, noční slepota, oční herpes zoster

Klinicky relevantní nežádoucí účinky u <10 % pacientů užívajících přípravek AUGTYRO byly pyrexie (8 %) a pád (2,7 %).

Tabulka 4 shrnuje laboratorní abnormality.

Tabulka 4: Vybrané laboratorní abnormality (≥ 20 %), které se zhoršily oproti výchozímu stavu u pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC, kteří dostávali přípravek AUGTYRO ve studii TRIDENT-1

Laboratorní abnormalita ¹	AUGTYRO ² n = 264	
	Všechny stupně (%)	Stupeň 3 nebo 4 (%)
Hematologie		
Snížený hemoglobin	73	5
Snížený počet lymfocytů	43	10
Snížení počtu leukocytů	36	4,7
Snížený počet neutrofilů	34	8
Zvýšené hodnoty aPTT	25	0,4
Zvýšený INR	20	0
Chemie		
Zvýšená kreatinfosfokináza	57	6
Zvýšená hladina GGT	48	12
Zvýšená hladina AST	40	1,9
Zvýšená hladina ALT	34	3,1

Zvýšené množství sodíku	29	0,4
Zvýšená alkalická fosfatáza	26	2.3
Zvýšená hladina glukózy	23	1,5
Zvýšená hladina urátů	21	11
Snížená hladina glukózy	21	0,4

Zkratky: AST: Aspartátaminotransferáza; ALT: Alaninaminotransferáza (ALT); GGT: Gama-glutamyltransferáza; aPTT: Aktivovaný parciální tromboplastinový čas; INR: Mezinárodní normalizovaný poměr

¹ Na základě NCI CTCAE v4.03

² Jmenovatel použitý pro výpočet míry se pohyboval od 163 do 261 na základě počtu pacientů s výchozí hodnotou a alespoň jednou hodnotou po léčbě.

7 LÉKOVÉ INTERAKCE

7.1 Účinky jiných léčiv na přípravek AUGTYRO

Silné a středně silné inhibitory CYP3A

Vyhňte se současnému užívání se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A. Současné užívání přípravku AUGTYRO se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A může zvýšit expozici repotrektinibu, což může zvýšit výskyt a závažnost nežádoucích účinků přípravku AUGTYRO. Před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO přerušte podávání inhibitorů CYP3A na dobu 3 až 5 poločasů eliminace inhibitoru CYP3A [viz *Klinická farmakologie (12.3)*].

Inhibitory P-gp

Vyhňte se současnému užívání s inhibitory P-gp. Současné užívání přípravku AUGTYRO s inhibitory P-gp může zvýšit expozici repotrektinibu, což může zvýšit výskyt a závažnost nežádoucích účinků přípravku AUGTYRO [viz *Klinická farmakologie (12.3)*].

Silné a středně silné induktory CYP3A

Vyhňte se současnému užívání se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A. Současné užívání přípravku AUGTYRO se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A může snížit plazmatické koncentrace repotrektinibu, což může snížit účinnost přípravku AUGTYRO [viz *Klinická farmakologie (12.3)*].

7.2 Účinky přípravku AUGTYRO na jiná léčiva

Některé substráty CYP3A4

Vyhňte se souběžnému užívání, pokud není v předepsaných informacích pro substráty CYP3A doporučeno jinak, kde minimální změny koncentrace mohou způsobit snížení účinnosti. Pokud je souběžné užívání nevyhnutelné, zvýšte dávku substrátu CYP3A4 v souladu se schváleným informacemi o přípravku.

Repotrektinib je induktor CYP3A4. Současné užívání repotrektinibu snižuje koncentraci substrátů CYP3A4 [viz *Klinická farmakologie (12.3)*], což může snížit účinnost těchto substrátů.

Antikoncepce

Repotrektinib je induktorem CYP3A4, což může snížit expozici progestinu nebo estrogenu v míře, která by mohla snížit účinnost hormonální antikoncepce.

Vyhňte se současnému užívání přípravku AUGTYRO s hormonální antikoncepcí [viz *Použití u specifických skupin populace (8.1, 8.3)*]. Doporučte ženám používat účinnou nehormonální antikoncepci.

8 POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH SKUPIN POPULACE

8.1 Těhotenství

Shrnutí rizik

Na základě údajů z literatury u lidí s vrozenými mutacemi vedoucími ke změnám v signalizaci TRK, výsledků studií na zvířatech a mechanismu účinku přípravku [viz *Klinická farmakologie (12.1)*] může přípravek AUGTYRO při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku AUGTYRO u těhotných žen. Perorální podávání repotrektinibu březím potkanům v období organogeneze vedlo k malformacím plodu v dávkách přibližně 0,3násobku doporučené dávky 160 mg dvakrát denně na základě BSA (viz *Údaje*). Upozorněte těhotné ženy na možné riziko pro plod.

Odhadované riziko závažných vrozených vad a potratů u klinicky rozpoznaných těhotenství v běžné populaci USA je 2 až 4 % a 15 až 20 %.

Údaje

Údaje o lidech

Publikované zprávy o jedincích s vrozenými mutacemi v proteinech dráhy TRK naznačují, že snížení signalizace zprostředkované TRK souvisí s obezitou, opožděným vývojem, kognitivními poruchami, necitlivostí na bolest a anhidrózou.

Údaje o zvířatech

Ve studii embryo-fetálního vývoje vedlo perorální podávání repotrektinibu jednou denně březím potkanům v období organogeneze od 6. do 17. dne březosti k účinkům na matku v podobě zvýšené tělesné hmotnosti a kožních oděrek/ulcerací při dávkách ≥ 6 mg/kg, malformací plodu v podobě malrotovaných zadních končetin a nižší tělesné hmotnosti plodu při dávkách ≥ 12 mg/kg [přibližně 0,3násobek doporučené dávky 160 mg dvakrát denně na základě BSA]. Nebyla pozorována embryoletalita.

8.2 Laktace

Shrnutí rizik

Nejsou k dispozici žádné údaje o přítomnosti přípravku AUGTYRO v lidském mléce ani o jeho účincích na kojené dítě nebo na tvorbu mléka. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků přípravku AUGTYRO u kojených dětí doporučte kojícím ženám, aby během léčby přípravkem AUGTYRO a po dobu 10 dnů po poslední dávce přerušily kojení.

8.3 Ženy a muži v reprodukčním věku

Přípravek AUGTYRO může při podání těhotné ženě způsobit poškození plodu [viz *Použití u specifických skupin populace (8.1)*].

Testování těhotenství

Před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO ověřte stav těhotenství u žen ve fertilním věku [viz *Použití u specifických skupin populace(8.1)*].

Antikoncepce

Přípravek AUGTYRO může při podání těhotné ženě způsobit embryo-fetální poškození [viz *bod Použití u specifických skupin populace (8.1)*].

Ženy

Doporučte ženám ve fertilním věku, aby během léčby přípravkem AUGTYRO a 2 měsíce po poslední dávce používaly účinnou nehormonální antikoncepci. Přípravek AUGTYRO může způsobit neúčinnost některých hormonálních antikoncepčních přípravků [viz *Lékové interakce (7.2)*].

Muži

Na základě zjištění genotoxicity doporučte pacientům mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku, aby během léčby přípravkem AUGTYRO a po dobu 4 měsíců po podání poslední dávky používali účinnou antikoncepci [viz *Neklinická toxikologie (13.1)*].

8.4 Použití v pediatrii

Bezpečnost a účinnost přípravku AUGTYRO u dětských pacientů s *ROS1-pozitivním* NSCLC nebyla stanovena.

Údaje o mláďatech zvířat

Denní perorální podávání repotrektinibu mláďatům potkanů po dobu 8 týdnů počínaje 12. postnatálním dnem (což přibližně odpovídá věku lidského novorozence) vedlo k podobným toxickým účinkům, jaké byly pozorovány u dospělých potkanů, ačkoli u mláďat došlo ke snížení přírůstku tělesné hmotnosti při dávkách ≥ 1 mg/kg (přibližně $\geq 0,04$ násobek expozice u člověka na základě AUC při doporučené klinické dávce 160 mg dvakrát denně) a snížení délky stehenní kosti při dávce 3 mg/kg (přibližně 0,1násobek expozice u člověka na základě AUC při doporučené klinické dávce 160 mg dvakrát denně). Snížený přírůstek tělesné hmotnosti a zkrácení délky stehenní kosti přetrvávaly i po 4 týdnech rekonvalescence.

8.5 Použití v geriatrii

Z 351 pacientů, kteří dostali přípravek AUGTYRO, bylo 21 % ve věku 65 až 75 let a 7 % ve věku 75 let a více. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti mezi pacienty mladšími 65 let a pacienty staršími 65 let.

8.6 Porucha funkce ledvin

Doporučené dávkování přípravku AUGTYRO nebylo stanoveno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo selháním ledvin (eGFR-MDRD <30 ml/min) a u pacientů na dialýze [viz *Klinická farmakologie (12.3)*].

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR-MDRD 30 až 90 ml/min) se nedoporučuje žádná úprava dávkování.

8.7 Porucha funkce jater

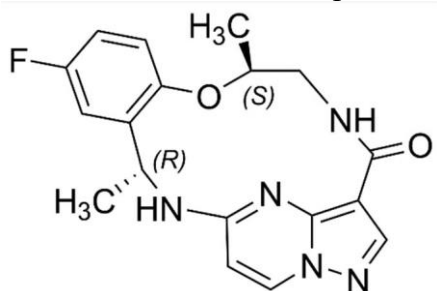
Doporučené dávkování přípravku AUGTYRO nebylo stanoveno u pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin $> 1,5$ až 3násobek horní hranice normy [ULN] s jakýmkoli AST) nebo těžkou

(celkový bilirubin > 3násobek ULN s jakýmkoli AST) poruchou funkce jater [viz 12.3 Klinická farmakologie].

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až 1,5násobek ULN nebo AST > ULN) se nedoporučuje žádná úprava dávkování.

11 POPIS

Repotrektinib je inhibitor kináz. Molekulový vzorec repotrektinibu je $C_{18}H_{18}FN_5O_2$ a molekulová hmotnost je 355,37 daltonů. Chemický název je (3R,11S)-6-fluoro-3,11-dimetyl-10-oxa-2,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[13.5.2.^{04,9}..0^{18,22}]docosa-1(21),4,6,8,15(22),16,19-heptaen-14-on. Chemická struktura repotrektinibu je následující:



Repotrektinib je bílý až téměř bílý prášek.

Tobolky přípravku AUGTYRO (repotrektinib) pro perorální podání se dodávají jako potišťené tvrdé tobolky obsahující 40 mg repotrektinibu. Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát, kroskarmelosa sodná sůl a koloidní oxid křemičitý.

Bílý neprůhledný obal tobolky obsahuje želatinu a oxid titaničitý. Tiskařská barva obsahuje šelak a modrý pigment hliníkového laku FD & C č. 2.

12 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

12.1 Mechanismus účinku

Repotrektinib je inhibitor protoonkogenní tyrosin-proteinkinázy ROS1 (ROS1) a tropomyozinových receptorových tyrozin kináz (TRK) TRKA, TRKB a TRKC.

Fúzní proteiny, které obsahují domény ROS1, mohou vést k nádorovému potenciálu prostřednictvím hyperaktivace následných signálních drah, což vede k neomezené buněčné proliferaci. Repotrektinib vykazoval protinádorovou aktivitu u kultivovaných buněk exprimujících fúze a mutace ROS1 včetně *SDC4-ROS1*, *SDC4-ROS1*^{G2032R}, *CD74-ROS1*, *CD74-ROS1*^{G2032R}, *CD74ROS1*^{D2033N} a *CD74-ROS1*^{L2026M}.

12.2 Farmakodynamika

Vztah mezi expozicí a odpovědí na repotrektinib a časový průběh farmakodynamických odpovědí nejsou plně charakterizovány.

Srdeční elektrofyziologie

Přípravek AUGTYRO nezpůsobuje průměrné prodloužení intervalu QTc > 20 milisekund (ms) při dávce 160 mg jednou denně a následně 160 mg dvakrát denně, což je schválené doporučené dávkování.

12.3 Farmakokinetika

Geometrický průměr (CV %) maximální koncentrace repotrektinibu v ustáleném stavu ($C_{\max,ss}$) je 713 (32,5 %) ng/ml a plocha pod křivkou časové koncentrace ($AUC_{0-24h,ss}$) je 7 210 (40,1 %) ng x h/ml po schválení doporučeného dávkování dvakrát denně u pacientů s rakovinou.

C_{\max} repotrektinibu a AUC_{0-inf} se zvyšují přibližně úměrně dávce (ale méně než lineárně s odhadovanými sklony 0,78 a 0,70) v rozmezí jednotlivých dávek 40 mg až 240 mg (0,25 až 1,5násobek schváleného doporučeného dávkování). Ustálený stav pro farmakokinetiku byl závislý na čase s autoindukcí CYP3A4. Ustáleného stavu je dosaženo do 14 dnů po podání 160 mg denně.

Absorpce

Geometrický průměr (CV %) absolutní biologické dostupnosti repotrektinibu je 45,7 % (19,6 %). Maximální koncentrace repotrektinibu se objevila přibližně 2 až 3 hodiny po podání jednorázové perorální dávky 40 mg až 240 mg (0,25 až 1,5násobek schválené doporučené dávky) nalačno.

Vliv potravin

U pacientů s nádorovým onemocněním nebyly po podání jídla s vysokým obsahem tuku (přibližně 800-1 000 kalorií, 50 % tuku) pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice repotrektinibu.

Distribuce

Geometrický průměr (CV %) zdánlivého distribučního objemu (V_z/F) byl 432 l (55,9 %) u pacientů s rakovinou po podání jedné perorální dávky 160 mg přípravku AUGTYRO.

Vazba přípravku AUGTYRO na plazmatické bílkoviny byla *in vitro* 95,4 %. Poměr krve a plazmy byl *in vitro* 0,56.

Eliminace

Eliminace repotrektinibu je závislá na čase v důsledku autoindukce CYP3A4.

Střední terminální eliminační poločas repotrektinibu je u pacientů s rakovinou po podání jedné dávky přibližně 50,6 hod. Terminální eliminační poločas repotrektinibu v ustáleném stavu je u pacientů s nádorovým onemocněním přibližně 35,4 hod.

Geometrický průměr (CV %) zdánlivé perorální clearance (CL/F) byl 15,9 l/h (45,5 %) u pacientů s rakovinou po podání jedné perorální dávky 160 mg přípravku AUGTYRO.

Metabolismus

Repotrektinib je primárně metabolizován CYP3A4 a následně sekundárně glukuronidací.

Vylučování

Po jednorázové perorální dávce 160 mg radioaktivně značeného repotrektinibu bylo 4,84 % (0,56 % v nezměněné formě) získáno v moči a 88,8 % (50,6 % v nezměněné formě) ve stolici.

Specifické populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice repotrektinibu v závislosti na věku (18 až 84 let), pohlaví, rase/etnické příslušnosti (běloši 54 %, Asiaté 38 %, černoši 7 %), mírné až středně těžké poruše funkce ledvin (eGFR 30 až < 90 ml/min) nebo mírné poruše funkce jater (celkový bilirubin > 1 až 1,5násobek ULN nebo AST > ULN). Vliv středně

těžké (celkový bilirubin > 1,5 až 3násobek ULN s jakýmkoli AST) nebo těžké (celkový bilirubin > 3 x ULN s jakýmkoli AST) poruchy funkce jater, těžké poruchy funkce ledvin, selhání ledvin (eGFR < 30 ml/min) nebo dialýzy na farmakokinetiku repotrektinibu není znám nebo není plně charakterizován.

Studie lékových interakcí

Klinické studie

Silné inhibitory CYP3A a P-gp: AUC_{0-inf} repotrektinibu se zvýšila 5,9krát a C_{max} 1,7krát po současném užití s itrakonazolem (silný inhibitor CYP3A a P-gp).

Silné induktory CYP3A a P-gp: AUC_{0-inf} repotrektinibu se po současném užití s rifampinem (silný induktor CYP3A a P-gp) snížila o 92 % a C_{max} o 79 %.

Substráty CYP3A: Midazolam (AUC_{0-inf} substrátu CYP3A se snížila o 69 % a C_{max} o 48 % po současném užití u pacientů, kterým bylo předtím podáváno 160 mg repotrektinibu jednou denně po dobu 14 dnů a následně 160 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů.

Studie in vitro

Enzymy CYP: Repotrektinib indukuje CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 a inhibuje CYP3A4/5 (GIT). Repotrektinib neindukuje CYP1A2.

Další metabolické dráhy: Repotrektinib inhibuje UGT1A1.

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

13 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE

13.1 Karcinogeneze, mutageneze, poškození plodnosti

Studie karcinogenity s repotrektinibem nebyly provedeny.

Repotrektinib byl genotoxický v testu *in vitro* na lidských lymfoblastoidních buňkách TK6 a v mikronukleovém testu *in vivo* na kostní dřeni potkanů prostřednictvím aneugenického mechanismu účinku. Repotrektinib nebyl *in vitro* mutagenní v bakteriálním reverzním mutačním testu (Amesův test).

S repotrektinibem nebyly provedeny studie zaměřené na plodnost. V obecných toxikologických studiích opakovaných dávek trvajících až 3 měsíce na potkanech a opicích nebyly pozorovány žádné účinky na samčí a samičí reprodukční orgány při žádné z testovaných úrovní dávek, což odpovídá expozici až přibližně trojnásobku expozice člověka při dávce 160 mg dvakrát denně na základě AUC.

14 KLINICKÉ STUDIE

14.1 ROS1-pozitivní lokálně pokročilý nebo metastazující NSCLC

Účinnost přípravku AUGTYRO byla hodnocena v multicentrické, jednoramenné, otevřené, vícekohortové klinické studii TRIDENT-1 (NCT03093116). Vhodní pacienti museli mít ROS1-pozitivní lokálně pokročilý nebo metastazující NSCLC, výkonnostní stav ECOG ≤ 1, měřitelné onemocnění podle RECIST v 1.1 a ≥ 8 měsíců od první dávky. U všech pacientů bylo na začátku

studie hodnoceno postižení CNS a pacienti se symptomatickými mozgovými metastázami byli ze studie vyloučeni. Pacienti dostávali 160 mg přípravku AUGTYRO perorálně jednou denně po dobu 14 dnů, poté se dávka zvyšovala na 160 mg dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Hodnocení nádoru se provádělo nejméně každých 8 týdnů. Identifikace fúzí genu *ROS1* v nádorových vzorcích byla prospektivně stanovena v místních laboratořích pomocí technologie sekvenování nové generace (NGS), polymerázové řetězové reakce (PCR) nebo fluorescenční in situ hybridizace (FISH). U všech *ROS1*-pozitivních pacientů pomocí lokálního vyšetření FISH bylo nutné centrální laboratorní potvrzení fúze *ROS1* pomocí analyticky validovaného testu NGS. Fúze *ROS1* byly identifikovány pomocí NGS u 51 %, FISH u 26 % a PCR u 23 %. Hlavními cílovými ukazateli účinnosti byly celková míra odpovědi (ORR) a doba trvání léčebné odpovědi (DOR) podle RECIST v1.1, jak je hodnoceno zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR). Intrakraniální odpověď podle modifikovaného RECIST v1.1 byla hodnocena pomocí BICR. Hodnocení nádoru pomocí zobrazovacích metod se provádělo každých 8 týdnů. Soubory účinné léčby zahrnovaly 71 pacientů, kteří byli nově léčeni ROS1 TKI a kterým byla podána maximálně jedna předchozí linie chemoterapie na bázi platiny a/nebo imunoterapie, a 56 pacientů, kterým byla podána jedna předchozí linie ROS1 TKI bez předchozí chemoterapie na bázi platiny nebo imunoterapie.

U 71 pacientů, kteří byli nově léčeni ROS1 TKI, byl medián věku 57 let (rozmezí: 28 až 80 let); ženy (60,6 %); Asiaté (67,6 %), běloši (25,4 %), Hispánci nebo Latinoameričané (4,2 %), černoši nebo Afroameričané (1,4 %); nekuřáci (63,4 %); a výkonnostní stav ECOG 1 na začátku léčby (66,2 %). Na začátku léčby mělo 94,4 % pacientů metastazující onemocnění, 25,4 % pacientů mělo metastázy v CNS podle BICR, 97,2 % mělo adenokarcinom a 28,2 % pacientů mělo předchozí chemoterapii sestávající z chemoterapie na bázi platiny a/nebo imunoterapie pro lokálně pokročilé nebo metastazující onemocnění.

Mezi 56 pacienty, kteří obdrželi 1 předchozí ROS1 TKI (včetně krizotinibu [82 %] a entrektinibu [16 %]) bez předchozí chemoterapie na bázi platiny nebo imunoterapie, byl medián věku 57 let (rozmezí: 33–78); ženy (67,9 %); Asiaté (48,2 %), běloši (44,6 %), černoši nebo Afroameričané a Hispánci nebo Latinoameričané (po 1,8 %); nekuřáci (64,3 %); a výkonnostní stav ECOG 1 na začátku léčby (67,9 %). Na počátku mělo 98,2 % pacientů metastazující onemocnění, 42,9 % pacientů mělo metastázy v CNS podle BICR a 94,6 % mělo adenokarcinom.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti u pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC ve studii TRIDENT-1

Parametry účinnosti	Nově léčení pacienti s inhibítorem ROS1 (n = 71)	Pacienti předléčení inhibítorem ROS1 (n = 56)
Potvrzená celková míra odezvy, % (95 % CI)	79 % (68, 88)	38 % (25, 52)
Úplná odezva	6 %	5 %
Částečná odezva	73 %	32 %
Doba trvání léčebné odpovědi (DOR) ^a		
Medián v měsících (95% CI) ^b	34,1 (25,6; nelze hodnotit)	14,8 (7,6; nelze hodnotit)

Rozsah (měsíce)	1,4+, 42,4+	3,6; 22,9+
% DOR \geq 12 měsíců ^c	70	48

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; NE = nelze hodnotit; „+“ označuje probíhající odezvu^a
výsledky DOR vycházejí z aktualizovaných údajů k 19. prosinci 2022.

^b Mediány DOR (95 % CI) jsou založeny na Kaplanových-Meierových odhadech.

^c Analýza mezníků DOR je založena na pozorovaném DOR.

Mezi nově léčenými pacienty s TKI mělo 8 pacientů na počátku léčby měřitelné metastázy v CNS, jak bylo hodnoceno pomocí BICR; u 7 z těchto 8 pacientů byla pozorována odpověď na intrakraniální léze. Mezi pacienty předléčenými TKI bez předchozí chemoterapie na bázi platiny mělo 12 pacientů na počátku léčby měřitelné metastázy v CNS podle hodnocení BICR; u 5 z těchto 12 pacientů byly pozorovány odpovědi v intrakraniálních lézích.

Z 56 pacientů léčených inhibitory ROS1 mělo 8 pacientů po léčbě TKI rezistentní mutace. Odezvy byly pozorovány u 6 z těchto 8 pacientů; mezi pacienty, kteří na léčbu reagovali, byli pacienti s mutací solvent-front (G2032R), gatekeeper (L2026M) a dalšími mutacemi (S1986F/Y).

16 ZPŮSOB DODÁVÁNÍ / UCHOVÁVÁNÍ A ZACHÁZENÍ

Přípravek AUGTYRO (reprotrektinib) 40 mg, velikost 0, bílý neprůhledný obal, bílé neprůhledné tělo, tvrdé tobolky, naplněné bílým až téměř bílým práškem, který se může jevit jako zátka, s potiskem "REP 40" v modrém textu na víčku, se dodávají následujícím způsobem:

- Lahvičky po 60 tobolkách (NDC 0003-4040-60)
- Lahvičky po 120 tobolkách (NDC 0003-4040-12)

Uchovávejte při teplotě 20 °C až 25 °C (68 °F až 77 °F); povoleny jsou odchylky v rozmezí 15 °C až 30 °C (59 °F až 86 °F) [viz *USP Controlled Room Temperature*].

17 INFORMACE K PORADENSTVÍ PRO PACIENTY

Doporučte pacientům, aby si přečetli příbalovou informaci schválenou FDA (Informace pro pacienty).

Účinky na centrální nervový systém (CNS)

- Doporučte pacientům, aby informovali svého lékaře, pokud se u nich objeví nové nebo zhoršující se příznaky CNS. Poučte pacienty, aby neřídili a neobsluhovali nebezpečné stroje, pokud se u nich vyskytnou nežádoucí účinky na CNS [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)*].

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida

- Doporučte pacientům, aby informovali svého lékaře, pokud se u nich objeví nové nebo zhoršující se plicní příznaky svědčící pro ILD/pneumonitidu [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.2)*].

Hepatotoxicita

- Upozorněte pacienty o nutnosti laboratorních testů ke sledování jaterních funkcí a na nutnost okamžitě hlásit příznaky hepatotoxicity [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.3)*].

Myalgie se zvýšením kreatinfosfokinázy

- Doporučte pacientům, aby v případě bolesti svalů informovali svého lékaře [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.4)*].

Hyperurikémie

- Doporučte pacientům, aby informovali svého lékaře zdravotní péče, pokud se u nich objeví známky nebo příznaky spojené s hyperurikémií [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.5)*].

Zlomeniny skeletu

- Informujte pacienty, že u pacientů užívajících přípravek AUGTYRO došlo ke zlomeninám kostí, a doporučte jim, aby příznaky hlásili svému lékaři [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.6)*].

Embryo-fetální toxicita

- Upozorněte těhotné ženy a ženy s reprodukčním věkem na potenciální riziko pro plod. Doporučte ženám, aby informovaly svého lékaře o známém nebo předpokládaném těhotenství [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.7)*, *Použití u specifických skupin populace (8.1, 8.3)*].
- Doporučte ženám v reprodukčním věku, aby během léčby přípravkem AUGTYRO a po dobu 2 měsíců po poslední dávce používaly účinnou nehormonální antikoncepci, protože přípravek AUGTYRO může způsobit neúčinnost některých hormonálních kontraceptiv [viz *Lékové interakce (7.2)*].
- Doporučte pacientům mužského pohlaví s partnerkami v reprodukčním věku, aby během léčby přípravkem AUGTYRO a po dobu 4 měsíců po podání poslední dávky používali účinnou antikoncepci [viz *Použití u specifických skupin populace (8.1, 8.3)*].

Laktace

- Doporučte ženám, aby během léčby přípravkem AUGTYRO a po dobu 10 dnů po podání poslední dávky nekojily [viz *Použití u specifických skupin populace (8.2)*].

Lékové interakce

- Doporučte pacientům, aby informovali své lékaře o všech souběžně užívaných lécích, včetně léků na předpis, volně prodejných léků, vitamínů a rostlinných přípravků [viz *Lékové interakce (7)*].
- Doporučte pacientům, aby se během užívání přípravku AUGTYRO vyhýbali grapefruitům nebo grapefruitové šťávě [viz *Lékové interakce (7)*].
- Upozorněte pacientky, že hormonální antikoncepce může být při užívání přípravku AUGTYRO neúčinná [viz *Lékové interakce (7)*].

Způsob podávání

- Doporučte pacientům, aby tablety přípravku AUGTYRO polykali celé s jídlem nebo bez jídla [viz *Dávkování a způsob podávání (2.6), Farmakokinetika (12.3)*].
- Poučte pacienty, že pokud vynechají dávku nebo zvrací kdykoli po užití dávky přípravku AUGTYRO, nemají ji „doplňovat“, ale mají užít další dávku přípravku AUGTYRO v nejbližším plánovaném termínu [viz *Dávkování a způsob podávání (2.6)*].

Další informace najdete na adrese www.AUGTYRO.com nebo na telefonním čísle 1-877-284-8976.

Distribuce:

Bristol-Myers Squibb
Princeton, NJ 08543 USA
U.S. Licenční číslo 1713

AUGTYROTM je obchodní značka společnosti Turning Point Therapeutics, Inc., patřící společnosti Bristol Myers Squibb.

INFORMACE PRO PACIENTA
AUGTYRO™ [Aug-TYE-ro]
(repotrektinib)
tobolky

Jaké jsou nejdůležitější informace, které bych měl/a vědět o přípravku AUGTYRO?

Přípravek AUGTYRO může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně:

- **Účinky na centrální nervový systém (CNS).** Informujte ihned svého lékaře , pokud se u Vás během léčby přípravkem AUGTYRO objeví nové nebo zhoršující se příznaky účinků na CNS, včetně:
 - závratě
 - točení hlavy (vertigo)
 - změny nálad, jako je úzkost, podrážděnost a deprese
 - problémy s rovnováhou nebo koordinací
 - problémy s myšlením, jako je zapomnětlivost nebo zmatenost
 - vidění nebo slyšení věcí, které nejsou skutečné (halucinace)
 - problémy se soustředěním, pozorností, pamětí a spánkem
- **Plicní problémy (pneumonitida).** Informujte svého lékaře , pokud se u Vás objeví nové nebo zhoršující se příznaky plicních potíží, včetně suchého kašle (bez hleny), produktivního kašle (s hlenem), sípání nebo potíží s dýcháním.
- **Potíže s játry.** Před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO a v jejím průběhu Vám ošetřující lékař provede krevní testy ke kontrole funkce jater. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky problémů s játry, včetně:
 - Vaše kůže nebo bělmo očí zežloutne
 - tmavá nebo „čajově“ zbarvená moč
 - světlá stolice (pohyb střev)
 - ztráta chuti k jídlu
 - pocit na zvracení nebo zvracení
 - bolest na pravé horní straně břicha
- **Svalové potíže.** Před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO, nejméně každé 2 týdny po dobu prvního měsíce a podle potřeby v průběhu léčby Vám ošetřující lékař provede krevní testy. Pokud se u Vás objeví nové nebo zhoršující se příznaky svalových problémů, včetně nevysvětlitelné bolesti svalů nebo bolesti svalů, která nemizí, citlivosti nebo slabosti, ihned o tom informujte svého lékaře.
- **Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi (hyperurikémie).** Přípravek AUGTYRO může způsobit nadbytek kyseliny močové ve Vaší krvi. Před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO a v jejím průběhu bude Vaš lékař provádět testy, aby zkontroloval hladinu kyseliny močové ve Vaší krvi. Pokud máte vysokou hladinu kyseliny močové v krvi, může Vám ošetřující lékař předepsat léky. Informujte svého lékaře , pokud se u Vás objeví příznaky zvýšené hladiny kyseliny močové, včetně:
 - zarudlé, horké, citlivé nebo oteklé klouby, zejména na palci u nohy
 - bolest v oblasti břicha nebo boků
 - snížení množství moči nebo zástava močení
 - pocit na zvracení nebo zvracení
 - růžová nebo hnědá moč nebo krev v moči
- **Zlomeniny kostí.** Přípravek AUGTYRO může zvýšit riziko zlomenin kostí. Ke zlomeninám kostí může dojít při pádu nebo jiném úrazu nebo nezávisle na něm. Pokud se u Vás objeví bolest, změny v pohyblivosti nebo kostní abnormality, informujte o tom svého lékaře.

Viz **Další informace o nežádoucích účincích naleznete v části „Jaké jsou možné nežádoucí účinky přípravku AUGTYRO?“.**

Co je AUGTYRO?

AUGTYRO je léčivý přípravek na lékařský předpis, který se používá k léčbě dospělých s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), který se rozšířil v hrudníku nebo do jiných částí těla a je způsoben abnormálním genem *ROS1*.

Není známo, zda je přípravek AUGTYRO bezpečný a účinný u dětí.

Před užitím přípravku AUGTYRO informujte svého lékaře o všech svých zdravotních potížích, včetně toho, zda:

- máte problémy s nervovým systémem (neurologické problémy).
- máte jiné problémy s plícemi nebo dýcháním než rakovinu plic.
- máte problémy s játry.
- jste těhotná nebo plánujete otěhotnět. Přípravek AUGTYRO může poškodit Vaše nenarozené dítě. Pokud během léčby přípravkem AUGTYRO otěhotníte nebo si myslíte, že byste mohla otěhotnět, ihned o tom informujte svého lékaře.

Ženy, které mohou otěhotnět:

- Váš lékař by měl před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO provést těhotenský test.
- Během léčby a 2 měsíce po poslední dávce přípravku AUGTYRO byste měla používat účinnou nehormonální antikoncepci.
- Antikoncepční metody, které obsahují hormony (např. antikoncepční pilulky, injekce nebo transdermální náplasti), nemusí během léčby přípravkem AUGTYRO fungovat správně.
- Poradte se svým lékařem o metodách antikoncepce, které by pro Vás mohly být vhodné.

Muži s partnerkami, které mohou otěhotnět:

- Během léčby a 4 měsíce po poslední dávce přípravku AUGTYRO byste měli používat účinnou nehormonální antikoncepci.
- kojíte nebo plánujete kojit. Není známo, zda přípravek AUGTYRO přechází do mateřského mléka. Během léčby a 10 dní po podání poslední dávky přípravku AUGTYRO nekojte. Poradte se svým lékařem o nejlepší způsobu krmení dítěte v tomto období.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, včetně léků na předpis a volně prodejných léků, vitamínů nebo bylinných doplňků.

Jak mám přípravek AUGTYRO užívat?

- Přípravek AUGTYRO užívejte přesně podle pokynů svého lékaře. Neměňte dávku ani nepřestávejte užívat přípravek AUGTYRO, pokud Vám to neřekne Váš lékař.
- Váš lékař může změnit dávkování, dočasně přerušit nebo trvale ukončit léčbu přípravkem AUGTYRO, pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky.
- Přípravek AUGTYRO užívejte pravidelně každý den přibližně ve stejnou dobu s jídlem nebo bez jídla.
- Tobolky přípravku AUGTYRO polykejte celé a zapijte je vodou. Tobolku neotvírejte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte. Neužívejte tobolku, pokud je zlomená, prasklá nebo poškozená.
- Pokud vynecháte dávku nebo zvracíte kdykoli po užití dávky přípravku AUGTYRO, neužívejte další dávku. Dávku jednoduše vynechejte a další dávku si vezměte v pravidelném čase. Neužívejte 2 dávky současně, abyste nahradili vynechanou nebo vyzvracenou dávku.

Čeho bych se měl/a při užívání přípravku AUGTYRO vyvarovat?

- Během léčby přípravkem AUGTYRO byste neměli pít grapefruitovou šťávu ani jíst grapefruity. Mohlo by to zvýšit množství přípravku AUGTYRO ve Vaší krvi na škodlivou úroveň.
- Neřídte a neobsluhujte stroje, dokud nebudete vědět, jak na Vás přípravek AUGTYRO působí. Pokud pocítíte závratě, rozmazané vidění, ztrátu paměti, změny duševního stavu, zmatenost, halucinace nebo máte problémy s rovnováhou či koordinací nebo problémy se soustředěním a pozorností, neřídte a ani neobsluhujte stroje, dokud Vaše příznaky neodezní.

Jaké jsou možné nežádoucí účinky přípravku AUGTYRO?

Přípravek AUGTYRO může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně:

- Viz „**Jaké jsou nejdůležitější informace, které bych měl/a vědět o přípravku AUGTYRO?**“

Mezi nejčastější nežádoucí účinky přípravku AUGTYRO patří:

- | | |
|---|--|
| • závrať | • dušnost |
| • změna chuťového vjemu | • problémy s myšlením, jako je zapomnětlivost nebo zmatenost, problémy s pamětí a halucinace |
| • pocit necitlivosti nebo brnění v horních nebo dolních končetinách | • únava |
| • zácpa | • pocit na zvracení |
| • problémy s rovnováhou, koordinací a chůzí | |

Zde nejsou uvedeny všechny možné nežádoucí účinky přípravku AUGTYRO. Požádejte svého lékaře o radu ohledně nežádoucích účinků.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této informaci pro pacienta. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Jak mám přípravek AUGTYRO uchovávat?

- Přípravek AUGTYRO uchovávejte při pokojové teplotě mezi 20 °C až 25 °C.

Přípravek AUGTYRO a všechny léky uchovávejte mimo dosah dětí.

Obecné informace o bezpečném a účinném používání přípravku AUGTYRO.

Léky jsou někdy předepisovány k jiným účelům, než které jsou uvedeny v informacích pro pacienta. Nepoužívejte přípravek AUGTYRO na stav, pro který nebyl předepsán. Nepodávejte přípravek AUGTYRO jiným osobám, i když mají stejné příznaky jako Vy. Může jim to ublížit. O informace o přípravku AUGTYRO, které jsou určeny pro zdravotnické pracovníky, můžete požádat svého lékárníka nebo lékaře.

Jaké je složení přípravku AUGTYRO?

Léčivá látka: repotrektinib

Pomocné látky: mikrokrytalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát, kroskarmelosa sodná sůl a koloidní oxid křemičitý. Obal tobolky obsahuje želatinu a oxid titaničitý. Tiskařská barva obsahuje šelak a modrý pigment hliníkového laku FD & C č. 2.

Distribuce: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA; U.S. Licenční číslo 1713

AUGTYRO™ je obchodní značka společnosti Turning Point Therapeutics, Inc., patřící společnosti Bristol Myers Squibb.

Další informace najdete na adrese www.AUGTYRO.com nebo na telefonním čísle 1-877-284-8976.

Tato informace pro pacienty byla schválena úřadem USA Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA).

Vydáno: listopad 2023