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™ (repotrektinib) tvrdé tobolky pro perorální podání

Počáteční schválení v USA: 2023

NEDÁVNÉ VELKÉ ZMĚNY

Indikace a používání (1.2)	06/2024
Dávkování a způsob podávání (2.1)	06/2024
Upozornění a bezpečnostní opatření (5.6)	06/2024

INDIKACE A POUŽÍVÁNÍ

Přípravek AUGTYRO je kinázový inhibitor indikovaný k léčbě

- dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). (1.1)
- dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších se solidními nádory, které:
  - mají fúzi genu neurotrofní receptorové tyrosinkinázy (*NTRK*) a
  - jsou lokálně pokročilé nebo metastazující nebo jejich chirurgická resekce může vést k těžkému zdravotnímu poškození
  - po léčbě došlo k progresi nebo pro ně neexistuje uspokojivá alternativní léčba

Tato indikace je schválena zrychleným schvalovacím procesem na základě míry celkové odpovědi a délky trvání odpovědi. U této indikace může dojít k dalšímu schvalování v závislosti na ověření a popisu klinického přínosu v potvrzujících studiích. (1.2)

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ

- Vybírejte k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC pacienty na základě přítomnosti přestavby (přestaveb) *ROS1* ve vzorcích nádoru. (2.1)
- Vybírejte k léčbě lokálně pokročilých nebo metastazujících solidních nádorů, založených na přítomnosti fúze genu *NTRK*. (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, 160 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. Přerušte podávání přípravku AUGTYRO a po zlepšení pokračujte ve stejném nebo sníženém dávkování, nebo trvale přerušte 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 přerušte podávání přípravku u pacientů s podezřením na ILD/pneumonitidu a trvale přerušte léčbu přípravkem, pokud se ILD/pneumonitida potvrdí. (5.2)
- Hepatotoxicita: Sledujte jaterní testy každé 2 týdny během prvního měsíce léčby, poté podle klinické indikace. Podle závažnosti přerušte podávání a poté pokračujte ve stejné nebo snížené dávce, nebo trvale přerušte 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 přerušte 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 urináty. Po zlepšení přerušte léčbu a poté pokračujte ve stejné nebo snížené dávce nebo trvale přerušte 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 (≥ 20 %) byly závratě, dysgeuzie, periferní neuropatie, zácpa, dušnost, ataxie, únava, kognitivní poruchy, svalová slabost a nauzea. (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: 06/2024

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.

ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE: OBSAH*

1 INDIKACE A POUŽÍVÁNÍ
- 1.1 *ROS1*-pozitivní nemalobuněčný karcinom plic
- 1.2 Solidní nádory s pozitivní fúzí genu *NTRK*

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, mutageneze, porucha plodnosti

14 KLINICKÉ STUDIE
- 14.1 *ROS1*-pozitivní lokálně pokročilý nebo metastazující NSCLC
- 14.2 Lokálně pokročilé nebo metastazující solidní nádory s pozitivní fúzí genu *NTRK*

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

1.1 *ROS1*-pozitivní nemalobuněčný karcinom plic

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)]*.

1.2 Solidní nádory s pozitivní fúzí genu *NTRK*

AUGTYRO je indikováno k léčbě dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších se solidními nádory, které:

- mají fúzi genu neurotrofní receptorové tyrosinkinázy (*NTRK*) [viz Dávkování a podávání (2.1)],
- jsou lokálně pokročilé nebo metastazující nebo jejich chirurgická resekce může vést k těžkému zdravotnímu poškození, a
- po léčbě došlo k progresi nebo pro ně neexistuje uspokojivá alternativní léčba.

Tato indikace je schválena zrychleným schvalovacím procesem na základě míry celkové odpovědi a trvání odpovědi [*viz Klinické studie (14.2*)]. U této indikace může dojít k dalšímu schvalování v závislosti na ověření a popisu klinického přínosu v potvrzujících studiích.

Verze 1.0 (28/8/2024)

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.

2 DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ

2.1 Výběr pacientů

NSCLC

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.

Solidní nádory

Vyberte pacienty pro léčbu solidních nádorů přípravkem AUGTYRO na základě přítomnosti přestavby *NTRK1/2/3* ve vzorcích nádorů [*viz Klinické studie (14.2*)]. Test pro detekci přestavby *NTRK1/2/3* schválený FDA pro použití k výběru pacientů pro léčbu přípravkem AUGTYRO momentálně není k dispozici.

- U pacientek se sekrečním karcinomem prsu nebo sekrečním karcinomem mamárního typu zvažte léčbu bez potvrzení přestavby *NTRK* ve vzorcích nádorů.

2.2 Důležité informace před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO

Před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO přerušte 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 u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších 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 zvládání 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

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.

160 mg dvakrát denně	120 mg dvakrát denně	80 mg dvakrát denně

Doporučené úpravy dávkování přípravku AUGTYRO pro zvládání 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 Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)]*	Nesnesitelný stupeň 2	• Pozastavte podávání přípravku AUGTYRO až do stupně ≤ 1 nebo na základní hodnotu. • Podle klinické potřeby pokračujte ve stejném nebo sníženém dávkování.
	Stupeň 3	• Pozastavte podávání přípravku AUGTYRO do stupně ≤ 1 nebo na základní hodnotu. • Pokračujte ve snížené dávce.
	Stupeň 4	• Trvale ukončete léčbu přípravkem AUGTYRO.
Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida *[viz Upozornění a bezpečnostní opatření (5.2)]*	Jakýkoli stupeň	• Při podezření na ILD/pneumonitidu podávání přípravku AUGTYRO pozastavte. • Pokud se potvrdí ILD/pneumonitida, léčbu trvale přerušte.
Hepatotoxicita *[viz Upozornění a bezpečnostní opatření (5.3)]*	Stupeň 3	• 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	• 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	• Trvale ukončete léčbu přípravkem AUGTYRO.

	trojnásobek ULN se současným celkovým bilirubinem vyšším než 1,5násobek ULN (při absenci cholestázy nebo hemolýzy)	
Zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK) *[viz Upozornění a bezpečnostní opatření (5.4)]*	Zvýšení CPK nad pětinásobek horní hranici normálu (Upper Limit of Normal, ULN)	• 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 pětinásobek ULN	• Podávání přerušte, dokud se nezlepší na základní hodnotu nebo na hodnotu menší nebo rovnou 2,5násobku ULN, poté pokračujte ve stejném dávkování.
Hyperurikémie *[viz Upozornění a bezpečnostní opatření (5.5)]*	Stupeň 3 nebo Stupeň 4	• Pozastavte podávání přípravku AUGTYRO až do zlepšení příznaků. • Pokračujte v podávání přípravku AUGTYRO ve stejné nebo snížené dávce.
Další klinicky významné nežádoucí účinky *[viz Nežádoucí účinky (6.1)]*	Nesnesitelný stupeň 2 nebo stupeň 3 nebo stupeň 4	• 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.

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.

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.

Tobolky: 160 mg, modré, neprůhledné s okamžitým uvolňováním, velikost 0, tvrdá tobolka, naplněná bílým až téměř bílým práškem, který může vypadat jako zátka, s bílým potiskem "REP 160“ 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 426 pacienty, kteří dostávali přípravek AUGTYRO ve studii TRIDENT-1, se u 77 % vyskytlo široké spektrum nežádoucích účinků centrálního nervového systému (CNS), včetně závratí, ataxie a kognitivních poruch, přičemž příhody stupně 3 nebo 4 se vyskytly u 4,5 % pacientů.

Závratě, včetně vertiga, se vyskytly u 65 % pacientů; závratě stupně 3 se vyskytly u 2,8 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 7 dní (1 den až 1,4 roku). Přerušení podávání bylo nutné u 9 % pacientů a u 11 % bylo nutné snížit dávku přípravku AUGTYRO z důvodu závratí.

Ataxie, včetně poruch chůze a rovnováhy, se vyskytla u 28 % pacientů; ataxie stupně 3 se vyskytla u 0,5 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 15 dní (1 den až 1,4 roku). Přerušení podávání bylo nutné u 5 % pacientů, u 8 % bylo nutné dávku snížit a jeden pacient (0,2 %) trvale ukončil léčbu přípravkem AUGTYRO z důvodu ataxie.

Kognitivní porucha, včetně poruch paměti a pozornosti, se vyskytla u 25 % pacientů. Kognitivní poruchy zahrnovaly poruchy paměti (15 %), poruchy pozornosti (12 %) 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). Přerušení podávání bylo nutné u 2 % pacientů, 2,1 % pacientů vyžadovalo snížení dávky a 0,5 % pacientů trvale ukončilo léčbu přípravkem AUGTYRO z důvodu kognitivních nežádoucích účinků.

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.

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

Poruchy spánku včetně nespavosti a hypersomnie se vyskytly u 18 % pacientů. Poruchy spánku pozorované u > 1 % pacientů byly somnolence (9 %), nespavost (6 %) a hypersomnie (1,6 %). Přerušení podávání bylo nutné u 0,7 % pacientů a u 0,2 % 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. Přerušte podávání přípravku AUGTYRO a po zlepšení pokračujte ve stejném nebo sníženém dávkování, nebo jej na základě závažnosti trvale přerušte *[viz Dávkování a způsob podávání (2.5)]*.

5.2 Intersticiální plicní onemocnění / pneumonitida

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

Mezi 426 pacienty léčenými přípravkem AUGTYRO se ILD/pneumonitida (pneumonitida [2,8 %] a ILD [0,2 %]) vyskytla u 3,1 % pacientů; ILD/pneumonitida stupně 3 se vyskytla u 1,2 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 45 dní (19 dní až 0,9 roku). Přerušení podávání bylo nutné u 1,4 % pacientů, 0,5 % pacientů vyžadovalo snížení dávky a 1,1 % pacientů trvale ukončilo podávání přípravku AUGTYRO z důvodu ILD/pneumonitidy.

U pacientů sledujte nové nebo zhoršující se plicní příznaky svědčící pro ILD/pneumonitidu. U pacientů s podezřením na ILD/pneumonitidu neprodleně přerušte 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 426 pacientů léčených přípravkem AUGTYRO došlo ke zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) u 38 %, ke zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) u 41 %, včetně zvýšení ALT stupně 3 nebo 4 o 3,3 % a zvýšení AST o 2,9 %. 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. 1,2 % pacientů. Hyperbilirubinémie vedoucí k přerušení podávání se vyskytla v 0,5 %.

Sledujte jaterní testy každé 2 týdny, včetně ALT, AST a bilirubinu, během prvního měsíce léčby, poté každý měsíc a podle klinické indikace. Přerušte 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)]*.

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.

5.4 Myalgie se zvýšením kreatinfosfokinázy

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

U 426 pacientů léčených přípravkem AUGTYRO se myalgie vyskytla u 13 % pacientů, přičemž stupeň 3 se vyskytl u 0,7 %. 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 přerušte 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 426 pacientů léčených přípravkem AUGTYRO se u 21 pacientů (5 %) vyskytla hyperurikémie hlášená jako nežádoucí účinek a u 0,7 % 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. Přerušte léčbu a po zlepšení pokračujte ve stejné nebo snížené dávce nebo na základě závažnosti trvale přerušte podávání přípravku AUGTYRO *[viz Dávkování a způsob podávání (2.5)]*.

5.6 Zlomeniny skeletu

Přípravek AUGTYRO může způsobit zlomeniny skeletu.

Mezi 426 dospělými pacienty, kteří dostávali přípravek AUGTYRO, se zlomeniny vyskytly u 2,3 %. Zlomeniny se týkaly žeber (0,5 %), chodidla (0,5 %), páteře (0,2 %), acetabula (0,2 %), hrudní kosti (0,2 %) a kotníků (0,2 %). 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.

U 26 hodnotitelných pediatrických pacientů v probíhající otevřené studii došlo ke zlomeninám u jednoho 12letého pacienta (kotník/chodidlo) a jednoho 10letého pacienta (stresová zlomenina). U obou pacientů bylo podávání přípravku AUGTYRO přerušeno. Přípravek AUGTYRO není schválen pro použití u pediatrických pacientů mladších 12 let věku [*viz Pediatrické použití (8.4*)]. 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.

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.

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 popsaná v UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ a níže odráží expozici přípravku AUGTYRO u 426 pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC (n=320), *NTRK1/2/3*-pozitivními solidními nádory (n=104) a jinými solidními nádory (n=2) ve studii TRIDENT-1. Pacienti užívali přípravek AUGTYRO v dávce 160 mg perorálně jednou denně po dobu 14 dnů, která byla poté zvýšena na 160 mg dvakrát denně až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity *[viz Klinické studie (14.1, (14.2)]*. Vhodní pacienti měli stav dle ECOG ≤ 1. Ze zařazení do této studie byli vyloučeni pacienti s anamnézou ILD, pneumonitidy související s léky, závažným, nekontrolovaným, aktivním kardiovaskulárním onemocněním nebo

prodlouženým intervalem QTc. Mezi pacienty, kteří dostávali přípravek AUGTYRO, bylo 48 % exponováno nejméně 6 měsíců a 28 % bylo exponováno déle než 1 rok.

Průměrný věk pacientů, kteří dostávali přípravek AUGTYRO, byl 57 let (rozmezí: 18 až 93 let); 59 % žen; 43 % bělochů, 47 % Asiatů, 2,8 % černochů, 0,5 % původních obyvatel Havaje nebo jiných tichomořských ostrovů, 0,5 % amerických indiánů nebo původních obyvatel Aljašky, 6,1 % neuvedené nebo jiné rasy a 0,7 % neznámé rasy.

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 35 % pacientů, kteří dostávali přípravek AUGTYRO. Závažné nežádoucí účinky u ≥ 2 % pacientů zahrnovaly pneumonii (6,3 %), dušnost (3,1 %), pleurální výpotek (2,8 %) a hypoxii (2,6 %). Fatální nežádoucí účinky se vyskytly u 3,5 % pacientů, kteří dostávali přípravek AUGTYRO, včetně pneumonie, aspirace pneumonie, srdeční zástavy, náhlé srdeční smrti, srdečního selhání, hypoxie, dušnosti, respiračního selhání, třesu a diseminované intravaskulární koagulace.

Trvalé přerušení léčby přípravkem AUGTYRO bylo nutné u 7 % pacientů z důvodu nežádoucích účinků. Nebyly zaznamenány žádné specifické nežádoucí účinky, které by představovaly ≥1 % z případů trvalého přerušení léčby.

K přerušení podávání přípravku AUGTYRO z důvodu nežádoucího účinku došlo u 50 % pacientů. Nežádoucí účinky, které si vyžádaly přerušení podávání u ≥ 2 % pacientů, zahrnovaly závratě, dušnost, svalovou slabost, ataxii, pneumonii, periferní neuropatii, anémii a zvracení.

Ke snížení dávky přípravku AUGTYRO z důvodu nežádoucího účinku došlo u 38 % pacientů. Mezi nežádoucí účinky, které vyžadovaly snížení dávky u ≥ 2 % pacientů, patřily závratě, ataxie, svalová slabost, periferní neuropatie a kognitivní poruchy.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) u pacientů užívajících přípravek AUGTYRO byly závratě, dysgeuzie, periferní neuropatie, zácpa, dušnost, únava, ataxie, kognitivní poruchy, svalová slabost a nauzea. Tabulka 3 shrnuje nežádoucí účinky ve studii TRIDENT-1.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky (≥ 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]	65	2,8
Dysgeuzie[b]	54	0
Periferní neuropatie[c]	49	1,4
Ataxie[d]	28	0,5
Kognitivní poruchy[e]	25	0,9

Bolesti hlavy[f]	19	0
Gastrointestinální poruchy		
Zácpa	38	0,2
Nevolnost	20	0,7
Průjem	14	0,7
Zvracení	12	1,2
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Dyspnoe[g]	30	6
Kašel[h]	18	0,2
Pneumonie[i]	11	6
Obecné poruchy		
Únava[j]	30	1,2
Edém[k]	15	0,5
Snížená chuť k jídlu	11	0,2
Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně		
Svalová slabost	20	2
Myalgie[l]	13	0,7
Metabolismus a výživa		
Zvýšená hmotnost	16	3
Poruchy očí		
Poruchy vidění[m]	12	0,5

[1] Na základě NCI CTCAE v4.03.

[a] Zahrnuje pojmy závrať, vertigo, posturální závrať, námahová závrať, polohová závrať.

[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 a abnormální koordinace.

[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 pneumonie, aspirační pneumonie, infekce dolních cest dýchacích, virová pneumonie, bakteriální pneumonie, bakteriální infekce dolních cest dýchacích, klebsiellová pneumonie.

[j] Zahrnuje pojmy únava a astenie.

[k] Zahrnuje pojmy generalizovaný edém, periorbitální edém, lokalizovaný edém, edém obličeje, periferní edém, edém, oční edém, skrotální edém.

[l] Zahrnuje pojmy myalgie, myozitida, muskuloskeletální diskomfort, muskuloskeletální bolest.

[m] 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, blefarospazmus, barvoslepost, diplopie, hematom oka, otok oka, porucha víček, poranění víček, svědění víček, glaukom, noční slepota, oční herpes zoster.

Klinicky relevantní nežádoucí účinky, které se vyskytovaly u <10 % pacientů užívajících přípravek AUGTYRO byly pyrexie (9,2 %) a pád (3,8 %).

Tabulka 4 shrnuje laboratorní abnormality ve studii TRIDENT-1.

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

Laboratorní abnormalita[1]	**AUGTYRO[2] n = 426**	
	Všechny stupně (%)	**Stupeň 3 nebo 4 (%)**
Hematologie		
Snížený hemoglobin	79	8,4
Snížený počet lymfocytů	43	10
Snížený počet neutrofilů	34	9
Zvýšené hodnoty aPTT	26	0,3
Zvýšený INR	24	0
Chemie		
Zvýšená kreatinfosfokináza	61	7
Zvýšená hladina GGT	50	13
Zvýšená hladina AST	41	2,9
Zvýšená hladina ALT	38	3,3
Zvýšené množství sodíku	33	0,2
Zvýšená alkalická fosfatáza	29	2,1
Zvýšená hladina glukózy	26	2,4
Zvýšená hladina urátů	23	12
Snížená hladina fosfátů	22	6

Zvýšená hladina draslíku	22	0,7
Snížená hladina glukózy	20	0,2

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 233 do 423 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

Vyhněte 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

Vyhněte se současnému užívání s inhibitory P-gp. Současné užívání přípravku AUGTYRO s inhibitorem 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

Vyhněte 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

Vyhněte 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, zvyšte 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.

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.

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

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.

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.

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 pediatrických pacientů s *ROS1-pozitivním* NSCLC nebyla stanovena.

Bezpečnost a účinnost přípravku AUGTYRO u pediatrických pacientů mladších 12 let se solidními nádory, kteří mají fúzi genu *NTRK* nebyla stanovena.

Bezpečnost a účinnost přípravku AUGTYRO u dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších pro léčbu lokálně pokročilých nebo metastazujících *NTRK*-pozitivních solidních nádorů byla stanovena. Použití přípravku AUGTYRO v této věkové skupině je podloženo důkazy z adekvátní a dobře kontrolované studie u dospělých pacientů, spolu s dalšími farmakokinetickými a bezpečnostními údaji u dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších. Tyto údaje ukazují, že expozice repotrektinibu u dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších povede k podobné bezpečnosti a účinnosti jako u dospělých pacientů a že průběh lokálně pokročilých nebo metastazujících *NTRK*-pozitivních solidních nádorů je dostatečně podobný u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších, aby umožnil extrapolaci údajů z dospělých pacientů na dospívající pacienty ve věku 12 let a starší [*viz Dávkování a způsob podání (2.4), Upozornění a opatření (5.7), Nežádoucí účinky (6.1) a Klinická farmakologie (12.3)*].

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 ≥ 0,04násobek 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 426 pacientů, kteří dostali přípravek AUGTYRO ve studii TRIDENT-1 s *ROS1*-pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic nebo se solidními nádory s pozitivní fúzí genu *NTRK*, bylo 19 % ve věku 65 až 75 let a 6 % 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 <30 ml/min) a u pacientů na dialýze *[viz Klinická farmakologie (12.3)]*.

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

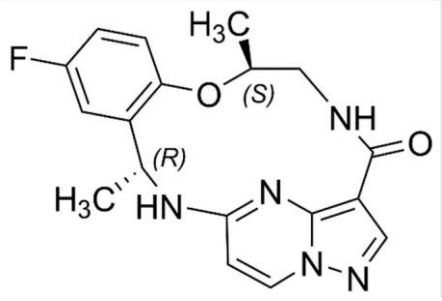
8.7 Porucha funkce jater

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 potištěné tvrdé tobolky obsahující 40 mg repotrektinibu. Pomocnými látkami jsou mikrokrystalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát, sodná sůl kroskarmelosy 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.

Tobolky přípravku AUGTYRO (repotrektinib) pro perorální podání se dodávají jako potištěné tvrdé tobolky obsahující 160 mg repotrektinibu. Pomocnými látkami jsou mikrokrystalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát, sodná sůl kroskarmelosy, stearát hořečnatý a koloidní oxid křemičitý.

Modrý neprůhledný obal tobolky obsahuje želatinu, oxid titaničitý a modrý pigment hliníkového laku FD & C č. 1. Tiskařská barva obsahuje šelak a oxid titaničitý.

12 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

12.1 Mechanismus účinku

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

Fúzní proteiny, které obsahují domény ROS1 nebo TRK, 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}, *CD74-ROS1*^{D2033N} a *CD74-ROS1*^{L2026M}. Repotrektinib také inhiboval buněčnou proliferaci v kultivovaných buňkách exprimujících *NTRK* fúze a mutace včetně LMNA-TRKA, LMNA-TRKA^{G595R}, EVT6-TRKB^{G639R} a ETV6-TRKC^{G623R}.

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 (Vz/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 60,7 hod. Terminální eliminační poločas repotrektinibu v ustáleném stavu je u pacientů s nádorovým onemocněním přibližně 40,3 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 sekundární 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 (12 až 93 let), pohlaví, rase (běloši 50 %, 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). 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 mozkovými 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 progrese 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.

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.

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

Parametry účinnosti	**Nově léčení Pacienti nepředléčení inhibitorem ROS1 (n = 71)**	**Pacienti předléčení inhibitorem ROS1 (n = 56)**
Potvrzená míra celkové odpovědi, % (95 % CI)	79 % (68, 88)	38 % (25, 52)
Úplná odpověď	6 %	5 %
Částečná odpověď	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 ≥ 12 měsíců[c]	70	48

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; NE = nelze hodnotit; „+“ označuje probíhající odpověď [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. Odpovědi byly pozorovány u 6 z těchto 8 pacientů; mezi pacienty, kteří na léčbu reagovali, byli pacienti s mutací solvent-front (*ROSI*^{G2032R}), gatekeeper (*ROSI*^{L2026M}) a dalšími mutacemi (*ROSI*$^{S1986F/Y}$).

14.2 Lokálně pokročilé nebo metastazující solidní nádory s pozitivní fúzí genu *NTRK*

Účinnost přípravku AUGTYRO byla hodnocena ve studii TRIDENT-1 (NCT03093116), multicentrické, jednoramenné, otevřené, vícekohortové klinické studii u 88 dospělých pacientů s lokálně pokročilými nebo metastazujícími pozitivními solidními nádory s fúzí genu *NTRK* (*NTRK1/2 /3*), kteří buď podstoupili předchozí léčbu TKI nebo TKI dosud léčeni nebyli. U všech pacientů byla na začátku hodnocena přítomnost lézí CNS a pacienti se symptomatickými mozkovými metastázami byli ze studie vyloučeni. Pacienti užívali přípravek AUGTYRO 160 mg perorálně jednou denně po dobu 14 dnů, poté se dávka zvýšila na 160 mg dvakrát denně až do

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.

progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 8 týdnů. Fúze genu *NTRK* byly identifikovány prospektivně pomocí NGS v 94 %, FISH v 5 % a PCR v 1 %. Nádory s pozitivní fúzí genu *NTRK* identifikované lokálním testováním FISH vyžadovaly potvrzení centrální laboratoří pomocí analyticky validovaného testu NGS. Hlavními měřítky účinnosti byly ORR a DOR podle RECIST v1.1 podle hodnocení BICR. Intrakraniální odpověď podle modifikovaného RECIST v1.1 byla hodnocena pomocí BICR.

Mezi 40 TRK pozitivními pacienty dosud neléčenými TKI byl medián věku 61 let (rozmezí: 25 až 84); 60 % byly ženy; rasa byla Asiaté 53 %, běloši 25 %, černoši nebo Afroameričané 5 % a jiná nebo neuvedená rasa 18 %; etnický původ Hispánci nebo Latinoameričané 5 %, 87 % jiného původu než Hispánci nebo Latinoameričané a neuvedeno 8 %; a stav výkonnosti ECOG 1 byl na začátku 55 %. Na začátku studie mělo 98 % pacientů metastazující onemocnění a 23 % pacientů mělo metastázy do CNS dle hodnocení BICR. Sedmdesát procent (n=28) pacientů podstoupilo předchozí systémovou léčbu s mediánem jednoho předchozího systémového režimu a 7,5 % (n=3) podstoupilo tři nebo více předchozích systémových režimů.

Mezi 48 TRK pozitivními pacienty předléčenými TKI byl medián věku 58 let (rozmezí: 20 až 81); 48 % byly ženy; rasa byla běloši 65 %, Asiaté 25 %, černoši nebo Afroameričané 2 % a neuvedená rasa 8 %; etnický původ nebyl hispánský nebo latinskoamerický v 92 % a chybějící 8 %; a stav výkonnosti ECOG 1 byl na začátku 60 %. Na začátku studie mělo 96 % pacientů metastazující onemocnění a 25 % pacientů mělo metastázy do CNS dle hodnocení BICR. Sedmdesát sedm procent (n=37) pacientů podstoupilo 2 nebo více předchozích systémových režimů a 46 % (n=22) podstoupilo tři nebo více předchozích systémových režimů a 7 pacientů (15 %) podstoupilo 2 předchozí terapie TKI.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti u pacientů s nádory pozitivními na fúzi genu *NTRK* ve studii TRIDENT-1

Parametry účinnosti	**Pacienti dosud neléčeni TKI (n = 40)**	**Pacienti předléčení TKI (n = 48)**
Potvrzená míra celkové odpovědi, % (95 % CI)	58 (41, 73)	50 (35, 65)
Úplná odpověď %	15	0
Částečná odpověď %	43	50
Medián délky trvání odpovědi (mDOR)[a] v měsících (95% CI)	NE (NE, NE)	9,9 (7,4;13,0)
Rozmezí (měsíce)	3,7+; 43,9+	1,8; 26,5+

% DOR ≥ 6 měsíců[b]	87	71
% DOR ≥ 9 měsíců[b]	83	63
% DOR ≥ 12 měsíců[b]	83	42

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; NE = nelze hodnotit; „+“ označuje probíhající odpověď, DOR = délka trvání odpovědi

[a] Mediány DOR (95 % CI) jsou založeny na Kaplanových-Meierových odhadech.
[b] Analýza mezníků DOR je založena na pozorovaném DOR.

Z 88 pacientů mělo 5 pacientů měřitelné metastázy do CNS na začátku studie dle hodnocení BICR. Odpovědi byly pozorovány u 2 (100 %) pacientů dosud neléčených TKI a 3 (100 %) pacientů předléčených TKI. Jeden ze 2 pacientů dosud neléčených TKI a 2 ze 3 pacientů předléčených TKI podstoupili předchozí radioterapii mozku, všichni více než 2 měsíce před vstupem do studie.

Dvacet šest TRK pozitivních pacientů předléčených TKI mělo na začátku studie rezistentní mutaci, včetně 24 pacientů s mutacemi „solvent-front“ (mutace *NTRK1*^{G595R} a *NTRK3*$^{G623L/R/E/V}$), jednoho s mutací „solvent-front“ a mutací „gatekeeper“ (*NTRK1*^{F589L}) a jednoho s další mutací (*NTRK1*^{G667C}). U 25 pacientů předléčených TKI s mutacemi „solvent-front“ bylo na začátku studie ORR 60 % (95% CI: 39; 79).

ORR a DOR podle typu nádoru u dospělých pacientů se solidními nádory s pozitivní fúzí genu *NTRK* jsou uvedeny v tabulkách 7 a 8 níže.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti podle typu nádoru u pacientů s fúzí genu *NTRK* dosud neléčených TKI

Typ nádoru	**Počet pacientů (n=40)**	**ORR**		**DOR**
		n (%)	**95% CI**	**Rozsah (měsíce)**
NSCLC	21	13 (62)	38, 82	3,7+; 31,3+
Karcinom štítné žlázy	5	5 (100)	48, 100	4,7; 43,9+
Karcinom slinných žláz	3	3 (100,0)	29, 100	17,7+; 31,4+
Sekreční karcinom	1	PR	NA	23,0+
Sarkom měkkých tkání	3	1 (33)	0,8; 91	14,7+
Karcinom prsu (adenokarcinom)	2	PD, PD	NA	NA
Jiné*	2	SD, SD	NA	NA
Glioblastom	1	SD	NA	NA
Cholangiokarcinom	1	PD	NA	NA
Kolorektální karcinom	1	SD	NA	NA
Nádor z pochvy periferního nervu	1	PR	NA	23,0+

*Zahrnuje karcinom jícnu a karcinom hlavy a krku.

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; PD = progresivní onemocnění, PR = částečná odpověď, SD = stabilní onemocnění, NA = nelze použít

„+“ označuje probíhající odpověď

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.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti podle typu nádoru u pacientů s fúzí genu *NTRK* předléčených TKI

Typ nádoru	Počet pacientů (n=48)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Rozsah (měsíce)
NSCLC	14	6 (43)	18, 71	1,9; 23,0+
Karcinom slinných žláz	8	7 (88)	47, 100	3,7; 26,5+
Sekreční karcinom	3	3 (100)	29, 100	7,9; 26,5+
Sarkom měkkých tkání	6	1 (17)	0,4; 64	5,6
Karcinom štítné žlázy	4	2 (50)	7, 93	2,0; 9,6
Glioblastom	3	1 (33,3)	0,8; 91	23,5
Cholangiokarcinom	2	PR, PD	NA	1,8
Kolorektální karcinom	2	PR, SD	NA	17,5
Nádor z pochvy periferního nervu	2	PR, PR	NA	5,5; 11,1
Neuroendokrinní tumor	2	PR, PR	NA	5,5; 9,1
Karcinom pankreatu	2	PD, PD	NA	NA
Jiné*		SD, PD	NA	NA
Karcinom prsu (adenokarcinom)	1	PR	NA	15,6+

*Zahrnuje karcinom žlučníku a neznámý primární karcinom.

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; PD = progresivní onemocnění, PR = částečná odpověď, SD = stabilní onemocnění, NA = nelze použít

„+“ označuje probíhající odpověď

ORR a DOR u dospělých pacientů s fúzními partnery genu *NTRK* jsou uvedeny v tabulkách 9 a 10 níže.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti u TRK pozitivních pacientů s fúzními partnery genu *NTRK* dosud neléčených TKI

Partner *NTRK*	Počet pacientů (n=40)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Rozsah (měsíce)
ETV6-NTRK3	12	9 (75)	(43; 95)	4,7; 31,4+
TPM3-NTRK1	7	5 (71)	(29; 96)	3,8; 23,1+
EML4-NTRK3	2	Chybějící, PR	NA	14,8+
IRF2BP2-NTRK1	2	PR, PR	NA	3,7+; 20,3+
PEAR1-NTRK1	2	Chybějící, PD	NA	NA
Není známo	2	PD, SD	NA	NA
ATP2B2-IT2-NTRK1	1	SD	NA	NA
GOLGB1-NTRK1	1	SD	NA	NA
IL1RL2-NTRK2	1	SD	NA	NA
LRPPRC-NTRK3	1	SD	NA	NA
LRRC71-NTRK1	1	Chybějící	NA	NA

Více partnerů	1	PR	NA	28,6+
RBPMS-NTRK3	1	PR	NA	34,3+
SLC28A3-NTRK2	1	PD	NA	NA
SQSTM1-NTRK1	1	PR	NA	15,7+
STRN3-NTRK1	1	PR	NA	23,9+
TMED3-NTRK3	1	PD	NA	NA
TPR-NTRK1	1	PR	NA	43,9+
TRIM33-NTRK1	1	CR	NA	17,8+

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; PD = progresivní onemocnění, PR = částečná odpověď, SD = stabilní onemocnění, NA = nelze použít
„+“ označuje probíhající odpověď

Tabulka 10: Výsledky účinnosti u TRK pozitivních pacientů s fúzními partnery genu *NTRK* předléčených TKI

Partner *NTRK*	**Počet pacientů (n=40)**	**ORR**		**DOR**
		n (%)	**95% CI**	**Rozsah (měsíce)**
ETV6-NTRK3	24	16 (67)	(45; 84)	1,8; 26,5+
EML4-NTRK3	5	4 (80)	(28; 99)	1,9; 12,9
LMNA-NTRK1	4	1 (25)	(0,6; 81)	5,6
TPM3-NTRK1	3	0 (0)	(0; 71)	NA
ATP1B1-NTRK1	1	PD	NA	NA
BCR-NTRK2	1	SD	NA	NA
ETV6-NTRK2	1	NE	NA	NA
GP2-NTRK1	1	PD	NA	NA
IRF2BP2-NTRK1	1	chybějící	NA	NA
KANK2-NTRK2	1	PR	NA	23,5
Více partnerů	1	PD	NA	NA
PRDX1-NTRK1	1	chybějící	NA	NA
RBPMS-NTRK3	1	PD	NA	NA
SEL1L-NTRK1	1	PD	NA	NA
SQSTM1-NTRK3	1	PR	NA	5,5
STRN3-NTRK3	1	PR	NA	11,1

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; PR = částečná odpověď, PD = progresivní onemocnění, SD = stabilní onemocnění, NA = nelze použít, NE = nelze hodnotit
„+“ označuje probíhající odpověď

15 ZPŮSOB DODÁVÁNÍ / UCHOVÁVÁNÍ A ZACHÁZENÍ

Přípravek AUGTYRO (repotrektinib) 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)

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.

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

Přípravek AUGTYRO (repotrektinib) 160 mg, velikost 0, modrý neprůhledný obal, modré neprůhledné tělo, tvrdé tobolky, naplněné bílým až téměř bílým práškem, který se může jevit jako zátka, s potiskem "REP 160" v bílém textu na víčku, se dodávají následujícím způsobem:

- Lahvičky po 14 tobolkách (NDC 0003-4160-14)
- Lahvičky po 60 tobolkách (NDC 0003-4160-60)

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]*.

16 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 tobolky 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.

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.

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

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

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.

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 hlenu), produktivního kašle (s hlenem), sípání nebo potíží s dýcháním.
- **Potíže s játry.** Před zahájením léčby přípravkem AUGTYRO, každé 2 týdny po dobu prvního měsíce a podle potřeby v průběhu léčby 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, 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 Váš 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*.
- dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších se solidními nádory (rakovinou), které:
  - jsou způsobeny určitými abnormalitami genu *NTRK* **a**
  - se rozšířily do jiných částí těla, nebo pokud by operace k odstranění rakoviny vedla k těžkému poškození, **a**

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.

- zvětšily se nebo rozšířily po podání jiné léčby nebo pro ně neexistuje uspokojivá alternativní léčba.

Není známo, zda je přípravek AUGTYRO bezpečný a účinný u dětí s *ROS1*-pozitivním NSCLC nebo u dětí mladších 12 let s *NTRK*-pozitivními solidními nádory.

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 nebo ledvinami.
- 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.
  - Poraďte 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. Poraďte se svým lékařem o nejlepším 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.
Užívání přípravku AUGTYRO s některými dalšími léky může ovlivnit množství přípravku AUGTYRO nebo dalších léků v krvi a může způsobit nežádoucí účinky nebo ovlivnit účinnost přípravku AUGTYRO nebo dalších léků. Mějte přehled o lécích, které užíváte. Mějte jejich seznam, který můžete ukázat svému lékaři a lékárníkovi, když dostanete nový lék.

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.

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.

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.
- Neřiďte a neobsluhujte stroje, dokud nebudete vědět, jak na Vás přípravek AUGTYRO působí. Pokud pociťujete závratě, rozmazané vidění, ztrátu paměti, změny duševního stavu, zmatenost, halucinace nebo máte problémy s rovnováhou či koordinací nebo problémy se soustředěním a pozorností, neřiďte 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
- změna chuťového vjemu
- pocit necitlivosti nebo brnění v horních nebo dolních končetinách
- zácpa
- dušnost
- únava
- problémy s rovnováhou, koordinací a chůzí
- problémy s myšlením, jako je zapomnětlivost nebo zmatenost, problémy s pamětí a halucinace
- svalová slabost
- pocit na zvracení

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.

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.

Jaké je složení přípravku AUGTYRO?

Léčivá látka: repotrektinib
Pomocné látky: mikrokrystalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát, sodná sůl kroskarmelosy a koloidní oxid křemičitý. Obal tobolky obsahuje želatinu a oxid titaničitý. Tiskařská barva obsahuje šelak.

- Bílé neprůhledné tobolky, tiskařská barva obsahuje navíc modrý pigment hliníkového laku FD & C č. 2
- Modré neprůhledné tobolky obsahují navíc stearát hořečnatý a modrý pigment hliníkového laku FD & C č. 1. Tiskařská barva obsahuje navíc oxid titaničitý.

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). Datum revize: 06/2024