

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AUGTYRO 40 mg cápsulas duras
AUGTYRO 160 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

AUGTYRO 40 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 40 mg de repotrectinib.

AUGTYRO 160 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 160 mg de repotrectinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

AUGTYRO 40 mg cápsulas duras

Cápsula dura de gelatina de tamaño 0 (longitud de 21,7 mm), con cuerpo y tapa de color blanco opaco y «REP 40» impreso en la tapa con tinta azul.

AUGTYRO 160 mg cápsulas duras

Cápsula dura de gelatina de tamaño 0 (longitud de 21,7 mm), con cuerpo y tapa de color azul opaco y «REP 160» impreso en la tapa con tinta blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

AUGTYRO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) *ROS1*-positivo avanzado.

AUGTYRO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con tumores sólidos avanzados que expresan un gen de fusión *NTRK* y

- que han recibido previamente un inhibidor de NTRK, o
- que no han recibido previamente un inhibidor de NTRK y en los que se han agotado las opciones de tratamiento no dirigidas al NTRK, o bien han proporcionado un beneficio clínico limitado (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con AUGTYRO deben iniciarlo y supervisarlo médicos con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Evaluación de *ROS1*

La selección de pacientes para el tratamiento con repotrectinib basada en el estado *ROS1*-positivo del CPNM se debe evaluar mediante un producto de diagnóstico *in vitro* con marcado CE y previsto para este uso. Si no se dispone de un producto de diagnóstico *in vitro* con marcado CE, se debe utilizar un ensayo alternativo validado (ver secciones 4.1 y 5.1).

Evaluación de *NTRK*

La selección de pacientes para el tratamiento con repotrectinib basada en el estado positivo de *NTRK* en tumores sólidos se debe evaluar mediante un producto de diagnóstico *in vitro* con marcado CE y previsto para este uso. Si no se dispone de un producto de diagnóstico *in vitro* con marcado CE, se debe utilizar un ensayo alternativo validado (ver secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

Posología

*Cáncer de pulmón no microcítico *ROS1*-positivo*

La dosis recomendada en pacientes adultos es de 160 mg de repotrectinib una vez al día durante 14 días, seguidos de 160 mg de repotrectinib dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

*Tumores sólidos con gen de fusión positivo *NTRK**

La dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores es de 160 mg de repotrectinib una vez al día durante 14 días, seguidos de 160 mg de repotrectinib dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis o si el paciente vomita en cualquier momento después de haber tomado una dosis, las siguientes dosis se deben tomar tal y como se haya prescrito. No se deben tomar dos dosis a la vez.

Ajustes de la dosis debido a reacciones adversas

Las reducciones de dosis recomendadas en caso de reacciones adversas se recogen en la Tabla 1:

Tabla 1: Reducciones de dosis recomendadas en caso de reacciones adversas

Dosis prescrita	Reducción de la dosis	
	Primera aparición	Segunda aparición
160 mg una vez al día	120 mg una vez al día	80 mg una vez al día
160 mg dos veces al día	120 mg dos veces al día	80 mg dos veces al día

Las modificaciones de la dosis recomendadas en caso de reacciones adversas específicas se recogen en la Tabla 2 (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Tabla 2: Modificaciones de la dosis recomendadas por reacciones adversas específicas

Reacciones adversas	Gravedad*	Modificación de la dosis
Efectos sobre el sistema nervioso central	Intolerables Grado 2	• Interrumpir temporalmente hasta alcanzar el grado 1 o inferior, o el estado inicial. • Reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida, según sea clínicamente adecuado.
	Grado 3	• Interrumpir temporalmente hasta alcanzar el grado 1 o inferior, o el estado inicial. • Reanudar con una dosis reducida.
	Grado 4	• Interrumpir permanentemente.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis	Cualquier grado	• Interrumpir temporalmente si existen sospechas de EPI/neumonitis. • Interrumpir permanentemente si se confirma la EPI/neumonitis.
Otras reacciones adversas de relevancia clínica	Intolerables Grado 2	• Interrumpir temporalmente hasta alcanzar el grado 1 o inferior, o el estado inicial. • Reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida si se resuelven en el transcurso de 4 semanas.
	Grado 3 o 4	• Interrumpir temporalmente hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore hasta la recuperación o hasta alcanzar el grado 1 o el nivel inicial. • Reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida si se resuelven en el transcurso de 4 semanas. • Interrumpir permanentemente si la reacción adversa no se resuelve en el transcurso de 4 semanas. • Interrumpir permanentemente si se producen acontecimientos de grado 4 de forma recurrente.

*Clasificación en grados según los Criterios de terminología común para acontecimientos adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE) versión 4.0.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. AUGTYRO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de $> 1,0$ a $1,5$ veces el LSN o AST $>$ LSN). AUGTYRO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total de $> 1,5$ a 3 veces el LSN) o grave (bilirrubina total > 3 veces el LSN), por lo que AUGTYRO no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática moderada/grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de AUGTYRO en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con CPNM *ROS1*-positivo.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de AUGTYRO en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad con tumores sólidos *NTRK*-positivo. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

AUGTYRO es para uso oral. Las cápsulas se deben tragar enteras a la misma hora cada día. Las cápsulas no se deben abrir, triturar ni masticar, y el contenido de la cápsula no se debe disolver.

AUGTYRO puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2), pero no se debe tomar con pomelo, zumo de pomelo ni naranjas amargas (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Eficacia en distintos tipos de tumores

Los beneficios de AUGTYRO se han establecido en estudios de un solo grupo con pacientes adultos (N = 88) con tumores que presentaban genes de fusión *NTRK*. Se han demostrado efectos beneficiosos con AUGTYRO basados en la tasa de respuesta global y duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumor. El efecto puede ser diferente desde el punto de vista cuantitativo en función del tipo de tumor y de las alteraciones genómicas concomitantes (ver sección 5.1).

Sistema nervioso central (SNC)

Se ha notificado un espectro amplio de reacciones adversas del SNC en pacientes tratados con AUGTYRO, que incluyen mareo, ataxia y trastornos cognitivos (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes de estos riesgos con el tratamiento con AUGTYRO, ya que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si experimentan reacciones adversas del SNC (ver sección 4.7). En función de la intensidad, se debe interrumpir temporalmente la administración de AUGTYRO y reanudarla con la misma dosis o con una dosis reducida una vez se haya producido una mejora, o bien interrumpir permanentemente el tratamiento (ver sección 4.2).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se debe indicar a los pacientes que notifiquen los síntomas de enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis, entre los que se pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor u opresión en el pecho y hemoptisis. Se debe controlar a los pacientes con síntomas pulmonares de EPI/neumonitis de nueva aparición o que empeoran. Se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con AUGTYRO en pacientes para los que existan sospechas de EPI/neumonitis, e interrumpir permanentemente el tratamiento si se confirma la EPI/neumonitis (ver sección 4.2).

Fracturas óseas

Se han notificado fracturas óseas en pacientes adultos y pediátricos tratados con AUGTYRO en varios ensayos clínicos. Algunas de las fracturas en pacientes adultos y pediátricos se produjeron a causa de caídas u otros traumatismos en la zona afectada. En algunos pacientes se notificaron anomalías radiológicas que podrían indicar afectación tumoral. La mayoría de fracturas, tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos, se produjeron en las extremidades inferiores (p. ej., peroné, tibia o pie). Se debe evaluar sin demora a los pacientes con signos o síntomas de fracturas (p. ej., dolor, cambios en la movilidad o deformidad).

Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad inducida por medicamentos en pacientes tratados con AUGTYRO (ver sección 4.8). Según esté clínicamente indicado, se deben realizar pruebas de función hepática que incluyan ALT, AST y bilirrubina.

Insuficiencia hepática

AUGTYRO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. AUGTYRO no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave debido al riesgo potencial de sobreexposición y al aumento del riesgo de acontecimientos adversos (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Anticoncepción en hombres y mujeres

AUGTYRO puede perjudicar al feto si se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3).

Las mujeres en edad fértil se deben someter a una prueba de embarazo bajo supervisión médica antes de iniciar el tratamiento con AUGTYRO. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con AUGTYRO y durante 2 meses tras la última dosis.

AUGTYRO puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales sistémicos, incluidos los anticonceptivos orales (ver las secciones 4.5 y 4.6).

Los pacientes varones con pareja femenina en edad fértil deben utilizar preservativo durante el tratamiento con AUGTYRO y durante 4 meses tras la última dosis (ver las secciones 4.6 y 5.3).

Población pediátrica

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo acerca del uso de AUGTYRO en pacientes pediátricos mayores de 12 años de edad.

Interacciones con medicamentos

La administración concomitante de AUGTYRO con un inhibidor potente o moderado del CYP3A o de la P-gp incrementa la concentración plasmática de repotrectinib (ver sección 4.5), lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Se debe evitar la administración concomitante de AUGTYRO con inhibidores potentes o moderados del CYP3A o de la P-gp.

Durante el tratamiento con AUGTYRO, se debe evitar el consumo de pomelo y de productos derivados del pomelo.

La administración concomitante de AUGTYRO con un inductor potente o moderado del CYP3A o de la P-gp reduce la concentración plasmática de repotrectinib (ver sección 4.5), lo que puede reducir la eficacia de AUGTYRO, por lo que se debe evitar.

Excipientes

AUGTYRO contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

De acuerdo con los datos *in vitro*, el repotrectinib es un sustrato del CYP3A4 y de la P-gp.

Efectos de otros medicamentos sobre repotrectinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4 y de los inhibidores de la P-gp sobre repotrectinib

La administración concomitante de varias dosis por vía oral de itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp) con una única dosis de 80 mg de repotrectinib aumentó el AUC_{0-inf} de repotrectinib en 5,9 veces y la C_{max} en 1,7 veces. La administración concomitante de AUGTYRO con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 o de la P-gp (incluidos, pero no limitados a ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, verapamilo, nifedipino, felodipino, fluvoxamina, pomelo o naranja amarga) aumenta la concentración plasmática de repotrectinib, por lo que se debe evitar (ver sección 4.4).

Efectos de los inductores del CYP3A4 y de la P-gp sobre repotrectinib

La administración concomitante de varias dosis por vía oral de rifampicina (un inductor potente del CYP3A4 y de la P-gp) con una única dosis de 160 mg de repotrectinib redujo el AUC_{0-inf} de repotrectinib en un 92 % y la C_{max} en un 79 %. La administración concomitante de AUGTYRO con inductores potentes o moderados del CYP3A4 o de la P-gp (incluidos, pero no limitados a carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], apalutamida o ritonavir) reduce la concentración plasmática de repotrectinib, por lo que se debe evitar (ver sección 4.4).

Efectos de repotrectinib sobre otros medicamentos

Efecto de repotrectinib sobre los sustratos del CYP3A4

Repotrectinib es un inductor moderado del CYP3A4. La administración concomitante de 160 mg de repotrectinib una vez al día durante 14 días, seguida de la administración dos veces al día durante 7 días, redujo el AUC_{0-inf} y la C_{max} de una única dosis por vía oral de midazolam (un sustrato del CYP3A4) en un 69 % y un 48 %, respectivamente. Se recomienda tener precaución con la administración concomitante de sustratos del CYP3A4 (incluidos, pero no limitados a cisaprida, ciclosporina, fentanilo, tacrolimus, alfentanilo, sirolimus, everolimus, lovastatina y simvastatina) y repotrectinib, debido al riesgo de fracaso terapéutico.

Efecto de repotrectinib sobre los sustratos del CYP2B6

Los estudios *in vitro* indican que repotrectinib es un inductor del CYP2B6. La administración concomitante de AUGTYRO con sustratos sensibles del CYP2B6 (incluidos, pero no limitados a bupropión o efavirenz) puede reducir su exposición.

Efecto de repotrectinib sobre sustratos de enzimas reguladas por el PXR

Los estudios *in vitro* indican que repotrectinib puede inducir las enzimas reguladas por el receptor X de pregnano (PXR), incluidas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y UGT. Los datos *in vitro* también indican que repotrectinib inhibe el CYP2C8, CYP2C9 y UGT1A1. Se desconoce el efecto neto *in vivo* de la inducción y la inhibición, así como su relevancia clínica. La administración concomitante de AUGTYRO con sustratos del CYP2C8, del CYP2C9 o del CYP2C19 (incluidos pero no limitados a repaglinida, warfarina, tolbutamida u omeprazol) puede alterar su exposición.

Efecto de repotrectinib sobre otros sustratos de transportadores

Los datos *in vitro* indican que repotrectinib inhibe la P-gp, la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1), la proteína de extrusión de múltiples medicamentos y toxinas (MATE1) y la MATE2-K. La administración concomitante de AUGTYRO con sustratos sensibles de la P-gp (incluidos, pero no limitados a dabigatrán etexilato, digoxina, edoxabán o fexofenadina), de la BCRP (incluidos, pero no limitados a metotrexato, rosuvastatina o sulfasalazina), de OATP1B1 (incluidos, pero no limitados a valsartán o estatinas), de MATE1 o de MATE2-K (incluido, pero no limitado a metformina) puede aumentar su exposición. Se desconoce la relevancia clínica.

Anticonceptivos orales

Repotrectinib es un inductor moderado del CYP3A4, lo que puede reducir la exposición a progesterona o estrógeno hasta un nivel que podría reducir la efectividad de los anticonceptivos

hormonales sistémicos, incluidos los anticonceptivos orales. Por tanto, se recomienda que las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales sistémicos utilicen también un método de barrera (ver sección 4.6).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/medidas anticonceptivas en hombres y mujeres

Se realizarán pruebas de embarazo supervisadas médicamente en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con AUGTYRO.

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante al menos 2 meses después de la administración de la última dosis de AUGTYRO. AUGTYRO puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales sistémicos, incluidos los anticonceptivos orales. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que estén utilizando métodos anticonceptivos hormonales que utilicen un método anticonceptivo de barrera adicional (ver sección 4.5).

Los pacientes varones con pareja femenina en edad fértil deben utilizar preservativo durante el tratamiento y durante 4 meses tras la última dosis de AUGTYRO.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de AUGTYRO en mujeres embarazadas. De acuerdo con los estudios realizados en animales y con su mecanismo de acción, repotrectinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No se debe utilizar AUGTYRO a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con AUGTYRO. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos (ver las secciones 4.4 y 5.3).

Lactancia

Se desconoce si repotrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con AUGTYRO y durante 10 días después de la última dosis.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con repotrectinib (ver sección 5.3). Se desconoce el efecto de repotrectinib sobre la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de AUGTYRO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de que se produzcan efectos sobre el SNC y trastornos de la visión con AUGTYRO, ya que estos efectos pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si experimentan reacciones adversas del SNC y trastornos de la visión (ver las secciones 4.4 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en adultos fueron mareo (65 %), disgeusia (57 %), estreñimiento (39 %), parestesia (39 %), anemia (38 %) y disnea (31 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía (6,2 %), disnea (3,5 %), derrame pleural (3,0 %), pirexia (1,2 %), debilidad muscular (1,1 %), anemia (1,1 %) y neumonitis (1,1 %). Se produjeron reacciones adversas de grado ≥ 3 en el 43 % de los pacientes; las reacciones notificadas con mayor frecuencia fueron anemia (8,8 %), disnea (6,7 %), neumonía (5,7 %), elevación de la creatinfosfoquinasa en sangre (3,4 %), aumento de peso (3,2 %), elevación de la aspartato aminotransferasa (2,7 %), derrame pleural (2,3 %) y disminución del recuento de neutrófilos (2,1 %). El 6,2 % de los pacientes interrumpió permanentemente el tratamiento debido a una reacción adversa.

Tabla de reacciones adversas

En las Tablas 3 y 4 se resumen las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con AUGTYRO en el ensayo TRIDENT-1 realizado en pacientes adultos ($n = 565$) y en el ensayo CARE, realizado en pacientes pediátricos ($n = 38$). Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

A menos que se indique lo contrario, las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de acontecimientos adversos por cualquier causa identificadas en los pacientes expuestos a AUGTYRO en ensayos clínicos, con una mediana de la duración de la exposición de 7,6 meses. Ver sección 5.1 para obtener información sobre el ensayo clínico principal.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes adultos tratados con AUGTYRO

		%, todos los grados	%, grado ≥ 3
Infecciones e infestaciones			
Muy frecuentes	neumonía	10,3	5,7
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	anemia	38,1	8,8
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Frecuentes	hiperuricemia ^a	5,0	0,7
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	mareo ^b	65,5	3,2
	ataxia ^c	29,0	0,5
	trastornos cognitivos ^d	22,3	1,2
	parestesia ^c	39,1	0,7
	neuropatía sensitiva periférica ^f	20,2	1,1
	trastornos del sueño ^g	17,3	0,2
	cefalea	20,0	0,4
	disgeusia ^h	56,5	0
Trastornos oculares			
Muy frecuentes	trastornos de la visión ⁱ	14,2	0,5

		%, todos los grados	%, grado ≥ 3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Muy frecuentes	disnea	31,3	6,7
	tos	18,9	0,2
Frecuentes	neumonitis ^j	3,2	0,9
	derrame pleural	7,1	2,3
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	náuseas	20,7	1,2
	vómitos	14,5	1,1
	estreñimiento	39,3	0,2
	diarrea	15,0	0,9
Frecuentes	dolor abdominal	7,3	0,5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	debilidad muscular	21,6	1,9
	dolor en una extremidad	11,9	0,4
	artralgia	15,2	0,4
	mialgia	12,2	0,5
	dolor de espalda	10,1	0,5
Frecuentes	fracturas óseas ^k	3,5	0,5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	pirexia	12,7	0,7
	fatiga	24,8	1,2
	disminución del apetito	11,3	0,4
	edema periférico	11,7	0
Exploraciones complementarias			
Muy frecuentes	aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	17,5	3,4
	aumento de peso	14,7	3,2
	aumento de la alanina aminotransferasa	22,1	1,9
	aumento de la aspartato aminotransferasa	20,9	2,7
Frecuentes	disminución del recuento de linfocitos	4,6	1,6
	disminución del recuento de leucocitos	9,0	0,9
	disminución del recuento de neutrófilos	8,0	2,1
	aumento de la gamma glutamiltransferasa	6,7	1,2
	aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	8,3	1,1
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Frecuentes	caída	4,6	0,5

^a Hiperuricemia (hiperuricemia, aumento del ácido úrico en sangre)

^b Mareo (mareo, vértigo, mareo postural, mareo con el esfuerzo, vértigo posicional)

^c Ataxia (ataxia, alteración de la marcha, trastorno del equilibrio, ataxia cerebelosa, coordinación anormal, nistagmo)

^d Trastornos cognitivos (deterioro de la memoria, alteración de la atención, trastorno cognitivo, estado confusional, delirio, amnesia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, afasia, alteración del estado de consciencia, disminución del nivel de consciencia, bradifrenia, trastorno delirante, disgrafía, alucinación, discapacidad intelectual, trastorno mental, cambios en el estado mental, descompensación neurológica)

^e Parestesia (parestesia, hipoestesia, disestesia, sensación de ardor, anestesia, hormigueo)

^f Neuropatía sensitiva periférica (neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía sensitivomotora periférica, polineuropatía)

^g Trastornos del sueño (somnolencia, insomnio, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, trastorno del sueño, sueños anormales, narcolepsia, síndrome de apnea obstructiva del sueño, roncar)

^h Disgeusia (disgeusia, trastorno del gusto, ageusia, alteración sensitiva, alodinia, hipogeusia, pérdida de sensibilidad)

ⁱ Trastornos de la visión (visión borrosa, alteración visual, ojo seco fotofobia, defecto del campo visual, conjuntivitis, diplopía, dolor ocular, edema periorbitario, astenopía, catarata, hematoma ocular, reacción de fotosensibilidad, disminución de la agudeza visual, células flotantes en el vítreo, blefaroespasmó, catarata nuclear, ceguera para los colores, infección ocular, edema del ojo, hinchazón ocular, trastorno del párpado, lesión palpebral, prurito en el párpado, glaucoma, iridociclitis, miopía, ceguera nocturna, herpes zóster oftálmico, edema orbital)

^j Neumonitis (neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial)

^k Fracturas óseas (fractura del pie, fractura de costilla, fractura patológica, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura de fémur, fractura de peroné, fractura por compresión de la columna vertebral, fractura esternal, fractura de miembro superior)

Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes pediátricos ≤ 18 años tratados con AUGTYRO en el ensayo CARE*

		% , todos los grados	% , grado ≥ 3
Infecciones e infestaciones			
Frecuentes	neumonía	5,3	2,6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	anemia	50,0	15,8
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	aumento del apetito	13,2	0
	hipercalemia	10,5	0
	hiperuricemia ^a	15,8	0
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	mareo	21,1	0
	ataxia ^b	15,8	0
	trastornos cognitivos ^c	10,5	0
	parestesia	13,2	0
	trastornos del sueño ^d	18,4	2,6
	cefalea	31,6	0
	disgeusia ^e	26,3	0
Frecuentes	neuropatía sensitiva periférica ^f	5,3	0
Trastornos oculares			
Muy frecuentes	trastornos de la visión ^g	10,5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Muy frecuentes	disnea	15,8	2,6
	tos	26,3	0
Frecuentes	derrame pleural	5,3	2,6
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	náuseas	28,9	0
	vómitos	21,1	0
	estreñimiento	39,5	2,6
	diarrea	18,4	5,3
	dolor abdominal	15,8	2,6
Frecuentes	parestesia oral	7,9	0

		%, todos los grados	%, grado ≥ 3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	fracturas óseas ^h	18,4	5,3
	artralgia	10,5	0
Frecuentes	mialgia	7,9	0
	debilidad muscular	7,9	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	pirexia	26,3	0
	fatiga	36,8	2,6
Exploraciones complementarias			
Muy frecuentes	aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	15,8	0
	aumento de peso	26,3	15,8
	disminución del recuento de linfocitos	18,4	0
	disminución del recuento de leucocitos	23,7	0
	disminución del recuento de neutrófilos	21,1	2,6
	aumento de la aspartato aminotransferasa	23,7	2,6
	aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	13,2	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Frecuentes	caída	7,9	0

^a Hiperuricemia (hiperuricemia, aumento del ácido úrico en sangre)

^b Ataxia (alteración de la marcha, ataxia)

^c Trastornos cognitivos (afasia, estado confusional, deterioro de la memoria, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, disminución del nivel de consciencia))

^d Trastornos del sueño (somnia, insomnio, síndrome de apnea obstructiva del sueño)

^e Disgeusia (disgeusia, alodinia)

^f Neuropatía sensitiva periférica (neuropatía sensitiva periférica, neuropatía periférica motora)

^g Trastornos de la visión (visión borrosa, dolor ocular, hemianopsia homónima, fotofobia, deficiencia visual))

^h Fracturas óseas (fractura de tobillo, fractura del pie, fractura por sobrecarga, fractura del peroné, fractura, fractura de la tibia)

* En las frecuencias se incluyen datos de dos pacientes adultos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mareo

De los 565 pacientes adultos que recibieron al menos una dosis de AUGTYRO en el ensayo TRIDENT-1, se notificó mareo (que incluye mareo, vértigo, mareo postural, mareo con el esfuerzo y vértigo posicional) en el 65,5 % (370/565) de los pacientes; se notificó mareo de grado 3 en el 3,2 % (18/565) de los pacientes.

La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 7 días (rango de 1 día a 2,1 años). La resolución se produjo en 187 pacientes (50,5 %) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 40,0 semanas (rango de 0,1 semanas a 323,6+ semanas). Debido al mareo, fue necesaria la reducción de la dosis en el 11,5 % (65/565) de los pacientes y la interrupción temporal de la administración de AUGTYRO en el 10,3 % (58/565) de los pacientes.

Ataxia

Se notificó ataxia (que incluye ataxia, alteración de la marcha, trastorno del equilibrio, ataxia cerebelosa y coordinación anormal) en el 29,0 % (164/565) de los pacientes; se notificó ataxia de grado 3 en el 0,5 % (3/565) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 17 días (rango de 1 día a 3,1 años). La resolución se produjo en 85 pacientes (51,8 %) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 28,4 semanas (rango de 0,4+ semanas a 257,6+ semanas). Debido a la ataxia, fue necesaria la reducción de la dosis en el 7,6 % (43/565) de los pacientes, la interrupción

temporal de la administración de AUGTYRO en el 5,0 % (28/565) de los pacientes y la interrupción permanente en el 0,2 % (1/565) de los pacientes.

Trastornos cognitivos

Se notificaron trastornos cognitivos en el 22,3 % (126/565) de los pacientes. Entre los trastornos cognitivos se incluyeron deterioro de la memoria (12,2 %), alteración de la atención (10,3 %), trastorno cognitivo (6,2 %), estado confusional (2,1 %), delirio (1,2 %), amnesia (0,9 %), trastorno por déficit de atención e hiperactividad y afasia (0,7 % cada uno), disminución del nivel de consciencia (0,5 %), estado de consciencia alterado y descompensación neurológica (0,4 % cada uno), bradifrenia, trastorno delirante, disgrafía, alucinaciones, discapacidad intelectual, trastorno mental y cambios en el estado mental (0,2 % cada uno); se notificaron trastornos cognitivos de grado 3 en el 1,2 % (7/565) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de trastornos cognitivos fue de 37 días (rango de 1 día a 2,1 años). La resolución se produjo en 56 pacientes (44,4 %) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 69,3 semanas (rango de 0,1 semanas a 235,7+ semanas). Debido a las reacciones adversas cognitivas, fue necesaria la reducción de la dosis en el 1,9 % (11/565) de los pacientes, la interrupción temporal de la administración de AUGTYRO en el 1,6 % (9/565) de los pacientes y la interrupción permanente en el 0,9 % (5/565) de los pacientes.

La incidencia de reacciones adversas del SNC notificadas fue similar entre pacientes con y sin metástasis en el SNC.

Fracturas óseas

Se notificaron fracturas óseas (que incluyen fractura del pie, fractura de costilla, fractura patológica, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura de fémur, fractura de peroné, fractura por compresión de la columna vertebral, fractura esternal y fractura de miembro superior) en el 3,5 % (20/565) de los pacientes; se notificaron fracturas óseas de grado 3 en el 0,4 % (2/565) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 5,6 meses (rango de 10 días a 2,5 años). La resolución se produjo en 10 pacientes (50,0 %) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 40 semanas (rango de 0,1 semanas a 220,9+ semanas). Fue necesario interrumpir temporalmente la administración en el 0,7 % (4/565) de los pacientes. Fue necesario interrumpir permanentemente la administración de AUGTYRO en el 0,2 % (1/565) de los pacientes debido a fracturas óseas.

Se notificaron fracturas óseas (que incluyen fractura de tobillo, fractura del pie, fractura, fractura por sobrecarga, fractura de tibia y fractura de peroné) en el 18,4 % (7/38) de los pacientes pediátricos; se notificaron fracturas óseas de grado 3 en el 5,3 % (2/38) de los pacientes pediátricos. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 4,2 meses (rango de 25 días a 16,9 meses). La resolución se produjo en el 57,1 % (4/7) de los pacientes, con un tiempo hasta la resolución de entre 10 días y 6,7 meses. Fue necesario interrumpir temporalmente la administración en el 10,5 % (4/38) de los pacientes. Fue necesario interrumpir permanentemente la administración de AUGTYRO en el 2,6 % (1/38) de los pacientes pediátricos debido a fracturas óseas.

EPI/neumonitis

De los 565 pacientes tratados con AUGTYRO, se notificó EPI/neumonitis en el 3,2 % (18/565) de los pacientes; se notificó EPI/neumonitis de grado 3 en el 0,9 % (5/565) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 56 días (de 18 días a 11,7 meses). La resolución se produjo en 12 pacientes (66,7 %) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 7,4 semanas (rango de 0,6 semanas a 67,7 semanas). Debido a la EPI/neumonitis, fue necesaria la interrupción temporal de la administración en el 1,4 % (8/565) de los pacientes, la reducción de la dosis en el 0,5 % (3/565) de los pacientes y la interrupción permanente de la administración de AUGTYRO en el 0,9 % (5/565) de los pacientes.

Disnea

De los 565 pacientes tratados con AUGTYRO, se produjo disnea en el 31,3 % (177/565) de los pacientes y disnea de grado 3 en el 5,1 % (29/565) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la disnea fue de 43 días (rango de 1 día a 2,1 años). La resolución se produjo en 75 pacientes (42,4 %) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 35,6 semanas (rango de 0,1 semanas a 269,1+ semanas). Debido a la disnea, fue necesaria la reducción de la dosis en el 1,6 %

(9/565) de los pacientes, la interrupción temporal de la administración en el 6,5 % (37/565) de los pacientes y la interrupción permanente de la administración de AUGTYRO en el 1,1 % (6/565) de los pacientes.

Hepatotoxicidad

De los 565 pacientes tratados con AUGTYRO, se observó elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) en el 22,1 % (125/565) de los pacientes y elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) en el 20,9 % (118/565) de los pacientes, incluyendo elevación de la ALT y de la AST de grado 3 en el 1,8 % (10/565) y el 2,5 % (14/565) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 19 días (rango de 1 día a 2,9 años). La resolución se produjo en 120 pacientes (78,9 %) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5 semanas (de 0,7+ semanas a 92,0+ semanas). Fue necesario interrumpir temporalmente la administración en el 3 % (17/565) de los pacientes y reducir la dosis en el 1,2 % (7/565) de los pacientes.

Trastornos de la visión

De los 565 pacientes que recibieron AUGTYRO, se produjeron cambios en la visión en el 14,2 % (80/565) de los pacientes, incluidos trastornos de la visión de grado 3 en el 0,5 % (3/565) de los pacientes. Los trastornos de la visión incluyeron visión borrosa (4,1 %), alteración visual (2,3 %) y ojo seco (1,6 %). La resolución se produjo en 34 pacientes (42,5 %) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 0,1 semanas a 226,9+ semanas. Debido a los trastornos de la visión, fue necesaria la interrupción temporal de la administración en el 1,2 % (7/565) de los pacientes, la reducción de la dosis en el 0,2 % (1/565) de los pacientes y la interrupción permanente de la administración de AUGTYRO en el 0,2 % (1/565) de los pacientes.

Debilidad muscular

AUGTYRO puede provocar debilidad muscular con o sin elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK). De los 565 pacientes tratados con AUGTYRO, se produjo debilidad muscular en el 21,6 % (122/565) de los pacientes y debilidad muscular de grado 3 en el 1,9 % (11/565) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la debilidad muscular fue de 39 días (rango de 1 día a 3,4 años). La resolución se produjo en 49 pacientes (40,2 %) con una mediana del tiempo hasta la resolución de 86,6 semanas (de 0,3 semanas a 236,6+ semanas). Debido a la debilidad muscular, fue necesaria la interrupción temporal de la administración en el 5,5 % (31/565) de los pacientes, la reducción de la dosis en el 4,8 % (27/565) de los pacientes y la interrupción permanente de la administración de AUGTYRO en el 0,9 % (5/565) de los pacientes.

Población pediátrica

La seguridad de AUGTYRO se evaluó en 38 pacientes pediátricos (incluidos 22 pacientes pediátricos de < 12 años de edad, 14 pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad y 2 pacientes de ≥ 18 años de edad) con tumores avanzados o metastásicos con genes de fusión *ALK*, *ROS1* o *NTRK1-3* en el ensayo CARE, un ensayo de fase I/II, abierto, multicéntrico, de un solo grupo y multicohorte. De los 14 pacientes de entre 12 y 17 años de edad, 7 eran *NTRK* positivos.

Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos fueron comparables en frecuencia e intensidad a las observadas en adultos, excepto las fracturas óseas, que se observaron con mayor frecuencia en pacientes pediátricos (18,4 %) que en adultos (3,5 %). No hubo diferencias evidentes entre el espectro de reacciones adversas notificadas en adultos y en la población pediátrica, ni se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas. Los acontecimientos notificados en la población adulta también se pueden observar en niños y adolescentes. Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes pediátricos fueron estreñimiento, fatiga y cefalea. Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes en pacientes pediátricos fueron aumento de peso, diarrea y fracturas óseas.

Pacientes de edad avanzada

De los 565 pacientes que recibieron AUGTYRO, el 25 % tenían 65 años o más y el 6 % tenían 75 años de edad o más. La frecuencia de las reacciones adversas fue, en general, similar entre los pacientes de < 65 años de edad y los pacientes de ≥ 65 años de edad. Las frecuencias de las reacciones adversas

graves fueron superiores en pacientes de 65-75 años de edad (48 %) y de ≥ 75 años de edad (63 %) en comparación con pacientes de 18-65 años de edad (37 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes en pacientes de ≥ 65 años de edad fueron neumonía, disnea y derrame pleural. La tasa de interrupción permanente fue superior en pacientes de 65-75 años de edad (16 %) y de ≥ 75 años de edad (23 %) en comparación con pacientes de 18-65 años de edad (9 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Existen datos limitados acerca de la sobredosis con AUGTYRO. No se han establecido los síntomas de la sobredosis. En caso de sobredosis, los profesionales sanitarios deben seguir las medidas de soporte generales y aplicar un tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EX28

Mecanismo de acción

Repotrectinib es un inhibidor del protooncógeno proteína tirosina quinasa *ROS1*, de los receptores de tropomiosina tirosina quinasa (TRK) TRKA, TRKB y TRKC, y de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) con valores de IC_{50} de 0,05 a 1,04 nM.

Las proteínas de fusión que incluyen los dominios *ROS1* o TRK ejercen su potencial tumorigénico mediante la hiperactivación de las vías de señalización descendentes, lo que provoca una proliferación celular descontrolada. Repotrectinib ha demostrado la inhibición *in vitro* e *in vivo* de líneas celulares que expresan los oncogenes de fusión diana *ROS1*, TRKA, TRKB y TRKC, así como las mutaciones correspondientes (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Repotrectinib se une completamente dentro del bolsillo de unión a ATP y evita la interferencia estérica tanto de las mutaciones *gatekeeper* como de las *solvent-front*.

Electrofisiología cardíaca

En el análisis de datos de ECG de 334 pacientes del ensayo TRIDENT-1 de fase II, que habían recibido AUGTYRO a la dosis recomendada (se desconoce el estado prandial), se demostró que el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 90 % del cambio de QTcF desde el inicio ($\Delta QTcF$) superó los 10 milisegundos (ms) para las estimaciones de unos pocos puntos temporales, pero permaneció en < 20 ms.

En TRIDENT-1 no se inscribió a pacientes con riesgo aumentado de prolongación del intervalo QTc.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de repotrectinib se evaluó en pacientes adultos con tumores sólidos portadores de reordenamientos en *ROS1* o *NTRK1-3* en un ensayo clínico de fase I/II, abierto, multicéntrico, de un solo grupo y multicohorte (TRIDENT-1). Los pacientes recibieron distintas dosis y pautas de repotrectinib (156 [91 %] recibieron repotrectinib 160 mg por vía oral una vez al día durante los

primeros 14 días de tratamiento, seguidos de 160 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable).

La variable primaria de la eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) mediante revisión central independiente ciega con enmascaramiento (*blinded independent central review*, BICR), de acuerdo con los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) versión 1.1. Las variables secundarias fueron la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) según BICR y de acuerdo con los criterios RECIST v1.1, y la supervivencia global (SG). La respuesta intracraneal de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 modificados se evaluó mediante BICR. Se realizaron evaluaciones tumorales mediante técnicas de imagen al menos cada 8 semanas.

CPNM ROS1-positivo

La eficacia de repotrectinib fue evaluada en un subgrupo agrupado de pacientes adultos con CPNM *ROS1*-positivo localmente avanzado o metastásico, de fase I/II de TRIDENT-1. Los pacientes debían tener un estado funcional ECOG ≤ 1 , enfermedad medible según los criterios RECIST v1.1 y ≥ 8 meses de seguimiento desde la primera dosis. La identificación de fusiones de *ROS1* en muestras tumorales se realizó previamente en laboratorios locales mediante *next generation sequencing* (NGS), reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Se requirió confirmación del laboratorio central mediante un ensayo analíticamente validado de NGS para todos los tumores con resultado positivo para *ROS1* en los análisis mediante FISH de los laboratorios locales. Se identificaron fusiones de *ROS1* mediante NGS en el 57 %, mediante FISH en el 22 % y mediante PCR en el 21 % de los pacientes. En todos los pacientes se evaluó la presencia de lesiones en el SNC a nivel basal.

La mediana de edad de los 121 pacientes que nunca habían recibido un inhibidor de *ROS1* era de 57 años (rango: 28 - 93), el 23 % tenían 65 años o más y el 5 % tenían 75 años o más. La mayoría eran mujeres (56 %), de raza asiática (60 %) o blanca (30 %) y nunca habían fumado (63 %). El estado funcional basal ECOG fue de 0 (38 %) y 1 (62 %). Al inicio del ensayo, el 92 % de los pacientes tenía enfermedad metastásica, el 25 % de los pacientes tenía metástasis en el SNC según BICR, el 97 % de los pacientes tenía adenocarcinoma y el 26 % de los pacientes había recibido quimioterapia previa basada en platino para la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

La mediana de edad de los 107 pacientes que habían recibido previamente 1 inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) de *ROS1* (crizotinib 77 %, entrectinib 21 % y ceritinib 3 %) sin quimioterapia previa basada en platino era de 57 años, (rango: 33 - 81), el 29 % tenían 65 años o más y el 8 % tenían 75 años o más. La mayoría eran mujeres (74 %), de raza asiática (42 %) o blanca (49 %), nunca habían fumado (68 %) y tenían un estado funcional ECOG de 0 (34 %) y 1 (66 %) en el estado basal. En el estado basal, el 98 % de los pacientes tenía enfermedad metastásica, el 40 % tenía metástasis en el SNC según BICR y el 96 % tenía adenocarcinoma.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con CPNM *ROS1*-positivo evaluados mediante BICR

Parámetros de eficacia	Pacientes no tratados previamente con un inhibidor de <i>ROS1</i> (N = 121)	Pacientes tratados previamente con un inhibidor de <i>ROS1</i> (N = 107)
Tasa de respuesta global confirmada, % (IC del 95 %)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Tasa de respuesta completa, n (%)	15 (12)	8 (8)
Tasa de respuesta parcial, n (%)	78 (65)	44 (41)

Parámetros de eficacia	Pacientes no tratados previamente con un inhibidor de <i>ROS1</i> (N = 121)	Pacientes tratados previamente con un inhibidor de <i>ROS1</i> (N = 107)
Mediana de la duración de la respuesta (mDR) en meses (IC del 95 %)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Rango (meses)	1,4+; 49,7+	1,8+; 31,4
Respuesta de 12 meses de duración, % (IC del 95 %)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
Respuesta de 18 meses de duración, % (IC del 95 %)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
Respuesta de 24 meses de duración, % (IC del 95 %)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

Los datos de DR se han obtenido mediante estimación de Kaplan-Meier.

El seguimiento mínimo fue de 7 meses.

«+» indica una respuesta en curso.

NE: No estimable

La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,84 meses (rango de 1,5 a 7,4) para los pacientes no tratados previamente con TKI y de 1,84 meses (rango de 1,6 a 22,1) para los pacientes tratados previamente con un TKI.

De los 121 pacientes no tratados previamente con TKI, 14 pacientes tenían metástasis medibles en el SNC a nivel basal según BICR (4 pacientes se sometieron a una intervención del SNC en los 60 días siguientes a la primera dosis del tratamiento del estudio), y se observó respuesta intracraneal en 12 pacientes (3 RC y 9 RP), con una TRG intracraneal del 86 % (IC del 95 %: 57; 98). De los 107 pacientes tratados previamente con TKI sin quimioterapia previa basada en platino, 23 pacientes tenían metástasis medibles en el SNC a nivel basal según BICR (7 pacientes se sometieron a una intervención del SNC en los 60 días siguientes a la primera dosis del tratamiento del estudio), y se observó respuesta intracraneal en 10 pacientes (2 RC y 8 RP), con una TRG intracraneal del 44 % (IC del 95 %: 23; 66).

En 35 pacientes con mutación en la región *solvent-front*, la TRG fue del 51,4 % (IC del 95 %: 34,0; 68,6).

Tumores sólidos positivos para el gen de fusión NTRK

La eficacia de repotrectinib fue evaluada en una población agrupada de pacientes con tumores sólidos localmente avanzados (no aptos para cirugía, radiación ni tratamiento multimodal) o metastásicos positivos para el gen de fusión *NTRK*, de fase I/II. Los pacientes debían tener un estado funcional ECOG ≤ 1 , enfermedad medible mediante los criterios RECIST v1.1 y ≥ 8 meses de seguimiento desde la primera dosis. La identificación de los genes de fusión de *NTRK* en muestras tumorales se realizó previamente en laboratorios locales mediante NGS, PCR o FISH. Se requirió confirmación del laboratorio central mediante un ensayo analíticamente validado de NGS para todos los tumores con resultado positivo para los genes de fusión *NTRK1-3* en los análisis mediante FISH de los laboratorios locales. Se identificaron fusiones de *NTRK* mediante NGS en el 96 %, mediante FISH en el 2,5 % y mediante PCR en el 1,7 % de los pacientes. En todos los pacientes se evaluó la presencia de lesiones en el SNC a nivel basal.

La mediana de edad de los 51 pacientes de fase I/II que nunca habían recibido TKI fue de 61 años (rango: 25-84), el 41 % tenían 65 años o más y el 12 % tenían 75 años o más. La mayoría eran mujeres (53 %); de raza asiática (51 %) o blanca (25 %). El estado funcional basal ECOG fue de 0 (45 %) y 1 (55 %). A nivel basal, el 96 % de los pacientes tenía enfermedad metastásica y el 20 % tenía metástasis en el SNC según BICR.

Los tumores más frecuentes fueron CPNM (53 %), cáncer de tiroides (12 %), cáncer de glándula salival (10 %) y sarcoma de tejidos blandos (6 %).

De los 69 pacientes de fase I/II que habían recibido previamente TKI, el 17 % había recibido 2 tratamientos previos con TKI, el 52 % había recibido larotrectinib y el 46 % había recibido entrectinib; la mediana de edad era de 56 años (rango: 18-81), el 36 % tenían 65 años o más y el 7 % tenían 75 años o más. Los pacientes eran mujeres (48 %); de raza asiática (30 %) o blanca (58 %). El estado funcional ECOG basal fue de 0 (39 %) y 1 (61 %). A nivel basal, el 91 % de los pacientes tenía enfermedad metastásica y el 23 % tenía metástasis en el SNC según BICR. Los tumores más frecuentes fueron CPNM (25 %), cáncer de glándula salival (17 %), sarcoma de tejidos blandos (15 %) y cáncer de tiroides (10 %).

La TRG y la DR se evaluaron mediante BICR y de acuerdo con los criterios RECIST v1.1. La respuesta intracraneal de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 modificados se evaluó mediante BICR. Se realizaron evaluaciones tumorales mediante obtención de imágenes al menos cada 8 semanas. En las poblaciones de análisis principal de la eficacia se incluyeron 51 pacientes no tratados previamente con TKI y 69 pacientes que habían recibido 1 tratamiento previo con TKI. Los resultados de eficacia con un seguimiento mínimo de 8 meses se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6: Eficacia global según BICR en adultos con tumores positivos para el gen de fusión *NTRK*

Parámetros de eficacia	Pacientes no tratados previamente con TKI (n = 51)	Pacientes tratados previamente con TKI (n = 69)
Tasa de respuesta global confirmada, % (IC del 95 %)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Respuesta completa, N (%)	8 (16)	2 (3)
Respuesta parcial, N (%)	22 (43)	31 (45)
Mediana de la duración de la respuesta en meses (IC del 95 %)	NE (NE; NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Rango (meses)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
Respuesta con 6 meses de duración, % (IC del 95 %)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
Respuesta con 9 meses de duración, % (IC del 95 %)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
Respuesta con 12 meses de duración, % (IC del 95 %)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

Los IC del 95 % se basan en la metodología de Kaplan-Meier y en ellos se emplea la estimación de la varianza de Greenwood.

Los datos de la DR se han obtenido mediante estimación de Kaplan-Meier.

El seguimiento mínimo fue de 8 meses.

«+» indica una respuesta en curso.

NE: No estimable

La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,8 meses (rango de 1,6 a 7,3) para los pacientes no tratados previamente con TKI y de 1,9 meses (rango de 1,7 a 3,7) para los pacientes tratados previamente con TKI.

En los 30 pacientes tratados previamente con TKI y mutación de *NTRK* en la región *solvent-front* a nivel basal, la TRG fue del 53 % (IC del 95 %: 34,3; 71,7).

La TRG y la DR por tipo de tumor en pacientes adultos con tumores sólidos positivos para el gen de fusión *NTRK* se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados de eficacia en pacientes con tumores sólidos positivos para el gen de fusión *NTRK* sin tratamiento previo con TKI

Tipo de tumor	Pacientes (N = 51)	TRG		DR
		n (%)	IC del 95 %	Rango (meses)
CPNM	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Cáncer de tiroides	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Cáncer de glándula salival	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Sarcoma de tejidos blandos	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Otros*	3	EE, EE, EE	N/P	N/P
Cáncer colorrectal	2	RC, EE	N/P	7,5+
Cáncer de mama	2	EP, EP	N/P	N/P
Glioblastoma	1	EE	N/P	N/P
Colangiocarcinoma	1	EP	N/P	N/P
Tumor de la vaina de nervio periférico	1	RP	N/P	23,0+

* Incluye cáncer de esófago, cáncer de próstata y cáncer de cabeza y cuello.

EP: enfermedad progresiva; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; N/P: no procede.

«+» indica una respuesta en curso.

Tabla 8: Resultados de eficacia en pacientes con tumores sólidos positivos para el gen de fusión *NTRK* tratados previamente con TKI

Tipo de tumor	Pacientes (N = 69)	TRG		DR
		n (%)	IC del 95 %	Rango (meses)
CPNM	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Cáncer de glándula salival	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Sarcoma de tejidos blandos	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Cáncer de tiroides	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Otros*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Cáncer colorrectal	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastoma	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Tumor neuroendocrino	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Cáncer pancreático	3	EP, EP, EE	N/P	N/P
Colangiocarcinoma	2	RP, EP	N/P	1,8
Tumor de la vaina de nervio periférico	2	RP, RP	N/P	5,5; 11,1
Cáncer de mama	1	RP	N/P	15,6+

* Incluye cáncer de vesícula biliar, cáncer de cuello del útero, tumor del estroma gastrointestinal, carcinoma mucoepidermoide y cáncer primario desconocido

EP: enfermedad progresiva; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; N/P: no procede.

«+» indica una respuesta en curso.

Debido a la rareza de los cánceres positivos para los genes de fusión *NTRK*, se estudió a pacientes con distintos tipos de tumor, algunos de ellos con un número limitado de pacientes, lo que causa incertidumbre en la estimación de la TRG por tipo de tumor. La TRG de la población total puede no reflejar la respuesta esperada en un tipo específico de tumor.

AUGTYRO se evaluó en pacientes pediátricos con tumores localmente avanzados o metastásicos con alteración de genes *NTRK* en el ensayo CARE, de fase I/II, abierto, multicéntrico, de un solo grupo y multicohorte. La eficacia fue evaluada en pacientes que recibieron AUGTYRO por vía oral con dosis de 160 mg una vez al día, de 160 mg una vez al día durante 14 días seguidos de 160 mg dos veces al

día o la dosis equivalente a la de pacientes adultos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes debían tener una puntuación Lansky (< 16 años) o Karnofsky (≥ 16 años) de al menos 50, y enfermedad medible según los criterios RECIST v1.1 o los criterios de evaluación de la respuesta en neurooncología (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO). Los pacientes con un tumor primario del SNC o con metástasis en el SNC debían ser neurológicamente estables y en tratamiento con una dosis estable o decreciente de esteroides durante, al menos, los 14 días previos al reclutamiento.

La identificación de los genes de fusión *NTRK1-3* en muestras tumorales se realizó previamente en laboratorios locales mediante NGS, PCR o FISH. Se requirió confirmación posterior del laboratorio central mediante un ensayo analíticamente validado de NGS para todos los tumores con resultado positivo para el gen de fusión *NTRK* en los análisis mediante FISH de los laboratorios locales.

La variable primaria de eficacia fue la TRG mediante BICR de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 o RANO, y las variables secundarias de eficacia fueron la DR, la SLP y la SG mediante BICR de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 o RANO. Se realizaron evaluaciones tumorales mediante obtención de imágenes al menos cada 8 semanas.

En el ensayo CARE se evaluó a 13 pacientes pediátricos positivos para *NTRK* (rango de edad: de 1 a 15 años; 5 de ellos de 12 a 17 años) que tenían enfermedad medible en el nivel basal según BICR y al menos una exploración posterior al inicio. De ellos, 5 pacientes no habían recibido tratamiento previo con un TKI de *NTRK* (3 tumores del SNC y 2 tumores sólidos) y 8 pacientes sí habían recibido tratamiento previo con un TKI de *NTRK* (3 tumores del SNC y 5 tumores sólidos).

En los 5 pacientes no tratados previamente con TKI se observaron 1 respuesta completa y 2 respuestas parciales. En los 8 pacientes tratados previamente con TKI hubo 2 respuestas parciales.

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con AUGTYRO en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos positivos para el gen de fusión *NTRK* (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos (FC) de repotrectinib se han caracterizado en pacientes con tumores sólidos positivos para el gen de fusión *NTRK*, en pacientes con CPNM *ROSI*-positivo y en sujetos sanos. Los aumentos de la concentración máxima ($C_{\max}$) y del área bajo la curva a lo largo del tiempo hasta el infinito ($AUC_{0-\infty}$) fueron aproximadamente proporcionales a la dosis (pero sin llegar a ser lineales), con pendientes estimadas de 0,78 y 0,70, respectivamente, en el intervalo de dosis única de 40 mg a 240 mg. La FC en estado estacionario fue dependiente del tiempo debido a la autoinducción del CYP3A4. La concentración media (C_{med}) en estado estacionario de la pauta posológica de 160 mg dos veces al día es similar a la C_{med} tras la administración de una única dosis de 160 mg.

La media geométrica (CV%) en estado estacionario de la $C_{\max}$ estimada de repotrectinib es de 572 ng/ml (38,3 %), la $C_{\min}$ es de 158 ng/ml (57,7 %) y la C_{med} ($AUC_{0-12 \text{ h}}$ dividida entre el intervalo de administración de la dosis) es de 347 ng/ml (42,3 %) para 160 mg dos veces al día.

Absorción

Tras la administración por vía oral de dosis únicas crecientes de repotrectinib, de 40 mg a 240 mg, repotrectinib demostró una absorción rápida con un tiempo hasta la $C_{\text{máx}}$ de 2-3 horas tras la dosis en estado posprandial. La media geométrica (CV%) de la biodisponibilidad absoluta de repotrectinib es del 45,7 % (19,6 %).

Una comida rica en grasas y calorías (916 calorías, 56 % de grasas) aumentó el $AUC_{0-\text{inf}}$ de repotrectinib en un 56 % y la $C_{\text{máx}}$ en un 149 % tras una sola dosis de 160 mg por vía oral (administrada como cápsulas de 40 mg). En otro estudio, una comida rica en grasas y calorías aumentó el $AUC_{0-\text{inf}}$ en un 42 % y la $C_{\text{máx}}$ en un 110 % tras una sola dosis de 160 mg por vía oral (administrada como cápsulas de 160 mg). Se observaron aumentos similares ($AUC_{0-\text{inf}}$ en un 36 % y $C_{\text{máx}}$ en un 124 %) con una comida baja en grasas y en calorías.

La concentración máxima de repotrectinib se produjo aproximadamente de 4 a 6 horas después de una única dosis por vía oral de 40 mg a 160 mg en situación posprandial (comida rica en grasas).

Distribución

La unión de repotrectinib a las proteínas plasmáticas humanas fue del 95,4 % *in vitro*. El cociente sangre/plasma fue del 0,56 *in vitro*. La media geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente (V_z/F) fue de 432 litros (55,9 %) en pacientes con cáncer tras una única dosis por vía oral de 160 mg de repotrectinib.

Biotransformación

Repotrectinib es metabolizado principalmente por el CYP3A4 para formar metabolitos hidroxilados, seguido de glucuronidación secundaria. Ningún metabolito superó el 10 % de la radiactividad circulante total relacionada con el medicamento.

Eliminación

La eliminación de repotrectinib es dependiente del tiempo debido a la autoinducción del CYP3A4.

La media geométrica (CV%) del aclaramiento oral aparente (CL/F) fue de 15,9 l/h (45,5 %) en pacientes con cáncer tras una única dosis por vía oral de 160 mg de repotrectinib. Según el análisis FC poblacional (FCpob), se estimó que la media (DE) de la semivida terminal ($t_{1/2}$) de una única dosis fue de 68,6 (29,6) horas, y se estimó que la $t_{1/2}$ en estado estacionario fue de 44,5 (20,8) horas en pacientes con cáncer.

Después de una única dosis por vía oral de 160 mg de repotrectinib marcado con [^{14}C], el 4,84 % (el 0,56 % sin alterar) de la radiactividad se recuperó en la orina y el 88,8 % (el 50,6 % sin alterar) se recuperó en las heces.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En el análisis FCpob, la insuficiencia renal leve (TFGe mediante la fórmula CKD-EPI de 60 a 90 ml/min, n = 139) o moderada (TFGe mediante la fórmula CKD-EPI de 30 a 60 ml/min, n = 27) no influyó en el aclaramiento de repotrectinib. Repotrectinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe mediante CKD-EPI < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

En el análisis FCpob, la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de > 1,0 a 1,5 veces el LSN o AST > LSN, n = 59) no influyó en el aclaramiento de repotrectinib. La farmacocinética de

repotrectinib no se ha establecido en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total de > 1,5 a 3 veces el LSN) o grave (bilirrubina total > 3 veces el LSN).

Efectos de la edad, el peso corporal, la raza y el sexo

En el análisis FCpob, no se identificaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de repotrectinib en función del sexo, la edad (de 18 a 93 años), el peso corporal (de 39,5 kg a 169 kg) o la raza (asiática y blanca) en pacientes adultos.

Población pediátrica

Se disponía de datos de FC en pacientes pediátricos mayores de 12 años (n = 13, 13 a 15 años de edad, peso corporal de 46,4 a 76,7 kg). Según simulaciones de FCpob, los adolescentes mayores de 12 años tienen una exposición sistémica similar a la de los pacientes adultos cuando se les administra la dosis para adultos de 160 mg una vez al día durante 14 días, seguida de 160 mg dos veces al día.

Estudios in vitro

Enzimas CYP: Repotrectinib es un inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y CYP2C9, y un inhibidor de CYP3A4/5 (tracto GI), CYP2C8 y CYP2C9.

Otras vías metabólicas: Repotrectinib es un inhibidor de UGT1A1.

Sistemas transportadores: Repotrectinib es un inhibidor de P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 y MATE2-K. Repotrectinib es un sustrato de la P-gp y un posible sustrato de MATE2-K y de BCRP.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con repotrectinib.

Genotoxicidad

Repotrectinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames) *in vitro*.

Repotrectinib causó la formación de micronúcleos por un mecanismo aneugénico en células linfoblastoides TK6 humanas *in vitro* y en la médula ósea de ratas *in vivo* con dosis > 100 mg/kg superiores a la dosis nominal. La concentración sin efecto observado (*no observed effect level*, NOEL) para aneugenicidad en animales fue de aproximadamente 3,4 veces la exposición en seres humanos a la dosis clínica recomendada (según el AUC).

Toxicidad para la reproducción

En un estudio preliminar de desarrollo embriofetal llevado a cabo en ratas, se observaron efectos teratogénicos y efectos embrio-fetales (malformación externa del feto con rotación de las extremidades traseras y disminución del peso fetal) y maternos (costras en la piel y abrasiones en las regiones cervical y torácica, y aumento del peso corporal) en ratas preñadas con exposiciones inferiores a 2 veces la exposición en seres humanos a la dosis clínica recomendada.

No se han realizado estudios de fertilidad específicos con repotrectinib. En los estudios generales de toxicología realizados en ratas y en monos, no se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos ni femeninos a ninguno de los niveles de dosis estudiados, que fueron equivalentes a exposiciones de hasta 2 veces en ratas macho y 2,6 veces en ratas hembra, y, en monos, a exposiciones inferiores a la de seres humanos a la dosis clínica recomendada.

Estudios de toxicidad con dosis repetidas

Tras la administración por vía oral de dosis repetidas de repotrectinib diariamente durante un máximo de 3 meses, los principales efectos de la toxicidad observados en ratas con niveles de exposición < 3 veces el nivel de exposición en seres humanos fueron costras/úlceras en la piel, efectos sobre el SNC (es decir, ataxia y temblores), reducción de los parámetros eritrocitarios e hipocelularidad de la médula ósea.

Los principales efectos de la toxicidad observados en monos con márgenes de exposición inferiores al nivel de exposición clínico fueron emesis, heces acuosas, inflamación subaguda/crónica mínima o hiperplasia de la glándula mucosa de mínima a leve en el intestino grueso, y reducción de los parámetros de hematíes. Las úlceras cutáneas se consideraron secundarias a la inhibición de NTRK, que causó la pérdida de las sensaciones y lesiones corporales.

Estudios de toxicidad en ratas jóvenes

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, en general se dosificó y evaluó a ratas jóvenes durante un máximo de 58 días (desde el día posnatal [DPN] 12 hasta el DPN 70). Se observó mortalidad relacionada con el SNC del DPN 13 al DPN 15 (edad aproximadamente equivalente a lactante) con niveles de exposición $\geq 1,5$ veces la exposición en adolescentes humanos. Se observaron efectos de reducción del crecimiento (reducción del peso corporal, del consumo de alimentos y de la longitud del fémur) con niveles de exposición $\geq 0,1$ veces la exposición en adolescentes humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina
Laurilsulfato sódico
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (solo cápsula dura de 160 mg)

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Azul brillante (E133, solo cápsula dura de 160 mg)

Tinta de impresión (cápsula dura de 40 mg)

Goma laca (E904)
Laca de aluminio carmín de índigo (E132)

Tinta de impresión (cápsula dura de 160 mg)

Goma laca (E904)
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

AUGTYRO 40 mg cápsulas duras

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno (PP) de dos piezas y rosca continua a prueba de niños.

Cada frasco contiene 60 cápsulas duras acondicionado en una caja de cartón.

Cada frasco contiene 120 cápsulas duras acondicionado en una caja de cartón.

Cada caja contiene un frasco.

AUGTYRO 160 mg cápsulas duras

Blíster transparente de PVC/policlorotrifluoroetileno sellado con lámina de aluminio con apertura a presión.

Envases de 20 o 60 cápsulas duras con 10 cápsulas duras en blísteres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Augtyro 40 mg cápsulas duras

EU/1/24/1883/001 (60 cápsulas)

EU/1/24/1883/002 (120 cápsulas)

Augtyro 160 mg cápsulas duras

EU/1/24/1883/003 (20 cápsulas)

EU/1/24/1883/004 (60 cápsulas)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPSs)

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPSs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con objeto de confirmar mejor la eficacia independiente de la histología, la eficacia a pesar de las mutaciones de resistencia y las respuestas intracraneales de repotrectinib en pacientes adultos, el TAC deberá enviar el informe del ensayo clínico del ensayo actualmente en curso TRIDENT1 de fase I/II (todas las cohortes).	Q1 2029
Con objeto de investigar más en profundidad la eficacia y la seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos con tumores sólidos que expresan un gen de fusión NTRK, el TAC deberá enviar los resultados del análisis final de eficacia y seguridad del ensayo actualmente en curso de fase I/II, abierto, de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y actividad antitumoral con repotrectinib en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con cáncer avanzado o metastásico con alteraciones de ALK, <i>ROS1</i> o <i>NTRK1-3</i> (CARE).	Q4 2030

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE PARA FRASCO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AUGTYRO 40 mg cápsulas duras
repotrectinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 40 mg de repotrectinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

cápsula dura

60 cápsulas duras

120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AUGTYRO 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DEL FRASCO
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AUGTYRO 40 mg cápsulas duras
repotrectinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 40 mg de repotrectinib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

cápsula dura

60 cápsulas duras

120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE DEL BLÍSTER****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AUGTYRO 160 mg cápsulas duras
repotrectinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 160 mg de repotrectinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

cápsula dura

20 cápsulas duras

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AUGTYRO 160 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AUGTYRO 160 mg cápsulas
repotrectinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

AUGTYRO 40 mg cápsulas duras

AUGTYRO 160 mg cápsulas duras

repotrectinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es AUGTYRO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AUGTYRO
3. Cómo tomar AUGTYRO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AUGTYRO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es AUGTYRO y para qué se utiliza

Qué es AUGTYRO

AUGTYRO es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo repotrectinib.

Para qué se utiliza AUGTYRO

AUGTYRO se utiliza para el tratamiento de:

- adultos con un tipo de cáncer de pulmón denominado «cáncer de pulmón no microcítico» (CPNM) causado por un cambio en el gen *ROS1*, o
- adultos y niños de 12 años de edad y mayores con tumores sólidos (cáncer) en varias partes del cuerpo causados por un cambio en el gen *NTRK*.

Cáncer de pulmón no microcítico *ROS1*-positivo

AUGTYRO se utiliza cuando:

- una prueba ha demostrado que sus células cancerosas tienen un cambio en un gen denominado «*ROS1*» (ver «Cómo actúa AUGTYRO» a continuación), y
- el cáncer es avanzado, por ejemplo, se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metástasis).

Tumores sólidos positivos para el gen de fusión *NTRK*

AUGTYRO se utiliza cuando:

- una prueba ha demostrado que sus células cancerosas tienen un cambio en un gen denominado «*NTRK*» y se han diseminado en el órgano afectado o a otros órganos de su cuerpo o si es probable que la cirugía para extirpar el cáncer cause complicaciones graves (ver «Cómo actúa AUGTYRO» a continuación), y

- ha recibido tratamiento previo con medicamentos denominados «inhibidores de *NTRK*», o
- no ha recibido tratamiento previo con medicamentos denominados «inhibidores de *NTRK*» y otros tratamientos no son adecuados para usted.

Cómo actúa AUGTYRO

AUGTYRO actúa bloqueando la acción de proteínas defectuosas como resultado de cambios en los genes que las producen, *NTRK* y *ROS1*. Estas proteínas defectuosas pueden causar el crecimiento descontrolado de las células cancerosas. Al bloquear las proteínas defectuosas, AUGTYRO puede ralentizar o detener el crecimiento del cáncer y ayudar a reducirlo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AUGTYRO

No tome AUGTYRO

- si es alérgico al repotrectinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar AUGTYRO.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar AUGTYRO si:

- ha tenido recientemente mareos, pérdida de memoria, confusión, alucinaciones, cambios en el estado mental, pérdida de la coordinación muscular, o descoordinación o inestabilidad al caminar;
- ha tenido alguna vez otros problemas en los pulmones. Avise de inmediato a su médico si tiene síntomas nuevos o que empeoran, incluidos falta de aliento, tos o fiebre;
- tiene antecedentes de fracturas de huesos, o una patología que pueda aumentar el riesgo de fractura de huesos;
- tiene problemas de hígado.

Otros medicamentos y AUGTYRO

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos para:

- el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como ritonavir, saquinavir o efavirenz;
- infecciones fúngicas (antifúngicos), como ketoconazol, itraconazol, voriconazol o posaconazol;
- detener las convulsiones (antiepilépticos), como carbamazepina o fenitoína;
- la tuberculosis, como rifampicina;
- la depresión, como bupropión, fluvoxamina o la planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*);
- el cáncer, como apalutamida o everolimus;
- suprimir su sistema inmunitario o evitar que el organismo rechace un trasplante de órganos, como sirolimus, tacrolimus, ciclosporina o sulfasalazina;
- la inflamación de las articulaciones o la enfermedad autoinmunitaria de las articulaciones (artritis reumatoide), como metotrexato
- el dolor intenso, como alfentanilo o fentanilo;
- la hipertensión arterial, como verapamilo, nifedipino, felodipino o valsartán;
- reducir el colesterol en sangre, como lovastatina, simvastatina o rosuvastatina;
- reducir el nivel de azúcar en sangre, como repaglinida, tolbutamida o metformina;
- el reflujo gástrico (ardor), como cisaprida u omeprazol;
- prevenir la formación de coágulos de sangre, como warfarina o dabigatrán etexilato;

- problemas cardíacos, como digoxina o edoxabán;
- alergias, como fexofenadina;
- evitar el embarazo. Si toma anticonceptivos orales hormonales, también debe utilizar un método anticonceptivo de barrera fiable (ver Embarazo y lactancia).

Uso de AUGTYRO con alimentos y bebidas

No beba zumo de pomelo ni coma pomelo ni naranjas amargas durante el tratamiento con AUGTYRO. Puede aumentar la cantidad de medicamento presente en la sangre hasta niveles perjudiciales.

Embarazo y lactancia

Anticoncepción en mujeres

Debe evitar quedarse embarazada mientras toma este medicamento, ya que podría perjudicar al bebé; si usted está en período fértil, debe utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y durante al menos 2 meses tras finalizar el tratamiento.

Se desconoce si AUGTYRO puede reducir el efecto de los medicamentos anticonceptivos (anticonceptivos orales o anticonceptivos hormonales implantados). Si utiliza un método anticonceptivo hormonal, debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional fiable, como un método de barrera (p. ej., preservativo) para no quedarse embarazada mientras toma AUGTYRO y durante 2 meses después de interrumpir el tratamiento.

Consulte a su médico acerca de los métodos anticonceptivos adecuados para usted y su pareja.

Anticonceptivos en hombres

Su pareja debe evitar quedarse embarazada mientras usted esté tomando este medicamento, ya que podría perjudicar al bebé. Si su pareja puede quedarse embarazada, usted debe utilizar preservativo durante el tratamiento y durante al menos 4 meses tras finalizar el tratamiento.

Consulte a su médico acerca de los métodos anticonceptivos adecuados para usted y su pareja.

Embarazo

- No tome AUGTYRO si está embarazada, ya que podría perjudicar al bebé.
- Si es una mujer fértil, su médico le planificará pruebas de embarazo antes de que inicie el tratamiento con AUGTYRO.
- Si se queda embarazada mientras toma el medicamento o durante los 2 meses siguientes a la última dosis, informe a su médico de inmediato.

Lactancia

No debe dar el pecho mientras esté tomando este medicamento, ya que se desconoce si AUGTYRO puede pasar a la leche materna y, por tanto, perjudicar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

AUGTYRO puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. AUGTYRO puede causar los siguientes efectos adversos:

- sensación de mareo;
- alteración del equilibrio o de la coordinación;
- desmayo (pérdida del conocimiento);
- sensación de cansancio;
- cambios en el estado mental, confusión o ver cosas que no existen (alucinaciones);
- visión borrosa.

Si esto sucede, no debe conducir, montar en bicicleta ni utilizar máquinas hasta que se resuelvan los síntomas. Pregunte a su médico o farmacéutico si puede conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas.

AUGTYRO contiene sodio

AUGTYRO contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar AUGTYRO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

La dosis recomendada es de 160 mg una vez al día durante los primeros 14 días, seguidos de 160 mg dos veces al día hasta que su médico le indique otra cosa.

En función de su respuesta al tratamiento, su médico podría sugerir una dosis inferior o detener el tratamiento durante un breve periodo de tiempo. Para tomar una dosis inferior, puede que necesite tomar una dosis de 120 mg (3 cápsulas de 40 mg) o una dosis de 80 mg (2 cápsulas de 40 mg).

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cómo tomar AUGTYRO

Tome AUGTYRO por vía oral con o sin alimentos. Trague las cápsulas enteras. No abra, triture ni mastique las cápsulas, ni disuelva su contenido.

Si toma más AUGTYRO del que debe

Si toma más AUGTYRO del que debe, consulte a un médico o vaya al hospital inmediatamente. Lleve con usted el envase del medicamento y este prospecto.

Si olvidó tomar AUGTYRO

Si omite una dosis o vomita después de tomar una dosis, tome la siguiente dosis tal y como se la hayan prescrito. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con AUGTYRO

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultar primero a su médico. Es importante que tome AUGTYRO todos los días durante el tiempo que su médico se lo haya recetado. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos después de tomar AUGTYRO:

- se siente mareado o confuso, tiene cambios de humor, alucinaciones (ver cosas que no existen), problemas de memoria (trastornos cognitivos), mala coordinación muscular, descoordinación e inseguridad al andar (ataxia);

- tiene dificultad para respirar (disnea), tiene tos, fiebre (pirexia) o algún trastorno que provoque cicatrización en los pulmones;
- nota dolor articular, dolor óseo, deformidades o alteraciones en su capacidad de movimiento, ya que podría ser un signo de fractura.

Su médico podría reducir la dosis, interrumpir el tratamiento durante un breve periodo de tiempo o suspender completamente el tratamiento.

Otros efectos adversos

Adultos

Efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infección en los pulmones
- reducción de la cantidad de glóbulos rojos sanos que transportan el oxígeno por el organismo (anemia)
- mareo
- pérdida de la coordinación muscular, inestabilidad al caminar (ataxia)
- cambio importante en los patrones de pensamiento (trastornos cognitivos)
- sensaciones de entumecimiento y hormigueo (parestesia)
- inflamación (hinchazón y enrojecimiento) o degeneración de los nervios periféricos (los nervios que se encuentran fuera del cerebro y de la médula espinal), que provoca entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón (neuropatía sensitiva periférica)
- trastornos del sueño
- dolor de cabeza
- alteración del gusto (disgeusia)
- ver destellos de luz, visión borrosa, sensibilidad a la luz, moscas volantes o visión doble (trastorno de la visión)
- dificultad para respirar
- tos
- ganas de vomitar (náuseas)
- vómitos
- estreñimiento
- diarrea
- debilidad muscular
- dolor en brazos o piernas
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- dolor muscular (mialgia)
- dolor de espalda
- fiebre
- sensación de cansancio (fatiga)
- pérdida de apetito
- hinchazón de tobillos, pies y manos
- aumento del nivel en sangre de una enzima de los músculos (creatinfosfoquinasa)
- aumento de peso
- aumento de los niveles de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- aumento del nivel en sangre de una enzima (ácido úrico) (hiperuricemia)
- inflamación y trastornos que provocan cicatrización en los pulmones
- líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- dolor en el abdomen
- fracturas óseas

- aumento de los niveles de las enzimas hepáticas gamma glutamiltransferasa o fosfatasa alcalina en sangre
- descenso del número de linfocitos, un tipo de glóbulos blancos
- descenso del número de glóbulos blancos
- descenso del número de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos
- caída

Pacientes de 18 años o menores

Efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- reducción de la cantidad de glóbulos rojos sanos que transportan el oxígeno por el organismo (anemia)
- aumento del apetito
- niveles altos de potasio en sangre
- aumento del nivel en sangre de una enzima (ácido úrico) (hiperuricemia) mareo
- pérdida de la coordinación muscular, inestabilidad al caminar (ataxia)
- cambio importante en los patrones de pensamiento (trastornos cognitivos)
- sensaciones de entumecimiento y hormigueo (parestesia)
- trastornos del sueño
- dolor de cabeza
- alteración del gusto (disgeusia)
- ver destellos de luz, visión borrosa, sensibilidad a la luz, moscas volantes o visión doble (trastorno de la visión)
- dificultad para respirar
- tos
- ganas de vomitar (náuseas)
- vómitos
- estreñimiento
- diarrea
- dolor en el abdomen
- fracturas óseas
- dolor de las articulaciones (artralgia)
- fiebre
- sensación de cansancio (fatiga)
- aumento del nivel en sangre de una enzima de los músculos (creatinfosfoquinasa)
- aumento de peso
- descenso del número de linfocitos, un tipo de glóbulos blancos
- descenso del número de los glóbulos blancos
- descenso del número de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos
- aumento de los niveles de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa o fosfatasa alcalina en sangre

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas) infección en los pulmones

- inflamación (hinchazón y enrojecimiento) o degeneración de los nervios periféricos (los nervios que se encuentran fuera del cerebro y de la médula espinal), que provoca entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón (neuropatía sensitiva periférica)
- líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- sensaciones de entumecimiento y hormigueo en los labios, la lengua o la boca (parestesia oral), dolor muscular (mialgia)
- debilidad muscular
- caída

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede

comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de AUGTYRO

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el frasco o el blíster después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de AUGTYRO

El principio activo es repotrectinib.

AUGTYRO 40 mg: cada cápsula contiene 40 mg de repotrectinib.

AUGTYRO 160 mg: cada cápsula contiene 160 mg de repotrectinib.

Los demás componentes son:

- *Contenido de la cápsula*: celulosa microcristalina, laurilsulfato sódico, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio (solo cápsulas duras de 160 mg) (ver sección 2).
- *Cubierta de la cápsula*: gelatina, dióxido de titanio (E171), azul brillante (E133, solo cápsulas duras de 160 mg).
- Tinta de impresión (cápsulas duras de 40 mg): goma laca (E904) y laca de aluminio carmín de índigo (E132).
- Tinta de impresión (cápsulas duras de 160 mg): goma laca y dióxido de titanio.

Aspecto del producto y contenido del envase

AUGTYRO 40 mg cápsulas duras (cápsulas) son de color blanco opaco y tienen «REP 40» impreso en color azul.

AUGTYRO 160 mg cápsulas duras (cápsulas) son de color azul opaco y tienen «REP 160» impreso en color blanco.

AUGTYRO 40 mg se suministra en una caja que contiene un frasco con 60 o 120 cápsulas duras.

AUGTYRO 160 mg se acondiciona en blísteres que contienen 10 cápsulas duras. Cada envase contiene 20 o 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

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

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización adicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.