

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUGTYRO 40 mg, gélules
AUGTYRO 160 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

AUGTYRO 40 mg, gélules

Chaque gélule contient 40 mg de repotrectinib.

AUGTYRO 160 mg, gélules

Chaque gélule contient 160 mg de repotrectinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

AUGTYRO 40 mg, gélules

Gélule de taille 0 (21,7 mm de longueur), avec corps et coiffe blancs opaques, portant l'inscription « REP 40 » à l'encre bleue sur la coiffe.

AUGTYRO 160 mg, gélules

Gélule de taille 0 (21,7 mm de longueur), avec corps et coiffe bleus opaques, portant l'inscription « REP 160 » à l'encre blanche sur la coiffe.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AUGTYRO en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules » (CBNPC) *ROS1*-positif avancé.

AUGTYRO en monothérapie est indiqué dans le traitement des adultes et des patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus atteints de tumeurs solides avancées exprimant une fusion du gène *NTRK* et

- qui ont déjà reçu un inhibiteur des récepteurs de la tropomyosine kinase (tropomyosin receptor kinase, *NTRK*) ou
- qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de *NTRK* et pour lesquels les options thérapeutiques ne ciblant pas la *NTRK* n'apportent qu'un bénéfice clinique limité, ou ont été épuisées (voir rubriques 4.4 et 5.1)

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par AUGTYRO doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Test *ROS1*

La sélection de patients pour un traitement par repotrectinib, en fonction du statut « *ROS1*-positif » du CBNPC doit être évaluée à l'aide d'un diagnostic in vitro (DIV) portant le marquage CE pour l'utilisation prévue correspondante. Dans le cas où un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé (voir rubriques 4.1 et 5.1).

Test *NTRK*

La sélection de patients pour un traitement par repotrectinib, en fonction du statut « *NTRK*-positif » des tumeurs solides doit être évaluée à l'aide d'un diagnostic in vitro (DIV) portant le marquage CE pour l'utilisation prévue correspondante. Dans le cas où un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé (voir rubriques 4.1, 4.4 et 5.1).

Posologie

*Cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules » *ROS1*-positif*

La dose recommandée chez l'adulte est de 160 mg de repotrectinib une fois par jour pendant 14 jours, puis de 160 mg de repotrectinib deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

*Tumeurs solides positives pour la fusion du gène *NTRK**

La dose recommandée chez l'adulte et le patient pédiatrique âgé de 12 ans et plus est de 160 mg de repotrectinib une fois par jour pendant 14 jours, puis de 160 mg de repotrectinib deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Oubli de dose

En cas d'oubli de dose ou si un patient vomit à tout moment après la prise d'une dose, les doses suivantes doivent être prises de la manière prescrite. Il est proscrit de prendre deux doses en même temps.

Modifications de dose en cas d'effets indésirables

Les réductions de dose recommandées en cas d'effets indésirables sont indiquées dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Réductions de dose recommandées en cas d'effets indésirables

Dose prescrite	Réduction de dose	
	Première occurrence	Deuxième occurrence
160 mg une fois par jour	120 mg une fois par jour	80 mg une fois par jour
160 mg deux fois par jour	120 mg deux fois par jour	80 mg deux fois par jour

Les modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables spécifiques sont indiquées dans le Tableau 2 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 2 : Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables spécifiques

Effets indésirables	Sévérité*	Modification posologique
Effets sur le système nerveux central	Grade 2 Intolérable	- Suspendre le traitement jusqu'au retour à un Grade 1 ou moins ou à la valeur de référence. - Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite, selon les recommandations cliniques.
	Grade 3	- Suspendre le traitement jusqu'au retour à un Grade 1 ou moins ou à la valeur de référence. - Reprendre le traitement à une dose réduite.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement.
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pneumopathie inflammatoire	Tous grades confondus	- Interrompre le traitement en cas de suspicion de PID/pneumopathie inflammatoire. - Arrêter définitivement le traitement si une PID/pneumopathie inflammatoire est confirmée.
Autres effets indésirables pertinents sur le plan clinique	Grade 2 Intolérable	- Suspendre le traitement jusqu'au retour à un Grade 1 ou moins ou à la valeur de référence. - Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite en cas de résolution dans un délai de 4 semaines.
	Grade 3 ou 4	- Interrompre le traitement jusqu'à résolution de l'effet indésirable, amélioration jusqu'à rétablissement ou amélioration jusqu'à un Grade 1 ou à l'état de référence. - Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite en cas de résolution dans un délai de 4 semaines. - Arrêter définitivement le traitement en l'absence de résolution de l'effet indésirable dans un délai de 4 semaines. - Arrêter définitivement le traitement en cas d'événements de Grade 4 récurrents.

* Grades établis selon les critères communs de terminologie du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables version 4.0.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. AUGTYRO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $> 1,0$ à $1,5$ fois la LSN ou ASAT $>$ LSN). AUGTYRO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à 3 fois la LSN) ou sévère (bilirubine totale > 3 fois la LSN), et AUGTYRO ne doit donc pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée/sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'AUGTYRO chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints d'un CBNPC *ROS1*-positif n'ont pas été établies.

La sécurité et l'efficacité d'AUGTYRO chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans atteints de tumeurs solides *NTRK*-positives n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

AUGTYRO se prend par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières aux mêmes moments chaque jour. Les gélules ne doivent pas être ouvertes, écrasées ou mâchées, et leur contenu ne doit pas être dissous.

AUGTYRO peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2), mais ne doit pas être pris avec du pamplémousse (jus ou fruit) ou des oranges amères (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Efficacité dans différents types de tumeurs

Le bénéfice d'AUGTYRO a été établi dans le cadre d'études à bras unique portant sur des patients adultes (N = 88) dont les tumeurs présentaient des fusions du gène *NTRK*. Dans un nombre restreint de types de tumeurs, les effets favorables d'AUGTYRO ont été démontrés d'après le taux de réponse globale et la durée de la réponse. L'effet peut s'avérer quantitativement différent en fonction du type de tumeur et des altérations génomiques concomitantes (voir rubrique 5.1).

Système nerveux central (SNC)

Un large spectre d'effets indésirables touchant le SNC a été signalé chez des patients recevant AUGTYRO, dont des sensations vertigineuses, une ataxie et des troubles cognitifs (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés de ces risques associés à AUGTYRO, car ils sont susceptibles d'altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il doit être recommandé aux patients de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machines s'ils présentent des effets indésirables touchant le SNC (voir rubrique 4.7). Le traitement par AUGTYRO doit être suspendu, puis repris à la même dose ou à une dose réduite en cas d'amélioration, ou être arrêté définitivement selon la sévérité (voir rubrique 4.2).

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pneumopathie inflammatoire

Il doit être recommandé aux patients de signaler les symptômes de PID/pneumopathie inflammatoire, pouvant inclure un essoufflement, une toux, une respiration sifflante, une douleur ou une oppression thoracique et une hémoptysie. Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de tout symptôme révélateur d'une PID/pneumopathie inflammatoire. Le traitement par AUGTYRO doit être interrompu en cas de suspicion de PID/pneumopathie inflammatoire et être arrêté définitivement si une PID/pneumopathie inflammatoire est confirmée (voir rubrique 4.2).

Fractures osseuses

Des fractures osseuses ont été signalées chez des adultes et des patients pédiatriques traités par AUGTYRO dans le cadre d'études cliniques. Chez les adultes et les patients pédiatriques, certaines

fractures sont survenues dans le cadre de chutes ou d'un autre traumatisme au niveau de la zone concernée. Des anomalies radiologiques pouvant indiquer une atteinte tumorale ont été signalées chez certains patients. Chez les adultes comme chez les patients pédiatriques, la plupart des fractures concernaient les membres inférieurs (p. ex. le péroné, le tibia ou le pied). Il convient d'évaluer sans délai les signes ou symptômes de fractures (p. ex. douleurs, altération de la mobilité, déformation) chez les patients.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité d'origine médicamenteuse a été signalée chez les patients sous AUGTYRO (voir rubrique 4.8). Les tests de la fonction hépatique, parmi lesquels les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine, doivent être surveillés si cliniquement indiqué.

Insuffisance hépatique

AUGTYRO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. AUGTYRO ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère en raison du risque potentiel de surexposition et du risque accru d'événements indésirables (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Contraception chez la femme et chez l'homme

AUGTYRO peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3).

Avant de débiter un traitement par AUGTYRO, les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse sous supervision médicale. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception au cours du traitement par AUGTYRO et pendant les 2 mois qui suivent l'administration de la dernière dose.

AUGTYRO peut réduire l'efficacité d'une contraception hormonale à action systémique, y compris celle des contraceptifs oraux (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires de sexe féminin en âge de procréer doivent utiliser des préservatifs au cours du traitement par AUGTYRO et pendant les 4 mois qui suivent l'administration de la dernière dose (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Population pédiatrique

Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation d'AUGTYRO chez des patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus.

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante d'AUGTYRO et d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A ou de la P-gp entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de repotrectinib (voir rubrique 4.5), ce qui peut accroître le risque d'effets indésirables. Il convient d'éviter l'administration concomitante d'AUGTYRO et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A ou de la P-gp.

Au cours du traitement par AUGTYRO, la consommation de pamplemousse ou de produits contenant ce fruit doit être évitée.

Il convient d'éviter l'administration concomitante d'AUGTYRO et d'un inducteur puissant ou modéré du CYP3A ou de la P-gp, car elle entraîne une diminution des concentrations de repotrectinib (voir rubrique 4.5), ce qui peut réduire l'efficacité d'AUGTYRO.

Excipients

AUGTYRO contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

D'après des données *in vitro*, le repotrectinib est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp.

Effets d'autres produits sur le repotrectinib

Effet des inhibiteurs du CYP3A4 et des inhibiteurs de la P-gp sur le repotrectinib

L'administration concomitante de doses orales multiples d'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp) et d'une dose unique de 80 mg de repotrectinib a entraîné une augmentation de l'ASC_{0-inf} du repotrectinib de 5,9 fois et une augmentation de la C_{max} de 1,7 fois. L'administration concomitante d'AUGTYRO avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ou de la P-gp (incluant, mais sans s'y limiter, ritonavir, saquinavir, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, vérapamil, nifédipine, félodipine, fluvoxamine, pamplemousse ou oranges amères) entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de repotrectinib et doit de ce fait être évitée (voir rubrique 4.4).

Effet des inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp sur le repotrectinib

L'administration concomitante de multiples doses orales de rifampicine (un puissant inducteur du CYP3A4 et de la P-gp) et d'une dose unique de 160 mg de repotrectinib a entraîné une réduction de 92 % de l'ASC_{0-inf} et de 79 % de la C_{max}. L'administration concomitante d'AUGTYRO et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ou de la P-gp (incluant, mais sans s'y limiter, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], apalutamide, ritonavir) donne lieu à une diminution des concentrations plasmatiques de repotrectinib et doit de ce fait être évitée (voir rubrique 4.4).

Effets du repotrectinib sur d'autres produits

Effet du repotrectinib sur les substrats du CYP3A4

Le repotrectinib est un inducteur modéré du CYP3A4. L'administration concomitante de 160 mg de repotrectinib une fois par jour pendant 14 jours suivie d'une administration deux fois par jour pendant 7 jours a entraîné une réduction de 69 % de l'ASC_{0-inf} et une réduction de 48 % de la C_{max} d'une dose unique de midazolam (un substrat du CYP3A4) administrée par voie orale. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de substrats du CYP3A4 (incluant, mais sans s'y limiter, cisapride, ciclosporine, fentanyl, tacrolimus, alfentanil, sirolimus, évérolimus, lovastatine et simvastatine) et de repotrectinib, en raison du risque d'échec thérapeutique.

Effet du repotrectinib sur les substrats du CYP2B6

Des études *in vitro* indiquent que le repotrectinib est un inducteur du CYP2B6. L'administration concomitante d'AUGTYRO et de substrats sensibles du CYP2B6 (incluant, mais sans s'y limiter, bupropion, éfavirenz) peut diminuer leur exposition.

Effet du repotrectinib sur les substrats des enzymes régulées par PXR

Des études *in vitro* indiquent que le repotrectinib peut induire des enzymes régulées par le récepteur PXR (pregnane X receptor), notamment CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et UGT. Des données *in vitro* indiquent également que le repotrectinib inhibe le CYP2C8, le CYP2C9 et l'UGT1A1. L'effet net *in vivo* d'induction et d'inhibition, ou sa pertinence clinique, n'est pas connu. L'administration concomitante d'AUGTYRO et de substrats du CYP2C8, du CYP2C9 ou du CYP2C19 (incluant, mais sans s'y limiter, répaglinide, warfarine, tolbutamide ou oméprazole) peut modifier leur exposition.

Effet du repotrectinib sur d'autres substrats de transporteurs

Des données *in vitro* indiquent que le repotrectinib inhibe la P-gp, la BCRP (breast cancer resistant protein), l'OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide), les MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein) et MATE2-K. L'administration concomitante d'AUGTYRO et de substrats sensibles de la P-gp (incluant, mais sans s'y limiter, dabigatran étexilate, digoxine, édoxaban ou fexofénadine), de la BCRP (incluant, mais sans s'y limiter, méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine), d'OATP1B1 (incluant, mais sans s'y limiter, valsartan, statines) ou MATE1 ou MATE2-K (incluant, mais sans s'y limiter, metformine) peut augmenter leur exposition. La pertinence clinique de ce phénomène n'est pas connue.

Contraceptifs oraux

Le repotrectinib est un inducteur modéré du CYP3A4, susceptible de réduire l'exposition à la progestérone ou aux œstrogènes, ce qui pourrait diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique, y compris des contraceptifs oraux. De ce fait, il est conseillé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux à action systémique de recourir à une méthode barrière (voir rubrique 4.6).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez l'homme et chez la femme

Avant de débuter un traitement par AUGTYRO, les patientes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse sous supervision médicale.

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception au cours du traitement par AUGTYRO et pendant au moins les 2 mois qui suivent l'administration de la dernière dose. AUGTYRO peut réduire l'efficacité d'une contraception hormonale à action systémique, y compris celle des contraceptifs oraux. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer utilisant une contraception hormonale d'avoir recours à une méthode de contraception barrière supplémentaire (voir rubrique 4.5).

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires de sexe féminin en âge de procréer doivent utiliser des préservatifs au cours du traitement et pendant les 4 mois qui suivent l'administration de la dernière dose d'AUGTYRO.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'AUGTYRO chez la femme enceinte. D'après des études effectuées chez l'animal et compte tenu de son mécanisme d'action, le repotrectinib pourrait nuire au fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte. AUGTYRO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec AUGTYRO. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si le repotrectinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec AUGTYRO et pendant les 10 jours qui suivent l'administration de la dernière dose.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été effectuée avec le repotrectinib (voir rubrique 5.3). L'effet du repotrectinib sur la fertilité masculine et féminine est inconnu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

AUGTYRO a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du risque potentiel d'effets sur le SNC et de troubles visuels associés à AUGTYRO, car ceux-ci peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machines s'ils présentent des effets indésirables touchant le SNC ou des troubles visuels (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents chez les adultes étaient les sensations vertigineuses (65 %), la dysgueusie (57 %), la constipation (39 %), la paresthésie (39 %), l'anémie (38 %) et la dyspnée (31 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la pneumonie (6,2 %), la dyspnée (3,5 %), l'épanchement pleural (3,0 %), la fièvre (1,2 %), la faiblesse musculaire (1,1 %), l'anémie (1,1 %) et la pneumopathie inflammatoire (1,1 %). Des effets indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez 43 % des patients, les plus souvent signalés étant : anémie (8,8 %), dyspnée (6,7 %), pneumonie (5,7 %), créatine phosphokinase sanguine augmentée (3,4 %), poids augmenté (3,2 %), aspartate aminotransférase augmentée (2,7 %), épanchement pleural (2,3 %) et nombre de neutrophiles diminués (2,1 %). Le pourcentage de patients ayant arrêté définitivement le traitement en raison d'effets indésirables était de 6,2 %.

Liste tabulée des effets indésirables

Les Tableaux 3 et 4 résument respectivement les effets indésirables signalés chez les patients sous AUGTYRO dans le cadre de l'étude TRIDENT-1 menée chez des adultes (n = 565) et de l'étude CARE (n = 38) incluant des patients pédiatriques. Ces effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des effets indésirables toutes causes confondues identifiés chez les patients exposés à AUGTYRO pendant une durée médiane de 7,6 mois dans le cadre d'une étude clinique. Voir la rubrique 5.1 pour obtenir des informations sur l'étude clinique principale.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez des patients adultes ayant reçu un traitement par AUGTYRO

		% , tous grades confondus	% , grades ≥ 3
Infections et infestations			
Très fréquent	pneumonie	10,3	5,7
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent	anémie	38,1	8,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Fréquent	hyperuricémie ^a	5,0	0,7

Affections du système nerveux			
Très fréquent	sensation vertigineuse ^b	65,5	3,2
	ataxie ^c	29,0	0,5
	troubles cognitifs ^d	22,3	1,2
	paresthésie ^e ,	39,1	0,7
	neuropathie périphérique sensitive ^f	20,2	1,1
	troubles du sommeil ^g	17,3	0,2
	céphalée	20,0	0,4
	dysgueusie ^h	56,5	0
Affections oculaires			
Très fréquent	troubles visuels ⁱ	14,2	0,5
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Très fréquent	dyspnée	31,3	6,7
	toux	18,9	0,2
Fréquent	pneumopathie inflammatoire ^j	3,2	0,9
	épanchement pleural	7,1	2,3
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	nausée	20,7	1,2
	vomissements	14,5	1,1
	constipation	39,3	0,2
	diarrhée	15,0	0,9
Fréquent	douleur abdominale	7,3	0,5
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Très fréquent	faiblesse musculaire	21,6	1,9
	extrémités douloureuses	11,9	0,4
	arthralgie	15,2	0,4
	myalgie	12,2	0,5
	dorsalgie	10,1	0,5
Fréquent	fractures osseuses ^k	3,5	0,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	fièvre	12,7	0,7
	fatigue	24,8	1,2
	appétit diminué	11,3	0,4
	œdème périphérique	11,7	0

Investigations			
Très fréquent	créatine phosphokinase sanguine augmentée	17,5	3,4
	poids augmenté	14,7	3,2
	alanine aminotransférase augmentée	22,1	1,9
	aspartate aminotransférase augmentée	20,9	2,7
Fréquent	numération de lymphocytes diminuée	4,6	1,6
	nombre de globules blancs diminués	9,0	0,9
	nombre de neutrophiles diminués	8,0	2,1
	gamma-glutamyltransférase augmentée	6,7	1,2
	phosphatase alcaline sanguine augmentée	8,3	1,1
Lésions, intoxications et complications d'interventions			
Fréquent	chute	4,6	0,5

^a Hyperuricémie (hyperuricémie, acide urique sanguin augmenté)

^b Sensation vertigineuse (sensation vertigineuse, vertiges, sensation vertigineuse posturale, sensation vertigineuse à l'effort, vertige positionnel)

^c Ataxie (ataxie, troubles de la démarche, trouble de l'équilibre, ataxie cérébelleuse, coordination anormale, nystagmus)

^d Troubles cognitifs (atteinte de la mémoire, altération de l'attention, trouble cognitif, état confusionnel, délire, amnésie, hyperactivité avec déficit de l'attention, aphasie, altération de l'état de conscience, diminution du niveau de conscience, bradyphrénie, idées délirantes, dysgraphie, hallucinations, handicap intellectuel, troubles mentaux, modifications de l'état mental, décompensation neurologique)

^e Paresthésie (paresthésie, hypoesthésie, dysesthésie, sensation de brûlure, anesthésie, fourmillements)

^f Neuropathie périphérique sensitive (névralgie, neuropathie périphérique, neuropathie périphérique sensitive, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensitivomotrice périphérique, polyneuropathie)

^g Troubles du sommeil (sommolence, insomnie, hypersomnie, syndrome d'apnée du sommeil, troubles du sommeil, rêves anormaux, narcolepsie, syndrome des apnées obstructives du sommeil, ronflements)

^h Dysgueusie (dysgueusie, altération du goût, agueusie, trouble sensoriel, allodynie, hypogueusie, déficit sensoriel)

ⁱ Troubles visuels (vision trouble, déficits visuels, sécheresse oculaire, photophobie, défaut du champ visuel, conjonctivite, diplopie, douleur oculaire, œdème périorbitaire, asthénopie, cataracte, hématome oculaire, réaction de photosensibilité, baisse de l'acuité visuelle, corps flottants du vitré, blépharospasme, cataracte nucléaire, daltonisme, infection de l'œil, œdème de l'œil, gonflement oculaire, trouble des paupières, lésion de la paupière, prurit des paupières, glaucome, iridocyclite, myopie, cécité nocturne, zona ophtalmique, œdème orbitaire)

^j Pneumopathie (pneumopathie inflammatoire, pneumopathie interstitielle diffuse)

^k Fractures osseuses (fracture du pied, fracture de côte, fracture pathologique, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture du fémur, fracture du péroné, fracture rachidienne par compression, fracture du sternum, fracture du membre supérieur)

Tableau 4 : Effets indésirables survenus chez des patients pédiatriques âgés de ≤ 18 ans ayant reçu un traitement par AUGTYRO dans le cadre de l'étude CARE*

		%, tous grades confondus	%, grades ≥ 3
Infections et infestations			
Fréquent	pneumonie	5,3	2,6
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent	anémie	50,0	15,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent	appétit augmenté	13,2	0
	hyperkaliémie	10,5	0
	hyperuricémie ^a	15,8	0

Affections du système nerveux			
Très fréquent	sensation vertigineuse	21,1	0
	ataxie ^b	15,8	0
	troubles cognitifs ^c	10,5	0
	paresthésie	13,2	0
	troubles du sommeil ^d	18,4	2,6
	céphalée	31,6	0
	dysgueusie ^e	26,3	0
Fréquent	neuropathie périphérique sensitive ^f	5,3	0
Affections oculaires			
Très fréquent	troubles visuels ^g	10,5	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Très fréquent	dyspnée	15,8	2,6
	toux	26,3	0
Fréquent	épanchement pleural	5,3	2,6
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	nausée	28,9	0
	vomissements	21,1	0
	constipation	39,5	2,6
	diarrhée	18,4	5,3
	douleurs abdominales	15,8	2,6
Fréquent	paresthésie orale	7,9	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Très fréquent	fractures osseuses ^h	18,4	5,3
	arthralgie	10,5	0
Fréquent	myalgie	7,9	0
	faiblesse musculaire	7,9	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	fièvre	26,3	0
	fatigue	36,8	2,6
Investigations			
Très fréquent	créatine phosphokinase sanguine augmentée	15,8	0
	poids augmenté	26,3	15,8
	numération de lymphocytes diminuée	18,4	0
	nombre de globules blancs diminués	23,7	0
	nombre de neutrophiles diminués	21,1	2,6
	aspartate aminotransférase augmentée	23,7	2,6
	phosphatase alcaline sanguine augmentée	13,2	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions			
Fréquent	chute	7,9	0

^a Hyperuricémie (hyperuricémie, acide urique sanguin augmenté)

^b Ataxie (troubles de la démarche, ataxie)

^c Troubles cognitifs (aphasie, état confusionnel, atteinte de la mémoire, trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité, diminution du niveau de conscience)

^d Troubles du sommeil (sommolence, insomnie, syndrome des apnées obstructives du sommeil)

^e Dysgueusie (dysgueusie, allodynie)

^f Neuropathie périphérique sensitive (neuropathie périphérique sensitive, neuropathie motrice périphérique)

^g Troubles visuels (vision trouble, douleur oculaire, héli-anopsie homonyme, photophobie, déficits visuels)

^h Fractures osseuses (fracture de la cheville, fracture du pied, fracture de fatigue, fracture du péroné, fracture, fracture du tibia)

* Ces fréquences comprennent les données de deux patients adultes.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Sensation vertigineuse

Parmi les 565 patients adultes ayant reçu au moins une dose d'AUGTYRO dans le cadre de l'étude TRIDENT-1, des sensations vertigineuses (dont sensations vertigineuses, vertiges, sensations vertigineuses posturales, sensations vertigineuses à l'effort et vertiges positionnels) ont été signalées chez 65,5 % des patients (370/565). Des sensations vertigineuses de grade 3 ont été signalées chez 3,2 % des patients (18/565).

La durée médiane d'apparition était de 7 jours (intervalle : 1 jour à 2,1 ans). Une résolution est survenue chez 187 patients (50,5 %) avec un délai médian de résolution de 40,0 semaines (intervalle : 0,1 semaine à 323,6+ semaines). Une réduction de dose s'est avérée nécessaire chez 11,5 % des patients (65/565) ; par ailleurs, une interruption de la dose d'AUGTYRO s'est avérée nécessaire chez 10,3 % des patients (58/565) en raison de sensations vertigineuses.

Ataxie

Une ataxie (dont ataxie, troubles de la démarche, troubles de l'équilibre, ataxie cérébelleuse et coordination anormale) a été signalée chez 29,0 % des patients (164/565). Une ataxie de grade 3 a été signalée chez 0,5 % des patients (3/565). La durée médiane d'apparition était de 17 jours (intervalle : 1 jour à 3,1 ans). Une résolution est survenue chez 85 patients (51,8 %) avec un délai médian de résolution de 28,4 semaines (intervalle : 0,4+ semaine à 257,6+ semaines). Une réduction de la dose s'est avérée nécessaire chez 7,6 % des patients (43/565), 5,0 % des patients (28/565) ont dû interrompre la dose et 0,2 % (1/565) ont dû arrêter le traitement par AUGTYRO en raison d'une ataxie.

Troubles cognitifs

Des troubles cognitifs ont été signalés chez 22,3 % des patients (126/565). Les troubles cognitifs signalés incluaient : atteinte de la mémoire (12,2 %), altération de l'attention (10,3 %), troubles cognitifs (6,2 %), état confusionnel (2,1 %), délire (1,2 %), amnésie (0,9 %), hyperactivité avec déficit de l'attention, aphasie (0,7 % chacun), diminution du niveau de conscience (0,5 %), altération de l'état de conscience, décompensation neurologique (0,4 % chacun), bradyphrénie, idées délirantes, dysgraphie, hallucinations, handicap intellectuel, troubles mentaux et modifications de l'état mental (0,2 % chacun). Des troubles cognitifs de grade 3 ont été signalés chez 1,2 % des patients (7/565). La durée médiane d'apparition des troubles cognitifs était de 37 jours (intervalle : 1 jour à 2,1 ans). Une résolution est survenue chez 56 patients (44,4 %) avec un délai médian de résolution de 69,3 semaines (intervalle : 0,1 semaine à 235,7+ semaines). Une réduction de la dose s'est avérée nécessaire chez 1,9 % des patients (11/565), 1,6 % des patients (9/565) ont dû interrompre la dose et 0,9 % des patients (5/565) ont dû arrêter le traitement par AUGTYRO en raison d'effets indésirables d'ordre cognitif.

L'incidence des effets indésirables touchant le SNC signalés était similaire chez les patients avec ou sans métastases dans le SNC.

Fractures osseuses

Des fractures osseuses (dont fracture du pied, fracture de côte, fracture pathologique, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture du fémur, fracture du péroné, fracture rachidienne par compression, fracture du sternum, fracture d'un membre supérieur) ont été signalées chez 3,5 % des patients (20/565). Des fractures osseuses de grade 3 ont été signalées chez 0,4 % des patients (2/565). La durée médiane d'apparition était de 5,6 mois (intervalle : 10 jours à 2,5 ans). Une résolution est survenue chez 10 patients (50,0 %) avec un délai médian de résolution de 40 semaines (intervalle : 0,1 semaine à 220,9+ semaines). Une interruption de la dose s'est avérée nécessaire chez 0,7 % des patients (4/565). Un arrêt du traitement par AUGTYRO s'est avéré nécessaire chez 0,2 % des patients (1/565) en raison de fractures osseuses.

Des fractures osseuses (dont fracture de la cheville, fracture du pied, fracture, fracture de fatigue, fracture du tibia et fracture du péroné) ont été signalées chez 18,4 % des patients pédiatriques (7/38). Des fractures osseuses de grade 3 ont été signalées chez 5,3 % des patients pédiatriques (2/38). La durée médiane d'apparition était de 4,2 mois (intervalle : 25 jours à 16,9 mois). Une résolution est survenue chez 57,1 % des patients (4/7) avec un délai médian de résolution de 10 jours à 6,7 mois. Une interruption de la dose s'est avérée nécessaire chez 10,5 % des patients (4/38). Un arrêt du traitement par AUGTYRO s'est avéré nécessaire chez 2,6 % des patients pédiatriques (1/38) en raison de fractures osseuses.

PID/pneumopathie inflammatoire

Parmi les 565 patients ayant reçu un traitement par AUGTYRO, une PID/pneumopathie inflammatoire a été signalée chez 3,2 % des patients (18/565). Une PID/pneumopathie inflammatoire de grade 3 a été signalée chez 0,9 % des patients (5/565). La durée médiane d'apparition était de 56 jours (18 jours à 11,7 mois). Une résolution est survenue chez 12 patients (66,7 %) avec un délai médian de résolution de 7,4 semaines (intervalle : 0,6 semaine à 67,7 semaines). Une interruption de la dose s'est avérée nécessaire chez 1,4 % des patients (8/565), une réduction de la dose s'est avérée nécessaire chez 0,5 % des patients (3/565) et 0,9 % des patients (5/565) ont dû arrêter définitivement le traitement par AUGTYRO en raison d'une PID/pneumopathie inflammatoire.

Dyspnée

Parmi les 565 patients ayant reçu un traitement par AUGTYRO, une dyspnée est survenue chez 31,3 % des patients (177/565). Une dyspnée de grade 3 est survenue chez 5,1 % des patients (29/565). La durée médiane d'apparition de la dyspnée était de 43 jours (intervalle : 1 jour à 2,1 ans). Une résolution est survenue chez 75 patients (42,4 %) avec un délai médian de résolution de 35,6 semaines (intervalle : 0,1 semaine à 269,1+ semaines). Une réduction de la dose s'est avérée nécessaire chez 1,6 % des patients (9/565), 6,5 % des patients (37/565) ont dû interrompre la dose et 1,1 % des patients (6/565) ont dû arrêter le traitement par AUGTYRO en raison d'une dyspnée.

Hépatotoxicité

Sur les 565 patients ayant reçu un traitement par AUGTYRO, une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) est survenue chez 22,1 % des patients (125/565), une augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) est survenue chez 20,9 % des patients (118/565), une augmentation de grade 3 de l'ALAT ayant été observée chez 1,8 % des patients (10/565) et une augmentation de grade 3 de l'ASAT chez 2,5 % des patients (14/565). La durée médiane d'apparition était de 19 jours (intervalle : 1 jour à 2,9 ans). Une résolution est survenue chez 120 patients (78,9 %) avec un délai médian de résolution de 5 semaines (0,7 semaine à 92,0+ semaines). Une interruption de la dose s'est avérée nécessaire chez 3 % des patients (17/565) ; une réduction de la dose s'est avérée nécessaire chez 1,2 % des patients (7/565).

Troubles visuels

Parmi les 565 patients ayant reçu un traitement par AUGTYRO, des modifications de la vue sont survenues chez 14,2 % des patients (80/565). Des troubles visuels de grade 3 ont été observés chez 0,5 % des patients (3/565). Les troubles visuels comprenaient une vision trouble (4,1 %), des déficits visuels (2,3 %) et une sécheresse oculaire (1,6 %). Une résolution est survenue chez 34 patients (42,5 %) avec un délai médian de résolution de 0,1 semaine à 226,9+ semaines. Une interruption de la dose s'est avérée nécessaire chez 1,2 % des patients (7/565), une réduction de la dose s'est avérée nécessaire chez 0,2 % des patients (1/565) et 0,2 % des patients (1/565) ont dû arrêter définitivement le traitement par AUGTYRO en raison de troubles visuels.

Faiblesse musculaire

AUGTYRO peut entraîner une faiblesse musculaire avec ou sans élévation de la créatine phosphokinase (CPK). Parmi les 565 patients ayant reçu un traitement par AUGTYRO, une faiblesse musculaire est survenue chez 21,6 % des patients (122/565). Une faiblesse musculaire de grade 3 a été observée chez 1,9 % des patients (11/565). La durée médiane d'apparition de la faiblesse musculaire était de 39 jours (intervalle : 1 jour à 3,4 ans). Une résolution est survenue chez 49 patients (40,2 %) avec un délai médian de résolution de 86,6 semaines (de 0,3 semaine à 236,6+ semaines). Une interruption de la dose s'est avérée nécessaire chez 5,5 % des patients (31/565), une réduction de la

dose s'est avérée nécessaire chez 4,8 % des patients (27/565) et 0,9 % des patients (5/565) ont dû arrêter définitivement le traitement par AUGTYRO en raison d'une faiblesse musculaire.

Population pédiatrique

La sécurité d'AUGTYRO a été évaluée chez 38 patients pédiatriques (dont 22 enfants âgés de < 12 ans, 14 enfants âgés de 12 à 17 ans et 2 patients âgés de $\geq$ 18 ans) atteints de tumeurs avancées ou métastatiques présentant des fusions des gènes *ALK*, *ROS1* ou *NTRK1-3* dans le cadre de l'étude CARE, une étude multicentrique de phase I/II, menée en ouvert, à bras unique et comportant plusieurs cohortes. Parmi les 14 patients âgés de 12 à 17 ans, 7 étaient positifs pour *NTRK*.

La fréquence et l'intensité des effets indésirables observés chez les patients pédiatriques étaient similaires à celles observées chez les adultes, hormis les fractures osseuses, qui ont été observées à une fréquence plus élevée chez les patients pédiatriques (18,4 %) que chez les adultes (3,5 %). Aucune différence évidente n'a été observée dans l'éventail des effets indésirables signalés chez les adultes et la population pédiatrique, aucun effet indésirable nouveau ou inattendu n'ayant été observé. Les événements signalés dans la population adulte peuvent également être observés chez les enfants et les adolescents. Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients pédiatriques étaient la constipation, la fatigue et les céphalées. Les effets indésirables de grade $\geq$ 3 les plus fréquemment observés chez les patients pédiatriques étaient l'augmentation du poids, la diarrhée et les fractures osseuses.

Patients âgés

Parmi les 565 patients ayant reçu un traitement par AUGTYRO, 25 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 6 % étaient âgés de 75 ans ou plus. La fréquence des effets indésirables était généralement similaire chez les patients âgés de < 65 ans et ceux âgés de $\geq$ 65 ans. La fréquence des effets indésirables était plus élevée chez les patients âgés de 65 à 75 ans (48 %) et âgés de $\geq$ 75 ans (63 %) que chez les patients âgés de 18 à 65 ans (37 %). Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients âgés de $\geq$ 65 ans étaient la pneumonie, la dyspnée et l'épanchement pleural. Le taux d'arrêt du traitement était plus élevé chez les patients âgés de 65 à 75 ans (16 %) et âgés de $\geq$ 75 ans (23 %) que chez les patients âgés de 18 à 65 ans (9 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience de surdosage avec AUGTYRO est limitée. Les symptômes de surdosage ne sont pas établis. En cas de surdosage, les médecins doivent suivre les mesures de soutien généralement appliquées et traiter les symptômes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase, Code ATC : L01EX28

Mécanisme d'action

Le repotrectinib est un inhibiteur du proto-oncogène tyrosine-protéine kinase *ROS1*, des récepteurs de la tropomyosine kinase (TRK, tropomyosin receptor tyrosine kinases) TRKA, TRKB, TRKC et de la

kinase du lymphome anaplasique (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*), avec des valeurs de CI50 comprises entre 0,05 et 1,04 nM.

Les protéines de fusion contenant les domaines *ROS1* ou TRK peuvent induire un potentiel tumorigène en hyperactivant les voies de signalisation en aval, ce qui entraîne une prolifération cellulaire incontrôlée. Le repotrectinib a démontré une inhibition *in vitro* et *in vivo* des lignées de cellules humaines exprimant les oncogènes de fusion ciblés *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC et les mutations correspondantes (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Le repotrectinib se lie à l'intérieur de la limite de la poche de liaison à l'ATP et évite l'interférence stérique des mutations du front de solvant et de type « gatekeeper ».

Électrophysiologie cardiaque

L'analyse des données ECG de 334 patients inclus dans l'étude de phase 2 TRIDENT-1, ayant reçu AUGTYRO à la dose recommandée (état prandial inconnu), a démontré que la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 90 % de la variation moyenne du QTcF par rapport à la valeur de référence (ΔQTcF) dépassait 10 millisecondes (ms) pour quelques estimations ponctuelles mais restait < 20 ms.

Les patients présentant un risque accru d'allongement du QTc n'ont pas été inclus dans l'étude TRIDENT-1.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du repotrectinib a été évaluée chez des patients adultes atteints de tumeurs solides porteuses de réarrangements de *ROS1* ou *NTRK1-3*, dans le cadre d'une étude clinique multicentrique de phase I/II, en ouvert, à bras unique et à plusieurs cohortes (TRIDENT-1). Les patients ont reçu différentes doses de repotrectinib selon différents schémas posologiques (156 [91 %] ont reçu 160 mg de repotrectinib par voie orale une fois par jour pendant les 14 premiers jours de traitement, puis 160 mg par voie orale deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable).

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse globale (TRG) évalué par une revue indépendante centralisée en aveugle (Blinded Independent Central Review, BICR) selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) version 1.1 (v1.1). La durée de la réponse (DR), la survie sans progression (SSP) évaluée par BICR selon les critères RECIST v1.1 et la survie globale (SG) constituaient les critères d'évaluation secondaires. La réponse intracrânienne selon les critères RECIST v1.1 modifiés a été évaluée par BICR. Des évaluations tumorales par imagerie ont été effectuées au moins toutes les 8 semaines.

CBNPC ROS1-positif

L'efficacité du repotrectinib a été évaluée dans un sous-groupe de patients adultes atteints de CBNPC *ROS1*-positif localement avancé ou métastatique regroupés à partir de la phase I/II de l'étude TRIDENT-1. Les patients devaient avoir un statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1 et présenter une maladie mesurable selon les critères RECIST v 1.1 et avoir fait l'objet d'un suivi ≥ 8 mois depuis la première dose. La présence de fusions de *ROS1* dans les échantillons tumoraux était identifiée de façon prospective dans des laboratoires locaux, à l'aide du séquençage de nouvelle génération (SNG), de la réaction en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction, PCR) ou de tests d'hybridation *in situ* en fluorescence (fluorescence in situ hybridisation, FISH). Le statut de toutes les tumeurs identifiées comme *ROS1*-positives au moyen de tests FISH réalisés localement devait être confirmé par un test de SNG réalisé dans un laboratoire central et validé sur le plan analytique. Les fusions de *ROS1* ont été identifiées par SNG dans 57 % des cas, par FISH dans 22 % des cas et par PCR dans 21 % des cas. La présence d'éventuelles lésions du SNC a été recherchée chez tous les patients à l'inclusion.

Parmi les 121 patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de *ROS1*, l'âge médian était de 57 ans (intervalle : 28 à 93), 23 % et 5 % des patients étaient respectivement âgés de 65 ans ou plus et de

75 ans ou plus. La majorité des patients étaient des femmes (56 %), d'origine asiatique (60 %) ou de type caucasien (30 %) et n'avaient jamais fumé (63 %). Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (38 %) et 1 (62 %). À l'inclusion, 92 % des patients présentaient une maladie métastatique ; 25 % présentaient des métastases du SNC selon le BICR ; 97 % étaient atteints d'un adénocarcinome ; 26 % avaient déjà reçu une chimiothérapie à base de platine pour une maladie métastatique ou localement avancée.

Parmi les 107 patients ayant déjà reçu un ITK *ROS1* (crizotinib : 77 %, entrectinib : 21 % et céritinib : 3 %) mais n'ayant jamais reçu de chimiothérapie à base de platine, l'âge médian était de 57 ans (intervalle : 33 à 81 ans), 29 % et 8 % de ces patients étaient respectivement âgés de 65 ou plus et de 75 ans ou plus. La majorité des patients étaient des femmes (74 %), d'origine asiatique (42 %) ou de type caucasien (49 %), n'avaient jamais fumé (68 %) et avaient un statut de performance ECOG de 0 (34 %) ou 1 (66 %) à l'inclusion. À l'inclusion, 98 % des patients présentaient une maladie métastatique, 40 % des métastases du SNC selon le BICR et 96 % un adénocarcinome.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un CBNPC *ROS1*-positif selon l'évaluation du BICR

Paramètres d'efficacité	Patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de <i>ROS1</i> (N = 121)	Patients ayant reçu un traitement préalable par inhibiteur de <i>ROS1</i> (N = 107)
Taux de réponse globale confirmé, % (IC à 95 %)	77 (68 ; 84)	49 (39 ; 59)
Taux de réponse complète, N (%)	15 (12)	8 (8)
Taux de réponse partielle, N (%)	78 (65)	44 (41)
Durée de réponse médiane (DRm) en mois (IC à 95 %)	33,6 (25,5 ; NE)	14,8 (7,6 ; NE)
Intervalle (mois)	1,4+ à 49,7+	1,8+ à 31,4
Réponse durable à 12 mois, % (IC à 95 %)	77 (68 ; 86)	53 (38 ; 68)
Réponse durable à 18 mois, % (IC à 95 %)	70 (60 ; 80)	44 (27 ; 61)
Réponse durable à 24 mois, % (IC à 95 %)	64 (52 ; 75)	38 (19 ; 56)

Les points de repère de la DR sont basés sur les estimations de Kaplan-Meier.

Le suivi durait au minimum 7 mois.

+ indique une réponse en cours.

NE : non estimé

Le délai médian avant la réponse était de 1,84 (intervalle : 1,5 ; 7,4) chez les patients n'ayant jamais reçu d'ITK et de 1,84 (intervalle : 1,6 ; 22,1) mois chez les patients ayant reçu un traitement préalable par ITK.

Parmi les 121 patients n'ayant jamais reçu de traitement par ITK, 14 présentaient des métastases du SNC mesurables à l'inclusion selon l'évaluation du BICR (4 patients ont subi une intervention chirurgicale au niveau du SNC dans les 60 jours suivant la première administration du traitement à l'étude), et une réponse intracrânienne a été observée chez 12 patients (3 RC et 9 RP), pour atteindre un TRG intracrânien de 86 % (IC à 95 % : 57 ; 98). Parmi les 107 patients ayant reçu un traitement préalable par ITK, n'ayant pas reçu de chimiothérapie à base de platine, 23 présentaient des métastases du SNC mesurables à l'inclusion selon l'évaluation du BICR (7 patients ont subi une intervention chirurgicale au niveau du SNC dans les 60 jours suivant la première administration du traitement à

l'étude), et une réponse intracrânienne a été observée chez 10 patients (2 RC et 8 RP), pour atteindre un TRG intracrânien de 44 % (IC à 95 % : 23 ; 66).

Chez 35 patients ayant reçu un traitement préalable par ITK *ROS1* et présentant une mutation du front de solvant, le TRG était de 51,4 % (IC à 95 % : 34,0 ; 68,6).

Tumeurs solides positives pour la fusion du gène NTRK

L'efficacité du repotrectinib a été évaluée dans une population de patients atteints de tumeurs solides localement avancées (non éligibles à une chirurgie, une radiothérapie ou un traitement multimodal) ou métastatiques, positives pour la fusion du gène *NTRK*, regroupés à partir de la phase I/II. Les patients devaient avoir un statut de performance ECOG ≤ 1 , présenter une maladie mesurable selon les critères RECIST v 1.1 et avoir fait l'objet d'un suivi ≥ 8 mois depuis la première dose. La présence de fusions du gène *NTRK* dans des échantillons tumoraux a été identifiée de manière prospective dans des laboratoires locaux, à l'aide du SNG, de la PCR ou de tests FISH. Le statut de toutes les tumeurs identifiées comme positives pour la fusion du gène *NTRK* 1-3 au moyen de tests FISH réalisés localement devait être confirmé par un test SNG réalisé dans un laboratoire central et validé sur le plan analytique. Les fusions de *NTRK* ont été identifiées par SNG dans 96 % des cas, par FISH dans 2,5 % des cas et par PCR dans 1,7 % des cas. La présence d'éventuelles lésions du SNC a été recherchée chez tous les patients à l'inclusion.

Parmi les 51 patients n'ayant jamais reçu de traitement par ITK dans la phase I/II, l'âge médian était de 61 ans (intervalle : 25 à 84), 41 % et 12 % des patients étaient respectivement âgés de 65 ans ou plus et de 75 ans ou plus. La majorité des patients étaient des femmes (53 %), d'origine asiatique (51 %) ou de type caucasien (25 %). Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (45 %) et 1 (55 %). À l'inclusion, 96 % des patients présentaient une maladie métastatique et 20 % présentaient des métastases du SNC selon le BICR.

Les tumeurs les plus fréquentes étaient le CBNPC (53 %), le cancer de la thyroïde (12 %), le cancer des glandes salivaires (10 %) et le sarcome des tissus mous (6 %).

Parmi les 69 patients ayant reçu un traitement préalable par ITK dans la phase I/II, 17 % avaient reçu 2 traitements antérieurs par ITK, 52 % avaient reçu du larotrectinib et 46 % de l'entrectinib ; l'âge médian était de 56 ans (intervalle : 18 à 81), 36 % et 7 % des patients étant respectivement âgés de 65 ans ou plus et 75 ans ou plus. Les patients étaient des femmes (48 %), d'origine asiatique (30 %) ou de type caucasien (58 %). Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (39 %) et 1 (61 %). À l'inclusion, 91 % des patients présentaient une maladie métastatique et 23 % présentaient des métastases du SNC selon le BICR. Les tumeurs les plus fréquentes étaient le CBNPC (25 %), le cancer des glandes salivaires (17 %), le sarcome des tissus mous (15 %) et le cancer de la thyroïde (10 %).

Le TRG et la DR ont été évalués par BICR et selon les critères RECIST v1.1. La réponse intracrânienne selon les critères RECIST v1.1 modifiés a été évaluée par BICR. Des évaluations tumorales par imagerie ont été effectuées au moins toutes les 8 semaines. La population d'efficacité principale comprenait 51 patients n'ayant jamais reçu de traitement par ITK et 69 patients ayant reçu un traitement préalable par ITK. Les résultats d'efficacité avec un suivi de 8 mois minimum sont résumés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Efficacité globale évaluée par BICR chez des adultes atteints de tumeurs positives pour la fusion du gène *NTRK*

Paramètres d'efficacité	Patients n'ayant jamais reçu d'ITK (n = 51)	Patients ayant reçu un traitement préalable par ITK (n = 69)
Taux de réponse globale confirmé, % (IC à 95 %)	59 (44 ; 72)	48 (36 ; 60)
Réponse complète N (%)	8 (16)	2 (3)
Réponse partielle N (%)	22 (43)	31 (45)
Durée médiane de réponse en mois (IC à 95 %)	NE (NE ; NE)	9,8 (7,36 ; 12,98)
Intervalle (mois)	0,0+ ; 43,9+	1,8 ; 26,5+
Réponse durable à 6 mois, % (IC à 95 %)	92,9 (83,3 ; 100,0)	72,7 (57,5 ; 87,9)
Réponse durable à 9 mois, % (IC à 95 %)	89,1 (77,5 ; 100,0)	62,8 (46,0 ; 79,6)
Réponse durable à 12 mois, % (IC à 95 %)	89,1 (77,5 ; 100,0)	41,6 (23,8 ; 59,3)

Les IC à 95 % sont basés sur la méthodologie de Kaplan-Meier à l'aide de la formule de Greenwood pour estimer la variance. Les points de repère de la DR sont basés sur les estimations de Kaplan-Meier.

Le suivi durait au minimum 8 mois.

+ indique une réponse en cours.

NE : non estimé

Le délai médian avant la réponse était de 1,8 (intervalle : 1,6 ; 7,3) mois chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement par ITK et de 1,9 (intervalle : 1,7 ; 3,7) mois chez les patients ayant reçu un traitement préalable par ITK.

Chez 30 patients ayant reçu un traitement préalable par ITK ciblant *NTRK* et porteurs d'une mutation du front de solvant à l'inclusion, le TRG était de 53 % (IC à 95 % : 34,3 ; 71,7).

Le TRG et la DR par type de tumeur chez les patients adultes atteints de tumeurs solides positives pour la fusion du gène *NTRK* sont présentés dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de tumeurs solides positives pour la fusion du gène *NTRK* n'ayant jamais reçu de traitement par ITK

Type de tumeur	Patients (N = 51)	TRG		DR
		n (%)	IC à 95 %	Intervalle (mois)
CBNPC	27	17 (63,0)	42,4 ; 80,6	0,0+ ; 31,3+
Cancer de la thyroïde	6	6 (100,0)	54,1 ; 100,0	4,7 ; 43,9+
Cancer des glandes salivaires	5	4 (80,0)	28,4 ; 99,5	12,9+ ; 31,4+
Sarcome des tissus mous	3	1 (33,3)	0,8 ; 90,6	14,7+
Autre*	3	MS, MS, MS	NA	NA
Cancer colorectal	2	RP, MS	NA	7,5+
Cancer du sein	2	PM, PM	NA	NA
Glioblastome	1	MS	NA	NA
Cholangiocarcinome	1	PM	NA	NA
Tumeur de la gaine des nerfs périphériques	1	RP	NA	23,0+

* Comprend le cancer de l'œsophage, le cancer de la prostate et le cancer de la tête et du cou.

MS : maladie stable ; NA : non applicable ; PM : progression de la maladie ; RP : réponse partielle.
+ indique une réponse en cours.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de tumeurs solides positives pour la fusion du gène *NTRK* ayant reçu un traitement préalable par ITK

Type de tumeur	Patients (N = 69)	TRG		DR
		n (%)	IC à 95 %	Intervalle (mois)
CBNPC	17	9 (52,9)	27,8 ; 77,0	1,9 ; 23,0+
Cancer des glandes salivaires	12	9 (75,0)	42,8 ; 94,5	3,7 ; 26,5+
Sarcome des tissus mous	10	1 (10,0)	0,3 ; 44,5	5,6
Cancer de la thyroïde	7	2 (28,6)	3,7 ; 71,0	2,0 ; 9,6
Autre*	5	2 (40,0)	5,3 ; 85,3	11,0+ ; 14,8+
Cancer colorectal	4	2 (50,0)	6,8 ; 93,2	9,2 ; 17,5
Glioblastome	3	1 (33,3)	0,8 ; 90,6	23,5
Tumeur neuroendocrine	3	3 (100,0)	29,2 ; 100,0	5,5 ; 9,1
Cancer du pancréas	3	PM, PM, MS	NA	NA
Cholangiocarcinome	2	RP, PM	NA	1,8
Tumeur de la gaine des nerfs périphériques	2	RP, RP	NA	5,5 ; 11,1
Cancer du sein	1	RP	NA	15,6+

* Comprend le cancer de la vésicule biliaire, le cancer du col de l'utérus, la tumeur stromale gastro-intestinale, le carcinome muco-épidermoïde et le cancer primitif inconnu.

MS : maladie stable ; NA : non applicable ; PM : progression de la maladie ; RP : réponse partielle.

+ indique une réponse en cours.

Les cancers positifs pour la fusion du gène *NTRK* étant rares, les études portaient sur des patients présentant différents types de tumeurs. Le nombre de patients atteints de certains types de tumeur étant limité, cela a conduit à des estimations incertaines du TRG par type de tumeur. Il est possible que le TRG dans la population totale ne reflète pas la réponse attendue pour un type de tumeur spécifique.

AUGTYRO a été évalué chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs métastatiques ou localement avancées présentant un réarrangement de *NTRK* dans le cadre de l'étude CARE, une étude multicentrique de phase I/II, menée en ouvert, à bras unique et comportant plusieurs cohortes. L'efficacité a été évaluée chez les patients ayant reçu AUGTYRO par voie orale, soit à raison de 160 mg une fois par jour, soit à raison de 160 mg une fois par jour pendant 14 jours, puis de 160 mg deux fois par jour ou la dose équivalente chez l'adulte, jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Les patients devaient obtenir un score de Lansky (< 16 ans) ou de Karnofsky (≥ 16 ans) d'au moins 50 et présenter une maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 ou les critères d'évaluation de la réponse en neuro-oncologie (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria, RANO). Les patients présentant une tumeur primitive du SNC ou des métastases du SNC devaient être stables sur le plan neurologique et devaient recevoir une dose stable ou décroissante de stéroïdes pendant au moins 14 jours avant l'inclusion.

La présence de fusions des gènes *NTRK1-3* dans des échantillons tumoraux a été identifiée de manière prospective dans des laboratoires locaux, à l'aide du SNG, de la PCR ou de tests FISH. Le statut de toutes les tumeurs identifiées comme positives pour la fusion du gène *NTRK* au moyen de tests FISH réalisés localement doit être confirmé de manière rétrospective par un test de SNG réalisé dans un laboratoire central et validé sur le plan analytique.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le TRG évalué par BICR selon les critères RECIST v1.1 ou RANO et les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la DR et la SSP évaluées par BICR selon les critères RECIST v1.1 ou RANO ainsi que la SG. Des évaluations tumorales par imagerie ont été effectuées au moins toutes les 8 semaines.

Treize patients pédiatriques positifs pour *NTRK* (intervalle d'âge : 1 an à 15 ans ; 5 étaient âgés de 12 à 17 ans) présentant une maladie mesurable à l'inclusion selon le BICR et ayant fait l'objet d'au moins un examen d'imagerie après l'inclusion, ont été évalués dans le cadre de l'étude CARE. Parmi eux, 5 n'avaient jamais reçu de traitement par ITK ciblant *NTRK* (3 tumeurs du SNC et 2 tumeurs solides) et 8 avaient reçu un traitement préalable par ITK anti-*NTRK* (3 tumeurs du SNC et 5 tumeurs solides).

Sur les 5 patients n'ayant jamais reçu de traitement par ITK, 1 réponse complète et 2 réponses partielles ont été observées. Parmi les 8 patients ayant reçu un traitement préalable par ITK, 2 réponses partielles ont été observées.

Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec AUGTYRO dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs solides avancées ou métastatiques positives pour la fusion du gène *NTRK* (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) du repotrectinib ont été définis chez des patients atteints de tumeurs solides positives pour la fusion du gène *NTRK*, de CBNPC *ROS1*-positif et chez des sujets sains. Les augmentations de la concentration maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (ASC_{0-inf}) du repotrectinib étaient à peu près proportionnelles à la dose (mais moins que linéaires), avec des pentes estimées de 0,78 et 0,70, respectivement, pour la plage de dose unique de 40 mg à 240 mg. La PK à l'état d'équilibre était dépendante du temps en raison de l'auto-induction du CYP3A4. La concentration moyenne (C_{moy}) à l'état d'équilibre pour le schéma posologique de 160 mg deux fois par jour est similaire à la C_{moy} après l'administration d'une dose unique de 160 mg.

La moyenne géométrique estimée (CV%) de la C_{max} du repotrectinib à l'état d'équilibre est de 572 ng/mL (38,3 %), la C_{min} est de 158 ng/mL (57,7 %) et la C_{moy} ($ASC_{0-12 h}$ divisée par l'intervalle d'administration) est de 347 ng/mL (42,3 %) pour une dose de 160 mg deux fois par jour.

Absorption

Après l'administration par voie orale de doses uniques croissantes de repotrectinib allant de 40 mg à 240 mg, le repotrectinib a démontré une absorption rapide, la C_{max} étant observée environ 2 à 3 heures après l'administration de la dose à jeun. La moyenne géométrique (CV%) de la biodisponibilité absolue du repotrectinib est de 45,7 % (19,6 %).

Un repas hypercalorique riche en matières grasses (916 calories, 56 % de matières grasses) a entraîné une augmentation de l' ASC_{0-inf} de 56 % et une augmentation de la C_{max} de 149 % après l'administration d'une dose unique de 160 mg par voie orale (administrée sous forme de gélules de 40 mg). Lors d'une autre étude, un repas hypercalorique riche en matières grasses a entraîné une augmentation de l' ASC_{0-inf} de 42 % et une augmentation de la C_{max} de 110 % après l'administration

d'une dose unique de 160 mg par voie orale (administrée sous forme de gélules de 160 mg). Des augmentations similaires (ASC_{0-inf} augmentée de 36 % et C_{max} de 124 %) ont été observées avec un repas faiblement calorique et pauvre en matières grasses.

La concentration maximale de repotrectinib a été atteinte environ 4 à 6 heures après l'administration par voie orale d'une dose unique de 40 mg à 160 mg après un repas (riche en matières grasses).

Distribution

La liaison du repotrectinib aux protéines plasmatiques humaines était de 95,4 % *in vitro*. Le rapport sang/plasma était de 0,56 *in vitro*. Chez les patients atteints d'un cancer, la moyenne géométrique (CV%) du volume apparent de distribution (V_z/F) était de 432 L (55,9 %) après l'administration par voie orale d'une dose unique de 160 mg.

Biotransformation

Le repotrectinib est principalement métabolisé par le CYP3A4, entraînant la formation de métabolites hydroxylés, suivie d'une glucuroconjugaison secondaire. Aucun métabolite ne dépassait 10 % de la radioactivité circulante totale liée au médicament.

Élimination

L'élimination du repotrectinib est dépendante du temps en raison de l'auto-induction du CYP3A4.

Chez les patients atteints d'un cancer, la moyenne géométrique (CV%) de la clairance orale apparente (CL/F) était de 15,9 L/h (45,5 %) après l'administration par voie orale d'une dose unique de 160 mg de repotrectinib. D'après l'analyse PK de population (popPK), la demi-vie ($t_{1/2}$) terminale moyenne (ET) d'une dose unique a été estimée à 68,6 (29,6) heures et la $t_{1/2}$ terminale à l'état d'équilibre a été estimée à 44,5 (20,8) heures chez les patients atteints d'un cancer.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 160 mg de repotrectinib marqué au [^{14}C], 4,84 % (0,56 % sous forme inchangée) de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 88,8 % (50,6 % sous forme inchangée) dans les selles.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Insuffisance rénale

D'après l'analyse popPK, l'insuffisance rénale légère (DFGe selon l'équation CKD-EPI de 60 à 90 mL/min, n = 139) ou modérée (DFGe selon l'équation CKD-EPI de 30 à 60 mL/min, n = 27) n'a pas affecté pas la clairance du repotrectinib. Le repotrectinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe selon l'équation CKD-EPI < 30 mL/min).

Insuffisance hépatique

D'après l'analyse popPK, l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1,0 à 1,5 fois la LSN ou ASAT > LSN, n = 59) n'a pas affecté pas la clairance du repotrectinib. La pharmacocinétique du repotrectinib n'a pas été établie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN) ou sévère (bilirubine totale > 3 fois la LSN).

Effets de l'âge, du poids corporel, de l'origine ethnique et du sexe

D'après l'analyse PopPK, aucune différence cliniquement pertinente n'a été identifiée concernant la pharmacocinétique du repotrectinib chez l'adulte en fonction du sexe, de l'âge (18 à 93 ans), du poids corporel (39,5 kg à 169 kg) ou de l'origine ethnique (asiatique et caucasienne).

Patients pédiatriques

Des données pharmacocinétiques de patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus (n = 13, âge 13 à 15 ans, poids corporel 46,4 kg à 76,7 kg) étaient disponibles. D'après les simulations de popPK, l'exposition systémique chez les adolescents âgés de 12 ans et plus est similaire à celle observée chez

les adultes lorsque la même dose est administrée, à savoir 160 mg une fois par jour pendant 14 jours, puis 160 mg deux fois par jour.

Études in vitro

Enzymes CYP : le repotrectinib entraîne l'induction du CYP3A4, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C19 et du CYP2C9 ainsi que l'inhibition du CYP3A4/5 (tractus gastro-intestinal), du CYP2C8 et du CYP2C9.

Autres voies métaboliques : le repotrectinib entraîne l'inhibition de l'enzyme UGT1A1.

Systèmes de transporteurs : le repotrectinib entraîne l'inhibition de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP1B1, de MATE1 et de MATE2-K. Le repotrectinib est un substrat de la P-gp et un substrat potentiel de MATE2-K et de la BCRP.

5.3 Données de sécurité préclinique

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité se rapportant au repotrectinib n'a été menée.

Génotoxicité

Le repotrectinib s'est révélé non mutagène dans un test d'Ames (test de mutation inverse bactérienne) *in vitro*.

Le repotrectinib a entraîné la formation de micronoyaux par le biais d'un mécanisme aneugène dans des cellules lymphoblastoïdes humaines TK6 *in vitro* ainsi que dans la moelle osseuse de rats *in vivo*, à des doses nominales > 100 mg/kg. L'exposition des animaux à la dose sans effet observé (DSEO) pour l'aneugénicité correspondait à environ 3,4 fois l'exposition humaine à la dose clinique recommandée (basée sur l'ASC).

Toxicité pour la reproduction

Dans une étude préliminaire sur le développement embryofœtal chez le rat, des effets tératogènes et embryofœtaux (malformations fœtales externes telles qu'une malrotation des membres postérieurs, diminution du poids fœtal) ainsi que des effets chez la mère (formation de croûtes et d'abrasions cutanées dans les régions cervicale et thoracique, augmentation du poids corporel) ont été observés chez les rates gravides à des niveaux d'exposition équivalant à moins de 2 fois l'exposition chez l'Homme à la dose clinique recommandée.

Aucune étude de fertilité dédiée n'a été menée avec le repotrectinib. Aucun effet n'a été observé sur les organes reproducteurs masculins et féminins lors d'études de toxicologie générale menée chez le rat et le singe, quel que soit le niveau de dose évalué. Ces doses correspondaient à des expositions chez le rat allant jusqu'à 2 à 2,6 fois l'exposition humaine, pour les mâles et les femelles respectivement, et à des expositions inférieures à l'exposition humaine chez le singe à la dose clinique recommandée.

Études de toxicité à doses répétées

Après l'administration quotidienne par voie orale de doses répétées de repotrectinib pendant un maximum de 3 mois, les principales toxicités observées chez le rat à des niveaux d'exposition < 3 fois l'exposition chez l'Homme étaient l'apparition de croûtes ou d'ulcérations cutanées, des effets sur le SNC (à savoir ataxie, tremblements), une diminution des paramètres érythrocytaires et une hypocellularité de la moelle osseuse.

Les principales toxicités observées chez le singe à des marges d'exposition inférieures à l'exposition clinique étaient : des vomissements, des selles aqueuses, une inflammation subaiguë/chronique

minime et/ou une hyperplasie minime à légère des glandes muqueuses du gros intestin, ainsi qu'une diminution des paramètres érythrocytaires. Les ulcérations cutanées ont été considérées comme étant consécutives à l'inhibition des *NTRK* se traduisant par une perte de sensation et des lésions corporelles.

Études de toxicité chez le jeune rat

Globalement, de jeunes rats ont reçu des doses et ont été évalués pendant un maximum de 58 jours (à compter du jour postnatal [JPN] 12 jusqu'au JPN 70) lors d'études de toxicité à doses répétées. Une mortalité liée au SNC a été observée du JPN 13 au JPN 15 (ce qui correspond à peu près au stade de nourrisson) à des niveaux d'exposition $\geq 1,5$ fois l'exposition chez l'adolescent humain. Une diminution des effets sur la croissance (diminution du poids corporel, de la consommation de nourriture et de la longueur du fémur) a été observée à des niveaux d'exposition $\geq 0,1$ fois l'exposition chez l'adolescent humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu d'une gélule

Cellulose microcristalline
Laurylsulfate de sodium
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium (uniquement pour les gélules de 160 mg)

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Bleu brillant (E133 – uniquement pour les gélules de 160 mg)

Encre d'imprimerie (gélule de 40 mg)

Gomme laque (E904)
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132)

Encre d'imprimerie (gélule de 160 mg)

Gomme laque (E904)
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

AUGTYRO 40 mg, gélules

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) munis de bouchons en polypropylène (PP) à filetage continu et à sécurité enfant en deux parties.

Chaque flacon contient 60 gélules et est conditionné dans une boîte en carton.

Chaque flacon contient 120 gélules et est conditionné dans une boîte en carton.

Chaque carton contient un flacon.

AUGTYRO 160 mg, gélules

Plaquette transparente en PVC/polychlorotrifluoroéthylène avec opercule en feuille d’aluminium.

Boîtes de 20 ou 60 gélules, avec 10 gélules par plaquette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Augtyro 40 mg, gélules

EU/1/24/1883/001 (60 gélules)

EU/1/24/1883/002 (120 gélules)

Augtyro 160 mg, gélules

EU/1/24/1883/003 (20 gélules)

EU/1/24/1883/004 (60 gélules)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) n° 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer davantage l'efficacité histologie-indépendante, l'efficacité malgré les mutations de résistance et les réponses IC du repotrectinib chez les adultes, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport d'étude clinique final pour l'essai de phase 1/2 en cours TRIDENT-1 (toutes les cohortes).	1 ^{er} trimestre 2029
Afin de mieux évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme chez les patients pédiatriques atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène <i>NTRK</i> , le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de l'analyse définitive de la sécurité et de l'efficacité de l'étude de phase 1/2, menée en ouvert et portant sur la sécurité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale du repotrectinib chez des enfants et de jeunes adultes atteints de tumeurs malignes avancées ou métastatiques présentant des altérations des gènes <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> ou <i>NTRK1-3</i> (CARE).	4 ^e trimestre 2030

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE POUR FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AUGTYRO 40 mg, gélules
repotrectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 40 mg de repotrectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

gélule

60 gélules
120 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AUGTYRO 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AUGTYRO 40 mg, gélules
repotrectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 40 mg de repotrectinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

gélule

60 gélules
120 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE POUR PLAQUETTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AUGTYRO 160 mg, gélules
repotrectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 160 mg de repotrectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

gélule

20 gélules

60 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AUGTYRO 160 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUGTYRO 160 mg, gélules
repotrectinib

**2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

Bristol-Myers Squibb

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

AUGTYRO 40 mg, gélules **AUGTYRO 160 mg, gélules** repotrectinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'AUGTYRO et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AUGTYRO
3. Comment prendre AUGTYRO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver AUGTYRO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'AUGTYRO et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'AUGTYRO

AUGTYRO est un médicament anticancéreux contenant la substance active repotrectinib.

Dans quels cas AUGTYRO est-il utilisé

AUGTYRO est utilisé dans le traitement :

- des adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé « cancer bronchopulmonaire 'non à petites cellules' » (CBNPC) causé par un réarrangement du gène *ROS1* ;
- des adultes et des enfants âgés de 12 ans et plus présentant une tumeur solide (cancer) dans différentes parties du corps, causée par un réarrangement du gène *NTRK*.

Cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules » *ROS1*-positif

AUGTYRO est utilisé dans les cas suivants :

- une analyse a démontré que vos cellules cancéreuses présentent un réarrangement du gène appelé « *ROS1* » (voir « Comment AUGTYRO agit-il » ci-dessous) ;
- vous êtes atteint(e) d'un cancer avancé ; par exemple, propagation du cancer à d'autres parties du corps (cancer métastatique).

Tumeur solide positive pour la fusion du gène *NTRK*

AUGTYRO est utilisé dans les cas suivants :

- une analyse a démontré que vos cellules cancéreuses présentent un réarrangement du gène appelé « *NTRK* » et se sont propagées dans l'organe touché ou à d'autres organes de votre corps, ou si une intervention chirurgicale pour retirer le cancer pourrait entraîner des complications sévères (voir « Comment AUGTYRO agit-il » ci-dessous) ;
- vous avez reçu un traitement préalable par des inhibiteurs de *NTRK* ;
- vous n'avez reçu aucun traitement par des médicaments appelés « inhibiteurs de *NTRK* » et les autres traitements ne vous conviennent pas.

Comment AUGTYRO agit-il

AUGTYRO agit en bloquant l'action de protéines qui ne fonctionnent pas correctement du fait de modifications des gènes *NTRK* ou *ROS1* qui les fabriquent. Ces protéines anormales peuvent entraîner la croissance incontrôlable des cellules cancéreuses. En bloquant les protéines anormales, AUGTYRO peut ralentir ou arrêter la prolifération de cellules cancéreuses et ainsi contribuer à la réduction du cancer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AUGTYRO

Ne prenez jamais AUGTYRO

- si vous êtes allergique au repotrectinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

En cas d'incertitude, veuillez consulter votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre AUGTYRO.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre AUGTYRO si :

- vous avez récemment présenté les signes ou symptômes suivants : étourdissements, pertes de mémoire, confusion mentale, hallucinations, modifications de l'état mental, perte de coordination musculaire ou démarche mal coordonnée ou instable ;
- vous avez déjà présenté d'autres difficultés pulmonaires. Avertissez immédiatement votre médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de tout symptôme dont un essoufflement, une toux ou de la fièvre ;
- vous avez des antécédents de fracture osseuse ou d'affections susceptibles d'augmenter votre risque de fracture ;
- vous avez des problèmes hépatiques (de foie).

Autres médicaments et AUGTYRO

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Avertissez notamment votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants pour :

- le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)/l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), tels que le ritonavir, le saquinavir ou l'éfavirenz ;
- les infections fongiques (antifongiques), tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole ;
- l'arrêt des convulsions ou des crises convulsives (antiépileptiques), tels que la carbamazépine ou la phénytoïne ;
- la tuberculose, tels que la rifampicine ;
- la dépression, tels que le bupropion, la fluvoxamine ou le millepertuis, une plante médicinaire (*Hypericum perforatum*) ;
- les cancers, tels que l'apalutamide et l'évérolimus ;

- l'inhibition du système immunitaire de l'organisme ou empêcher le corps de rejeter un organe greffé, tels que le sirolimus, le tacrolimus, la ciclosporine ou la sulfasalazine ;
- les articulations enflammées ou les maladies articulaires auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde) – méthotrexate
- la douleur intense, tels que l'alfentanil ou le fentanyl ;
- l'hypertension, tels que le vérapamil, la nifédipine, la félodipine ou le valsartan ;
- la réduction du taux de cholestérol sanguin, tels que la lovastatine, la simvastatine ou la rosuvastatine ;
- la réduction de la glycémie (taux de sucre dans le sang), tels que le répaglinide, le tolbutamide ou la metformine ;
- les reflux gastriques (brûlures d'estomac), tels que le cisapride ou l'oméprazole ;
- la prévention de la formation de caillots sanguins, tels que la warfarine ou le dabigatran étexilate ;
- les problèmes cardiaques, tels que la digoxine ou l'édoxaban ;
- les allergies, tels que la fexofénadine.
- contraception – si vous utilisez un contraceptif oral hormonal, vous devez également utiliser une méthode de contraception dite de barrière fiable (voir Grossesse et allaitement).

AUGTYRO avec des aliments et boissons

Au cours de votre traitement par AUGTYRO, ne buvez pas de jus de pamplemousse et ne consommez pas de pamplemousse ni d'orange amère. Cela pourrait augmenter la quantité de médicament dans votre sang à un niveau dangereux.

Grossesse et allaitement

Femmes et contraception

Vous devez éviter de débuter une grossesse au cours du traitement par ce médicament, car il pourrait nuire à un enfant à naître. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode hautement efficace de contraception au cours de votre traitement et pendant au moins 2 mois après son arrêt.

On ne sait pas si AUGTYRO peut réduire l'effet des médicaments contraceptifs (pilule ou implants contraceptifs hormonaux). Si vous utilisez un moyen de contraception hormonal, vous devez avoir recours à un moyen de contraception non hormonal fiable supplémentaire, tel qu'une méthode barrière (p. ex. un préservatif), afin de ne pas débuter de grossesse au cours du traitement par AUGTYRO et pendant les 2 mois suivant son arrêt.

Discutez avec votre médecin des moyens de contraception adaptés pour vous et votre partenaire.

Hommes et contraception

Votre partenaire de sexe féminin doit éviter de débuter une grossesse au cours du traitement par ce médicament, car il pourrait nuire à un enfant à naître. Si votre partenaire de sexe féminin est en âge de procréer, vous devez utiliser des préservatifs au cours du traitement et pendant au moins 4 mois après son arrêt.

Discutez avec votre médecin des moyens de contraception adaptés pour vous et votre partenaire.

Grossesse

- Ne prenez pas AUGTYRO si vous êtes enceinte, car ce médicament pourrait nuire à votre enfant à naître.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vous demandera d'effectuer un test de grossesse avant que vous ne commenciez un traitement par AUGTYRO
- Avertissez immédiatement votre médecin si vous débutez une grossesse au cours du traitement ou dans les 2 mois suivant la prise de votre dernière dose.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter au cours du traitement par ce médicament. En effet, on ne sait pas si AUGTYRO peut passer dans le lait maternel et pourrait donc nuire à votre enfant à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

AUGTYRO pourrait altérer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

AUGTYRO peut entraîner chez vous :

- des étourdissements,
- une altération de l'équilibre ou de la coordination,
- un évanouissement (perte de connaissance),
- une sensation de fatigue,
- des altérations de votre état mental, une sensation de confusion ou des hallucinations (voir des choses qui ne sont pas là),
- une vision trouble.

Si vous êtes concerné(e), vous ne devez ni conduire, ni faire du vélo, ni utiliser de machines tant que les symptômes sont présents. Demandez à votre médecin ou pharmacien si vous pouvez conduire, faire du vélo ou utiliser des machines.

AUGTYRO contient du sodium

AUGTYRO contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre AUGTYRO

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

La dose recommandée est de 160 mg une fois par jour pendant les 14 premiers jours, puis 160 mg deux fois par jour jusqu'à ce que votre médecin vous donne d'autres instructions.

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourrait suggérer une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du traitement. Pour les doses plus faibles, vous devrez peut-être prendre une dose de 120 mg (trois gélules de 40 mg) ou une dose de 80 mg (deux gélules de 40 mg).

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement cette notice ou les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Comment prendre AUGTYRO

Prenez AUGTYRO par voie orale, avec ou sans nourriture. Avalez chaque gélule en entier. Veuillez ne pas ouvrir, écraser, mâcher ni dissoudre le contenu des gélules.

Si vous avez pris plus d'AUGTYRO que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'AUGTYRO que vous n'auriez dû, consultez immédiatement un médecin ou rendez-vous à l'hôpital. Munissez-vous de l'emballage du médicament et de cette notice.

Si vous oubliez de prendre AUGTYRO

Si vous avez oublié une dose ou avez vomi après avoir pris une dose, prenez la dose suivante de la manière prescrite. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre AUGTYRO

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir d'abord parlé à votre médecin. Il est important de prendre AUGTYRO tous les jours pendant la durée prescrite par votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Notifiez immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des effets suivants après la prise d'AUGTYRO :

- étourdissements, sensation de confusion, changements d'humeur, hallucinations (voir des choses qui ne sont pas là) ou problèmes de mémoire (troubles cognitifs), perte de coordination musculaire, démarche mal coordonnée ou instable (ataxie) ;
- essoufflement (dyspnée), toux, fièvre (pyrexie), ou troubles provoquant la formation de tissu cicatriciel dans les poumons ;
- douleurs articulaires, douleurs osseuses, déformations ou modifications de la capacité de mouvement, car cela peut être un signe de fractures.

Votre médecin pourrait diminuer votre dose, arrêter votre traitement pour une courte durée ou l'arrêter définitivement.

Les autres effets indésirables comprennent :**Chez l'adulte**

Effets indésirables **très fréquents** (pouvant toucher plus d'une personne sur 10) :

- infection des poumons
- baisse du nombre de globules rouges sains qui transportent l'oxygène dans l'organisme (anémie)
- étourdissements
- perte de coordination musculaire, démarche instable (ataxie)
- modification importante des modes de pensée (troubles cognitifs)
- sensations d'engourdissements et de picotements (paresthésie)
- inflammation (gonflement et rougeur) ou dégénérescence des nerfs périphériques (nerfs entourant le cerveau et la moelle épinière) se traduisant par un engourdissement, des picotements, une sensation de brûlure (neuropathie périphérique sensitive)
- troubles du sommeil
- maux de tête
- altération du goût (dysgueusie)
- perception d'éclairs, vision trouble, sensibilité à la lumière, corps flottants ou vision double (troubles visuels)
- essoufflement
- toux
- envie de vomir (nausée)
- vomissements

- constipation
- diarrhée
- faiblesse musculaire
- douleurs dans les jambes ou les bras
- douleurs articulaires (arthralgie)
- douleurs musculaires (myalgie)
- mal de dos
- fièvre
- sensation de fatigue (épuisement)
- diminution de l'appétit
- gonflement des chevilles, des pieds et des mains
- augmentation du taux sanguin d'une enzyme (créatine phosphokinase) provenant des muscles
- prise de poids
- augmentation des taux d'aspartate aminotransférase ou d'alanine aminotransférase, des enzymes hépatiques

Effets indésirables **fréquents** (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

- augmentation du taux sanguin d'une enzyme (acide urique) (hyperuricémie)
- inflammation et troubles provoquant la formation de tissu cicatriciel dans les poumons
- présence de liquide autour des poumons (épanchement pleural)
- douleurs abdominales
- fractures osseuses
- augmentation des taux sanguins de gamma-glutamyltransférase ou de phosphatase alcaline, des enzymes hépatiques
- diminution du nombre d'un type de globules blancs appelés « lymphocytes » dans le sang
- diminution du nombre de globules blancs
- diminution du nombre d'un type de globules blancs appelés « neutrophiles » dans le sang
- chute

Patients âgés de 18 ans ou moins

Effets indésirables **très fréquents** (pouvant toucher plus d'une personne sur 10) :

- baisse du nombre de globules sains rouges qui transportent l'oxygène dans l'organisme (anémie)
- augmentation de l'appétit
- taux élevés de potassium dans le sang
- augmentation du taux sanguin d'une enzyme (acide urique) (hyperuricémie)
- étourdissements
- perte de coordination musculaire, démarche instable (ataxie)
- modification importante des modes de pensée (troubles cognitifs)
- sensations d'engourdissements et de picotements (paresthésie)
- troubles du sommeil
- maux de tête
- altération du goût (dysgueusie)
- perception d'éclairs, vision trouble, sensibilité à la lumière, corps flottants ou vision double (troubles visuels)
- essoufflement
- toux
- envie de vomir (nausée)
- vomissements
- constipation
- diarrhée
- douleurs abdominales

- fractures osseuses
- douleurs articulaires (arthralgie)
- fièvre
- sensation de fatigue (épuisement)
- augmentation du taux sanguin d'une enzyme (créatine phosphokinase) provenant des muscles
- prise de poids
- diminution du nombre de globules blancs appelés « lymphocytes » dans le sang
- diminution du nombre d'un type de globules blancs
- diminution du nombre d'un type de globules blancs appelés « neutrophiles » dans le sang
- augmentation des taux sanguins d'aspartate aminotransférase ou de phosphatase alcaline, des enzymes hépatiques

Effets indésirables **fréquents** (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

- infection des poumons
- inflammation (gonflement et rougeur) ou dégénérescence des nerfs périphériques (nerfs entourant le cerveau et la moelle épinière) se traduisant par un engourdissement, des picotements, une sensation de brûlure (neuropathie périphérique sensitive)
- présence de liquide autour des poumons (épanchement pleural)
- sensations telles qu'engourdissement et picotements sur les lèvres, la langue ou dans toute la bouche (paresthésie orale), douleurs musculaires (myalgie)
- faiblesse musculaire
- chute

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver AUGTYRO

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage, le flacon ou la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient AUGTYRO

La substance active est le repotrectinib.

AUGTYRO 40 mg : chaque gélule contient 40 mg de repotrectinib.

AUGTYRO 160 mg : chaque gélule contient 160 mg de repotrectinib.

Les autres composants sont :

- *Contenu des gélules* : cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium (gélule de 160 mg uniquement) (voir rubrique 2).
- *Enveloppe des gélules* : gélatine, dioxyde de titane (E171), bleu brillant (E133, gélules de 160 mg uniquement).
- Encre d'imprimerie (gélules de 40 mg) : gomme laque (E904) et laque d'aluminium carmin d'indigo (E132).
- Encre d'imprimerie (gélules de 160 mg) : gomme laque et dioxyde de titane.

Comment se présente AUGTYRO et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules d'AUGTYRO 40 mg sont opaques, de couleur blanche et portent l'inscription « REP 40 » à l'encre bleue.

Les gélules d'AUGTYRO 160 mg sont opaques, de couleur bleue et portent l'inscription « REP 160 » à l'encre blanche.

AUGTYRO 40 mg est fourni dans une boîte contenant un flacon de 60 ou 120 gélules.

AUGTYRO 160 mg est conditionné en plaquettes contenant 10 gélules. Chaque boîte contient 20 ou 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées.

L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE IV

CONCLUSIONS RELATIVES À LA DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHÉ, PRÉSENTÉES PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.