

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AUGTYRO 40 mg capsule rigide
AUGTYRO 160 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AUGTYRO 40 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 40 mg di repotrectinib.

AUGTYRO 160 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 160 mg di repotrectinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

AUGTYRO 40 mg capsule rigide

Capsula di gelatina rigida di dimensione 0 (21,7 mm di lunghezza), con corpo e cappuccio di colore bianco opaco e la dicitura "REP 40" stampata in inchiostro blu sul cappuccio.

AUGTYRO 160 mg capsule rigide

Capsula di gelatina rigida di dimensione 0 (21,7 mm di lunghezza), con corpo e cappuccio di colore blu opaco e la dicitura "REP 160" stampata in inchiostro bianco sul cappuccio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AUGTYRO in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato *ROS1*-positivo.

AUGTYRO in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con tumori solidi in fase avanzata che esprimono una fusione genica di *NTRK* e che:

- hanno ricevuto in precedenza un inibitore di NTRK oppure
- non hanno ricevuto in precedenza un inibitore di NTRK e per i quali le opzioni terapeutiche non mirate a NTRK offrono un beneficio clinico limitato o sono state esaurite (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con AUGTYRO deve essere iniziato e supervisionato da medici esperti nell'uso di medicinali antitumorali.

Test *ROS1*

La selezione dei pazienti per il trattamento con repotrectinib, sulla base dello stato *ROS1*-positivo nel NSCLC, deve essere valutata mediante un IVD con marchio CE con la corrispondente destinazione d'uso. Qualora l'IVD con marchio CE non fosse disponibile, deve essere utilizzato un test alternativo convalidato (vedere paragrafi 4.1 e 5.1).

Test *NTRK*

La selezione di pazienti per il trattamento con repotrectinib, sulla base dello stato *NTRK*-positivo nei tumori solidi, deve essere valutata mediante un IVD con marchio CE con la corrispondente destinazione d'uso. Qualora l'IVD con marchio CE non fosse disponibile, deve essere utilizzato un test alternativo convalidato (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 5.1).

Posologia

*Carcinoma polmonare non a piccole cellule *ROS1*-positivo*

La dose raccomandata negli adulti è 160 mg di repotrectinib una volta al giorno per 14 giorni, seguiti da 160 mg di repotrectinib due volte al giorno fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

*Tumori solidi positivi per la fusione del gene *NTRK**

La dose raccomandata negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni è 160 mg di repotrectinib una volta al giorno per 14 giorni, seguiti da 160 mg di repotrectinib due volte al giorno fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Dose saltata

Se viene saltata una dose o se un paziente vomita in qualsiasi momento dopo l'assunzione di una dose, le dosi successive devono essere assunte come prescritto. Non devono essere assunte due dosi contemporaneamente.

Modifiche della dose per reazioni avverse

Le riduzioni della dose raccomandate per reazioni avverse sono riportate nella Tabella 1:

Tabella 1. Riduzioni della dose raccomandate per reazioni avverse

Dose prescritta	Riduzione della dose	
	Prima insorgenza	Seconda insorgenza
160 mg una volta al giorno	120 mg una volta al giorno	80 mg una volta al giorno
160 mg due volte al giorno	120 mg due volte al giorno	80 mg due volte al giorno

Le modifiche della dose raccomandate per reazioni avverse specifiche sono riportate nella Tabella 2 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Tabella 2. Modifiche della dose raccomandate per reazioni avverse specifiche

Reazioni avverse	Gravità*	Modifica posologica
Effetti sul sistema nervoso centrale	Intollerabile Grado 2	- Sospendere fino a quando la reazione non è inferiore o uguale al Grado 1 o al valore basale. - Riprendere alla stessa dose o a dose ridotta, come clinicamente appropriato.
	Grado 3	- Sospendere fino a quando la reazione non è inferiore o uguale al Grado 1 o al valore basale. - Riprendere a dose ridotta.
	Grado 4	Interrompere definitivamente.

Reazioni avverse	Gravità*	Modifica posologica
Malattia polmonare interstiziale (ILD)/Polmonite	Qualsiasi grado	- Sospendere in caso di sospetta ILD/polmonite. - Interrompere definitivamente se viene confermata la diagnosi di ILD/polmonite.
Altre reazioni avverse clinicamente rilevanti	Intollerabile Grado 2	- Sospendere fino a quando la reazione non è inferiore o uguale al Grado 1 o al valore basale. - Se la risoluzione avviene entro 4 settimane, riprendere alla stessa dose o a dose ridotta.
	Grado 3 o 4	- Sospendere fino alla risoluzione o al miglioramento della reazione avversa fino al recupero o al miglioramento al Grado 1 o al valore basale. - Se la risoluzione avviene entro 4 settimane, riprendere alla stessa dose o a dose ridotta. - Se la reazione avversa non si risolve entro 4 settimane, interrompere definitivamente. - Per eventi di Grado 4 ricorrenti, interrompere definitivamente.

*Classificazione in base ai criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi dell'NCI versione 4.0

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata. AUGTYRO non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da $> 1,0$ a $1,5$ volte ULN o AST $>$ ULN). AUGTYRO non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da $> 1,5$ a 3 volte ULN) o severa (bilirubina totale > 3 volte ULN); pertanto AUGTYRO non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione epatica moderata/severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di AUGTYRO nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni con NSCLC *ROS1*-positivo non sono state stabilite.

La sicurezza e l'efficacia di AUGTYRO nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni con tumori solidi *NTRK*-positivi non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

AUGTYRO è per uso orale. Le capsule devono essere degluite intere alla stessa ora ogni giorno. Le capsule non devono essere aperte, frantumate, masticate e il contenuto della capsula non deve essere sciolto.

AUGTYRO può essere assunto indipendentemente dai pasti (vedere paragrafo 5.2), ma non deve essere assunto con pompelmo, succo di pompelmo o arance di Siviglia (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Efficacia nei tipi di tumore

Il beneficio di AUGTYRO è stato definito in studi a braccio singolo comprendenti pazienti adulti (N = 88) i cui tumori presentavano fusioni geniche *NTRK*. Gli effetti favorevoli di AUGTYRO sono stati dimostrati sulla base del tasso di risposta globale e della durata della risposta in un numero limitato di tipi di tumore. L'effetto può essere quantitativamente diverso a seconda del tipo di tumore, nonché delle concomitanti alterazioni genomiche (vedere paragrafo 5.1).

Sistema nervoso centrale (SNC)

Nei pazienti trattati con AUGTYRO è stato segnalato un ampio spettro di reazioni avverse a livello del SNC, tra cui capogiro, atassia e disturbi cognitivi (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati di questi rischi associati ad AUGTYRO poiché possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari se si verificano reazioni avverse a carico del SNC (vedere paragrafo 4.7). Il trattamento con AUGTYRO deve essere sospeso e successivamente ripreso alla stessa dose o a dose ridotta in caso di miglioramento oppure interrotto definitivamente in base alla gravità (vedere paragrafo 4.2).

Malattia polmonare interstiziale (ILD)/Polmonite

I pazienti devono essere informati di riferire i sintomi di ILD/polmonite, che possono includere respiro corto, tosse, respiro sibilante, dolore o costrizione al petto ed emottisi. I pazienti devono essere monitorati per individuare eventuali sintomi polmonari di nuova insorgenza o in peggioramento indicativi di ILD/polmonite. Il trattamento con AUGTYRO deve essere sospeso nei pazienti con ILD/polmonite sospetta e interrotto definitivamente se viene confermata la diagnosi di ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.2).

Fratture ossee

Sono state riferite fratture ossee in pazienti adulti e pediatrici trattati con AUGTYRO nel corso degli studi clinici. Nei pazienti adulti e pediatrici, alcune fratture si sono verificate nell'ambito di una caduta o altro trauma nell'area interessata. In alcuni pazienti sono state riferite anomalie radiologiche potenzialmente indicative di coinvolgimento del tumore. Sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici, la maggior parte delle fratture interessava gli arti inferiori (ad esempio, perone, tibia o piede). I pazienti che presentano segni o sintomi (ad es. dolore, cambiamenti nella mobilità, deformità) di fratture devono essere valutati tempestivamente.

Epatotossicità

È stata riferita epatotossicità farmaco-indotta in pazienti trattati con AUGTYRO (vedere paragrafo 4.8). Le prove di funzionalità epatica, tra cui ALT, AST e bilirubina, devono essere monitorate come clinicamente indicato.

Compromissione epatica

AUGTYRO non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa. A causa del potenziale rischio di sovraesposizione e dell'aumento del rischio di eventi avversi, AUGTYRO non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Contracezione femminile e maschile

AUGTYRO può causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Le donne in età fertile devono sottoporsi a test di gravidanza sotto controllo medico prima di iniziare la terapia con AUGTYRO. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con AUGTYRO e per 2 mesi dopo la dose finale.

AUGTYRO può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, inclusi contraccettivi orali (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare il preservativo durante il trattamento con AUGTYRO e per 4 mesi dopo la dose finale (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine sull'uso di AUGTYRO in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni.

Interazioni farmacologiche

La somministrazione concomitante di AUGTYRO con un potente o moderato inibitore di CYP3A/P-gp aumenta le concentrazioni plasmatiche di repotrectinib (vedere paragrafo 4.5) e ciò può aumentare il rischio delle reazioni avverse. La somministrazione concomitante di AUGTYRO con un potente o moderato inibitore di CYP3A/P-gp deve essere evitata.

Durante il trattamento con AUGTYRO, evitare il consumo di pompelmo e di prodotti a base di pompelmo.

La somministrazione concomitante di AUGTYRO con un potente o moderato induttore di CYP3A/P-gp diminuisce le concentrazioni di repotrectinib (vedere paragrafo 4.5) con conseguente potenziale riduzione dell'efficacia di AUGTYRO e, pertanto, deve essere evitata.

Eccipienti

AUGTYRO contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sulla base dei dati *in vitro*, repotrectinib è un substrato per CYP3A4 e P-gp.

Effetti di altri agenti su repotrectinib

Effetto degli inibitori di CYP3A4 e degli inibitori della P-gp su repotrectinib

La somministrazione concomitante di dosi orali multiple di itraconazolo (un potente inibitore di CYP3A4 e P-gp) con una singola dose di 80 mg di repotrectinib ha determinato l'aumento dell'AUC_{0-inf} e della C_{max} di repotrectinib rispettivamente di 5,9 volte e di 1,7 volte. La somministrazione concomitante di AUGTYRO con potenti o moderati inibitori di CYP3A4 o P-gp (inclusi ma non limitati a ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, verapamil, nifedipina, felodipina, fluvoxamina, pompelmo o arance di Siviglia) aumenta le concentrazioni plasmatiche di repotrectinib e deve essere pertanto evitata (vedere paragrafo 4.4).

Effetto degli induttori di CYP3A4 e P-gp su repotrectinib

La somministrazione concomitante di dosi orali multiple di rifampicina (un potente induttore di CYP3A4 e P-gp) con una singola dose di 160 mg di repotrectinib ha determinato la riduzione dell'AUC_{0-inf} e della C_{max} di repotrectinib rispettivamente del 92% e del 79%. La somministrazione concomitante di AUGTYRO con potenti o moderati induttori di CYP3A4 o P-gp (inclusi ma non limitati a carbamazepina, fenitoina, rifampicina, iperico-*Hypericum perforatum*, apalutamide, ritonavir) riduce le concentrazioni plasmatiche di repotrectinib e deve pertanto essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di repotrectinib su altri agenti

Effetto di repotrectinib sui substrati di CYP3A4

Repotrectinib è un moderato induttore di CYP3A4. La somministrazione concomitante di 160 mg di repotrectinib una volta al giorno per 14 giorni seguiti da una somministrazione due volte al giorno per 7 giorni ha determinato la riduzione dell'AUC_{0-inf} del 69% e della C_{max} del 48% di una singola dose orale di midazolam (un substrato di CYP3A4). A causa del rischio di fallimento terapeutico, si consiglia cautela quando substrati di CYP3A4 (inclusi ma non limitati a cisapride, ciclosporina, fentanil, tacrolimus, alfentanil, sirolimus, everolimus, lovastatina e simvastatina) vengono somministrati in concomitanza con repotrectinib.

Effetto di repotrectinib sui substrati di CYP2B6

Studi *in vitro* indicano che repotrectinib è un induttore di CYP2B6. La somministrazione concomitante di AUGTYRO con substrati sensibili di CYP2B6 (inclusi ma non limitati a bupropione, efavirenz) può ridurre la loro esposizione.

Effetto di repotrectinib sui substrati degli enzimi regolati da PXR

Da studi *in vitro* è emerso che repotrectinib può indurre gli enzimi regolati dal recettore X del pregnano (PXR) che includono CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e UGT. I dati *in vitro* indicano inoltre che repotrectinib inibisce CYP2C8, CYP2C9 e UGT1A1. Non è noto l'effetto netto *in vivo* di induzione e inibizione né la sua rilevanza clinica. La somministrazione concomitante di AUGTYRO con substrati di CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (inclusi ma non limitati a repaglinide, warfarin, tolbutamide o omeprazolo) può alterare la loro esposizione.

Effetto di repotrectinib su altri substrati di trasporto

I dati *in vitro* indicano che repotrectinib inibisce P-gp, la proteina resistente al cancro della mammella (BCRP), il polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP1B1), la proteina di estrusione multifarmaco e tossine (MATE1) e MATE2-K. La somministrazione concomitante di AUGTYRO con substrati sensibili di P-gp (inclusi ma non limitati a dabigatran etexilato, digossina, edoxaban o fexofenadina), di BCRP (inclusi ma non limitati a metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), di OATP1B1 (inclusi ma non limitati a valsartan, statine), di MATE1 o MATE2-K (inclusa ma non limitata a metformina) può aumentare la loro esposizione. La rilevanza clinica non è nota.

Contraccettivi orali

Repotrectinib è un moderato induttore di CYP3A4 e ciò può ridurre l'esposizione a progestinici o estrogeni in misura tale da poter ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, inclusi i contraccettivi orali. Pertanto, alle donne che utilizzano contraccettivi ormonali ad azione sistemica si consiglia di utilizzare un metodo di barriera (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione maschile e femminile

Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono sottoporsi a test di gravidanza sotto controllo medico prima di iniziare la terapia con AUGTYRO.

Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con AUGTYRO e per almeno 2 mesi dopo la dose finale. AUGTYRO può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, inclusi i contraccettivi orali. Se si utilizza la contraccezione ormonale, si deve consigliare alle donne in età fertile di utilizzare un metodo contraccettivo di barriera supplementare (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare il preservativo durante il trattamento e per 4 mesi dopo la dose finale di AUGTYRO.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di AUGTYRO nelle donne in gravidanza. Sulla base di studi sugli animali e del suo meccanismo d'azione, repotrectinib può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza. AUGTYRO deve essere usato solo se le condizioni cliniche della donna rendono necessario il trattamento con AUGTYRO. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se repotrectinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per il lattante non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con AUGTYRO e per 10 giorni dopo la dose finale.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con repotrectinib (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di repotrectinib sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AUGTYRO altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati dei potenziali effetti sul SNC e disturbi della vista associati ad AUGTYRO poiché tali effetti possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati di non guidare veicoli o utilizzare macchinari se manifestano reazioni avverse a carico del SNC e disturbi della vista (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni negli adulti sono state capogiro (65%), disgeusia (57%), stipsi (39%), parestesia (39%), anemia (38%) e dispnea (31%). Le reazioni avverse gravi più comuni sono state infezione polmonare (6,2%), dispnea (3,5%), versamento della pleura (3,0%), piressia (1,2%), debolezza muscolare (1,1%), anemia (1,1%) e polmonite (1,1%). Reazioni avverse di Grado ≥ 3 si sono verificate nel 43% dei pazienti e quelle riferite più frequentemente sono state anemia (8,8%), dispnea (6,7%), infezione polmonare (5,7%), creatinfosfochinasi ematica aumentata (3,4%), peso aumentato (3,2%), aspartato aminotransferasi aumentata (2,7%), versamento della pleura (2,3%) e conta dei neutrofili diminuita (2,1%). L'interruzione definitiva del trattamento a causa di una reazione avversa è avvenuta nel 6,2% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

Le Tabelle 3 e 4 riassumono le reazioni avverse riferite nei pazienti trattati con AUGTYRO rispettivamente nello studio TRIDENT-1 sugli adulti (n = 565) e nello studio CARE (n = 38) che includeva pazienti pediatrici. Queste reazioni sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Salvo diversa indicazione, le frequenze delle reazioni avverse si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause identificate nei pazienti esposti ad AUGTYRO con una durata mediana di 7,6 mesi nello studio clinico. Per informazioni sullo studio clinico principale, vedere paragrafo 5.1.

Tabella 3. Reazioni avverse verificatesi in pazienti adulti trattati con AUGTYRO

		% Tutti i gradi	% Gradi ≥ 3
Infezioni ed infestazioni			
Molto comune	infezione polmonare	10,3	5,7
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Molto comune	anemia	38,1	8,8
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Comune	iperuricemia ^a	5,0	0,7
Patologie del sistema nervoso			
Molto comune	capogiro ^b	65,5	3,2
	atassia ^c	29,0	0,5
	disturbi cognitivi ^d	22,3	1,2
	parestesia ^e	39,1	0,7
	neuropatia sensitiva periferica ^f	20,2	1,1
	anomalie del sonno ^g	17,3	0,2
	cefalea	20,0	0,4
	disgeusia ^h	56,5	0
Patologie dell'occhio			
Molto comune	disturbi della vista ⁱ	14,2	0,5
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Molto comune	dispnea	31,3	6,7
	tosse	18,9	0,2
Comune	polmonite ^j	3,2	0,9
	versamento della pleura	7,1	2,3
Patologie gastrointestinali			
Molto comune	nausea	20,7	1,2
	vomito	14,5	1,1
	stipsi	39,3	0,2
	diarrea	15,0	0,9
Comune	dolore addominale	7,3	0,5

		% Tutti i gradi	% Gradi ≥ 3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Molto comune	debolezza muscolare	21,6	1,9
	dolore a un arto	11,9	0,4
	artralgia	15,2	0,4
	mialgia	12,2	0,5
	dolore dorsale	10,1	0,5
Comune	fratture ossee ^k	3,5	0,5
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Molto comune	piressia	12,7	0,7
	stanchezza	24,8	1,2
	appetito ridotto	11,3	0,4
	edema periferico	11,7	0
Esami diagnostici			
Molto comune	creatinfosfochinasi ematica aumentata	17,5	3,4
	peso aumentato	14,7	3,2
	alanina aminotransferasi aumentata	22,1	1,9
	aspartato aminotransferasi aumentata	20,9	2,7
Comune	conta linfocitaria diminuita	4,6	1,6
	conta leucocitaria diminuita	9,0	0,9
	conta dei neutrofili diminuita	8,0	2,1
	gamma-glutamilttransferasi aumentata	6,7	1,2
	fosfatasi alcalina ematica aumentata	8,3	1,1
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Comune	caduta	4,6	0,5

^a Iperuricemia (iperuricemia, acido urico ematico aumentato)

^b Capogiro (capogiro, vertigine, capogiro posturale, capogiro da sforzo, vertigine posizionale)

^c Atassia (atassia, alterazione dell'andatura, disturbo dell'equilibrio, atassia cerebellare, coordinazione anormale, nistagmo)

^d Disturbi cognitivi (compromissione della memoria, alterazione dell'attenzione, disturbo cognitivo, stato confusionale, delirium, amnesia, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, afasia, stato di coscienza alterato, riduzione del livello di coscienza, bradifrenia, delirio, disgrafia, allucinazione, disabilità intellettiva, disturbo mentale, alterazioni dello stato mentale, scompenso neurologico)

^e Parestesia (parestesia, ipoestesia, disestesia, sensazione di bruciore, anestesia, sensazione di insetti striscianti)

^f Neuropatia sensitiva periferica (nevralgia, neuropatia periferica, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensitivo-motoria periferica, polineuropatia)

^g Anomalie del sonno (sonnolenza, insonnia, ipersonnia, sindrome di apnea del sonno, disturbo del sonno, sogni anormali, narcolessia, sindrome di apnea ostruttiva nel sonno, russamento)

^h Disgeusia (disgeusia, disturbo del gusto, ageusia, disturbo sensoriale, allodinia, ipogeusia, perdita sensoriale)

ⁱ Disturbi della vista (visione offuscata, compromissione della visione, occhio secco, fotofobia, difetto del campo visivo, congiuntivite, diplopia, dolore oculare, edema periorbitale, astenopia, cataratta, ematoma dell'occhio, reazione di fotosensibilità, acuità visiva ridotta, mosche volanti nel vitreo, blefarospasmo, cataratta nucleare, cecità ai colori, infezione oculare, edema oculare, tumefazione degli occhi, disturbo palpebrale, lesione della palpebra, prurito della palpebra, glaucoma, iridociclite, miopia, cecità notturna, herpes zoster oftalmico, edema orbitale)

^j Polmonite (polmonite, malattia polmonare interstiziale)

^k Fratture ossee (frattura del piede, frattura di costa, frattura patologica, frattura dell'acetabolo, frattura della caviglia, frattura del femore, frattura del perone, frattura vertebrale da compressione, frattura sternale, frattura di arto superiore)

Tabella 4. Reazioni avverse verificatesi in pazienti pediatrici di età ≤ 18 anni trattati con AUGTYRO nello studio CARE*

		% Tutti i gradi	% Gradi ≥ 3
Infezioni e infestazioni			
Comune	infezione polmonare	5,3	2,6
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Molto comune	anemia	50,0	15,8
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Molto comune	appetito aumentato	13,2	0
	iperkaliemia	10,5	0
	iperuricemia ^a	15,8	0
Patologie del sistema nervoso			
Molto comune	capogiro	21,1	0
	atassia ^b	15,8	0
	disturbi cognitivi ^c	10,5	0
	parestesia	13,2	0
	anomalie del sonno ^d	18,4	2,6
	cefalea	31,6	0
	disgeusia ^e	26,3	0
Comune	neuropatia sensitiva periferica ^f	5,3	0
Patologie dell'occhio			
Molto comune	disturbi della vista ^g	10,5	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Molto comune	dispnea	15,8	2,6
	tosse	26,3	0
Comune	versamento della pleura	5,3	2,6
Patologie gastrointestinali			
Molto comune	nausea	28,9	0
	vomito	21,1	0
	stipsi	39,5	2,6
	diarrea	18,4	5,3
	dolore addominale	15,8	2,6
Comune	parestesia orale	7,9	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Molto comune	fratture ossee ^h	18,4	5,3
	artralgia	10,5	0
Comune	mialgia	7,9	0
	debolezza muscolare	7,9	0
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Molto comune	piressia	26,3	0
	stanchezza	36,8	2,6
Esami diagnostici			
Molto comune	creatinfosfochinasi ematica aumentata	15,8	0
	peso aumentato	26,3	15,8
	conta linfocitaria diminuita	18,4	0
	conta leucocitaria diminuita	23,7	0
	conta dei neutrofili diminuita	21,1	2,6
	aspartato aminotransferasi aumentata	23,7	2,6
	fosfatasi alcalina ematica aumentata	13,2	0

		% Tutti i gradi	% Gradi ≥ 3
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Comune	caduta	7,9	0

^a Iperuricemia (iperuricemia, acido urico ematico aumentato)

^b Atassia (alterazione dell'andatura, atassia)

^c Disturbi cognitivi (afasia, stato confusionale, compromissione della memoria, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, riduzione del livello di coscienza)

^d Anomalie del sonno (sonnolenza, insonnia, sindrome di apnea ostruttiva nel sonno)

^e Disgeusia (disgeusia, allodinia)

^f Neuropatia sensitiva periferica (neuropatia sensitiva periferica, neuropatia motoria periferica)

^g Disturbi della vista (visione offuscata, dolore oculare, emianopia omonima, fotofobia, compromissione della visione)

^h Fratture ossee (frattura della caviglia, frattura del piede, frattura da stress, frattura del perone, frattura, frattura della tibia)

* Le frequenze includono dati di due pazienti adulti

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Capogiro

Tra i 565 pazienti adulti che hanno ricevuto almeno una dose di AUGTYRO nello studio TRIDENT-1, capogiro (comprendente capogiro, vertigine, capogiro posturale, capogiro da sforzo e vertigine posizionale) è stato riferito nel 65,5% (370/565) dei pazienti; capogiro di Grado 3 è stato riferito nel 3,2% (18/565) dei pazienti.

Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 7 giorni (intervallo: da 1 giorno a 2,1 anni). La risoluzione si è verificata in 187 pazienti (50,5%) con un tempo mediano alla risoluzione di 40,0 settimane (intervallo: da 0,1 settimane a 323,6+ settimane). A causa del capogiro, si è resa necessaria una riduzione della dose nell'11,5% (65/565) dei pazienti e nel 10,3% (58/565) è stato necessario sospendere la dose di AUGTYRO.

Atassia

Atassia (comprendente atassia, alterazione dell'andatura, disturbo dell'equilibrio, atassia cerebellare e coordinazione anormale) è stata riferita nel 29,0% (164/565) dei pazienti; atassia di Grado 3 è stata riferita nello 0,5% (3/565) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 17 giorni (intervallo: da 1 giorno a 3,1 anni). La risoluzione si è verificata in 85 pazienti (51,8%) con un tempo mediano alla risoluzione di 28,4 settimane (intervallo: da 0,4+ settimane a 257,6+ settimane). A causa dell'atassia, si è resa necessaria una riduzione della dose nel 7,6% (43/565) dei pazienti, nel 5,0% (28/565) è stato necessario sospendere la dose e nello 0,2% (1/565) la somministrazione di AUGTYRO è stata interrotta.

Disturbi cognitivi

Disturbi cognitivi sono stati riferiti nel 22,3% (126/565) dei pazienti. I disturbi cognitivi includevano compromissione della memoria (12,2%), alterazione dell'attenzione (10,3%), disturbo cognitivo (6,2%), stato confusionale (2,1%), delirium (1,2%), amnesia (0,9%), disturbo da deficit di attenzione/iperattività, afasia (0,7% ciascuno), riduzione del livello di coscienza (0,5%), stato di coscienza alterato, scompenso neurologico (0,4% ciascuno), bradifrenia, delirio, disgrafia, allucinazioni, disabilità intellettiva, disturbo mentale e alterazione dello stato mentale (0,2% ciascuno); disturbi cognitivi di Grado 3 sono stati riferiti nell'1,2% (7/565) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza dei disturbi cognitivi è stato di 37 giorni (intervallo: da 1 giorno a 2,1 anni). La risoluzione si è verificata in 56 pazienti (44,4%) con un tempo mediano alla risoluzione di 69,3 settimane (intervallo: da 0,1 settimane a 235,7+ settimane). A causa delle reazioni avverse cognitive, si è resa necessaria una riduzione della dose nell'1,9% (11/565) dei pazienti, nell'1,6% (9/565) è stato necessario sospendere la dose e nello 0,9% (5/565) dei pazienti la somministrazione di AUGTYRO è stata interrotta.

L'incidenza delle reazioni avverse a carico del SNC riferite è stata simile nei pazienti con o senza metastasi al SNC.

Fratture ossee

Fratture ossee (comprendenti frattura del piede, frattura di costa, frattura patologica, frattura dell'acetabolo, frattura della caviglia, frattura del femore, frattura del perone, frattura vertebrale da compressione, frattura sternale, frattura di arto superiore) sono state riferite nel 3,5% (20/565) dei pazienti; fratture ossee di Grado 3 sono state riferite nello 0,4% (2/565) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 5,6 mesi (intervallo: da 10 giorni a 2,5 anni). La risoluzione si è verificata in 10 pazienti (50,0%) con un tempo mediano alla risoluzione di 40 settimane (intervallo: da 0,1 settimane a 220,9+ settimane). La sospensione della dose si è resa necessaria nello 0,7% (4/565) dei pazienti. A causa delle fratture ossee, l'interruzione del trattamento con AUGTYRO si è resa necessaria nello 0,2% (1/565) dei pazienti.

Fratture ossee (comprendenti frattura della caviglia, frattura del piede, frattura, frattura da stress, frattura della tibia e frattura del perone) sono state riferite nel 18,4% (7/38) dei pazienti pediatrici; fratture ossee di Grado 3 sono state riferite nel 5,3% (2/38) dei pazienti pediatrici. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 4,2 mesi (intervallo: da 25 giorni a 16,9 mesi). La risoluzione si è verificata nel 57,1% (4/7) dei pazienti, con un tempo alla risoluzione compreso tra 10 giorni e 6,7 mesi. La sospensione della dose si è resa necessaria nel 10,5% (4/38) dei pazienti. A causa delle fratture ossee, l'interruzione del trattamento con AUGTYRO si è resa necessaria nel 2,6% (1/38) dei pazienti pediatrici.

ILD/polmonite

Tra i 565 pazienti trattati con AUGTYRO, è stata riferita ILD/polmonite nel 3,2% (18/565) dei pazienti; ILD/polmonite di Grado 3 è stata riferita nello 0,9% (5/565) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 56 giorni (intervallo: da 18 giorni a 11,7 mesi). La risoluzione si è verificata in 12 pazienti (66,7%) con un tempo mediano alla risoluzione di 7,4 settimane (intervallo: da 0,6 settimane a 67,7 settimane). A causa di ILD/polmonite, si è resa necessaria la sospensione della dose nell'1,4% (8/565) dei pazienti, nello 0,5% (3/565) dei pazienti si è resa necessaria una riduzione della dose e nello 0,9% (5/565) dei pazienti la somministrazione di AUGTYRO è stata interrotta definitivamente.

Dispnea

Tra i 565 pazienti trattati con AUGTYRO, la dispnea si è manifestata nel 31,3% (177/565) dei pazienti, di Grado 3 nel 5,1% (29/565). Il tempo mediano all'insorgenza della dispnea è stato di 43 giorni (intervallo: da 1 giorno a 2,1 anni). La risoluzione si è verificata in 75 pazienti (42,4%) con un tempo mediano alla risoluzione di 35,6 settimane (intervallo: da 0,1 settimane a 269,1+ settimane). A causa della dispnea, si è resa necessaria una riduzione della dose nell'1,6% (9/565) dei pazienti, nel 6,5% (37/565) è stata necessaria la sospensione della dose e nell'1,1% (6/565) dei pazienti la somministrazione di AUGTYRO è stata interrotta.

Epatotossicità

Tra i 565 pazienti trattati con AUGTYRO, alanina transaminasi (ALT) aumentata si è verificata nel 22,1% (125/565) dei pazienti, aspartato aminotransferasi (AST) aumentata nel 20,9% (118/565), comprese ALT aumentata di Grado 3 nell'1,8% (10/565) e AST aumentata nel 2,5% (14/565). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 19 giorni (intervallo: da 1 giorno a 2,9 anni). La risoluzione si è verificata in 120 pazienti (78,9%) con un tempo mediano alla risoluzione di 5 settimane (da 0,7+ settimane a 92,0+ settimane). La sospensione della dose si è resa necessaria nel 3% (17/565) dei pazienti, per l'1,2% (7/565) dei pazienti è stata necessaria una riduzione della dose.

Disturbi della vista

Tra i 565 pazienti che hanno ricevuto AUGTYRO, si sono manifestate alterazioni della vista nel 14,2% (80/565) dei pazienti, compresi disturbi della vista di Grado 3 nello 0,5% (3/565). I disturbi della vista comprendevano visione offuscata (4,1%), compromissione della visione (2,3%), occhio secco (1,6%). La risoluzione si è verificata in 34 pazienti (42,5%) con un intervallo di tempo alla risoluzione compreso tra 0,1 settimane e 226,9+ settimane. A causa dei disturbi della vista, la sospensione della dose si è resa necessaria nell'1,2% (7/565) dei pazienti, nello 0,2% (1/565) dei pazienti si è resa necessaria una riduzione della dose e nello 0,2% (1/565) dei pazienti la somministrazione di AUGTYRO è stata interrotta definitivamente.

Debolezza muscolare

AUGTYRO può causare debolezza muscolare con o senza aumento della creatinfosfochinasi (CPK). Tra i 565 pazienti trattati con AUGTYRO, la debolezza muscolare si è manifestata nel 21,6% (122/565) dei pazienti, di Grado 3 nell'1,9% (11/565). Il tempo mediano all'insorgenza della debolezza muscolare è stato di 39 giorni (intervallo: da 1 giorno a 3,4 anni). La risoluzione si è verificata in 49 pazienti (40,2%) con un tempo mediano alla risoluzione di 86,6 settimane (intervallo: da 0,3 settimane a 236,6+ settimane). A causa della debolezza muscolare, si è resa necessaria la sospensione della dose nel 5,5% (31/565) dei pazienti, nel 4,8% (27/565) dei pazienti si è resa necessaria una riduzione della dose e nello 0,9% (5/565) dei pazienti la somministrazione di AUGTYRO è stata interrotta definitivamente.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di AUGTYRO è stata valutata in 38 pazienti pediatrici (inclusi 22 pazienti pediatrici di età < 12 anni, 14 pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 17 anni e 2 pazienti di età ≥ 18 anni) con tumori avanzati o metastatici che presentavano fusioni dei geni *ALK*, *ROS1* o *NTRK1-3* nello studio CARE di fase I/II, in aperto, a braccio singolo, multicentrico e multicoorte. Dei 14 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni, 7 pazienti erano positivi per *NTRK*.

Le reazioni avverse osservate nei pazienti pediatrici sono risultate paragonabili per frequenza e intensità a quelle osservate negli adulti, ad eccezione delle fratture ossee che sono state osservate con una frequenza superiore nei pazienti pediatrici (18,4%) rispetto agli adulti (3,5%). Non sono emerse differenze evidenti nello spettro delle reazioni avverse riferite negli adulti e nella popolazione pediatrica e non sono state osservate reazioni avverse nuove o inattese. Gli eventi riportati nella popolazione adulta possono essere osservati anche nei bambini e negli adolescenti. Le reazioni avverse più frequenti nei pazienti pediatrici sono state stipsi, stanchezza e cefalea. Le reazioni avverse di Grado ≥ 3 più frequenti nei pazienti pediatrici sono state peso aumentato, diarrea e fratture ossee.

Anziani

Dei 565 pazienti che hanno ricevuto AUGTYRO, il 25% aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 6% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. La frequenza delle reazioni avverse è stata in genere simile per i pazienti di età < 65 anni e per i pazienti di età ≥ 65 anni. Le frequenze delle reazioni avverse gravi sono state superiori nei pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni (48%) e di età ≥ 75 anni (63%) rispetto ai pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni (37%). Le reazioni avverse gravi più comuni nei pazienti di età ≥ 65 anni sono state infezione polmonare, dispnea e versamento della pleura. Il tasso di discontinuazioni è stato più elevato nei pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni (16%) e ≥ 75 anni (23%) rispetto ai pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni (9%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con AUGTYRO è limitata. I sintomi del sovradosaggio non sono stabiliti. In caso di sovradosaggio, i medici devono attenersi alle misure di supporto generali e trattare in base ai sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della proteina chinasi, codice ATC: L01EX28

Meccanismo d'azione

Repotrectinib è un inibitore della tirosinchinasi del proto-oncogene *ROS1*, dei recettori tirosinchinasi della tropomiosina (TRK) TRKA, TRKB, TRKC e della chinasi del linfoma anaplastico (ALK) con valori di IC50 compresi tra 0,05 e 1,04 nM.

Le proteine di fusione che includono domini *ROS1* o TRK possono stimolare il potenziale tumorigenico attraverso un'iperattivazione delle vie di segnalazione a valle con conseguente proliferazione cellulare incontrollata. Repotrectinib ha dimostrato l'inibizione *in vitro* e *in vivo* delle linee cellulari che esprimono gli oncogeni di fusione bersaglio *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC e mutazioni corrispondenti (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Repotrectinib si lega all'interno del confine della tasca di legame dell'ATP ed evita l'interferenza sterica derivante sia dalle mutazioni sul fronte del solvente sia da quelle sul gatekeeper.

Elettrofisiologia cardiaca

L'analisi dei dati ECG di 334 pazienti nello studio di fase 2 TRIDENT-1, che hanno ricevuto AUGTYRO alla dose raccomandata (stato prandiale sconosciuto), ha dimostrato che il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 90% della variazione media del QTcF rispetto al basale (Δ QTcF) era superiore a 10 millisecondi (ms) per alcune stime di punti temporali, ma è rimasto < 20 ms.

Nello studio TRIDENT-1, non sono stati arruolati i pazienti con aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di repotrectinib è stata valutata in pazienti adulti con tumori solidi che presentavano riarrangiamenti dei geni *ROS1* o *NTRK1-3* in uno studio clinico di fase I/II, multicentrico, a braccio singolo, in aperto e multicorte (TRIDENT-1). I pazienti hanno ricevuto repotrectinib a varie dosi e schemi posologici (156 [91%] hanno ricevuto 160 mg di repotrectinib per via orale una volta al giorno per i primi 14 giorni di trattamento seguiti da 160 mg per via orale due volte al giorno fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile).

L'endpoint primario di efficacia era il tasso complessivo di risposta (ORR) mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR) secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) v1.1. Gli endpoint secondari erano la durata della risposta (DOR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutate mediante BICR secondo RECIST v1.1 e la sopravvivenza globale (OS). La risposta intracranica secondo i criteri RECIST v1.1 modificati è stata valutata mediante BICR. Le valutazioni del tumore con l'imaging sono state eseguite almeno ogni 8 settimane.

NSCLC ROS1-positivo

L'efficacia di repotrectinib è stata valutata in un sottogruppo di pazienti adulti con NSCLC *ROS1*-positivo localmente avanzato o metastatico in un'analisi aggregata della fase I/II dello studio TRIDENT-1. I pazienti dovevano presentare un performance status secondo l'ECOG ≤ 1 , malattia misurabile secondo i criteri RECIST v 1.1, follow-up ≥ 8 mesi dalla prima dose. L'identificazione delle fusioni di *ROS1* nei campioni tumorali è stata determinata in modo prospettico nei laboratori locali utilizzando test di sequenziamento di nuova generazione (NGS), reazione polimerasica a catena (PCR) o ibridazione *in situ* fluorescente (FISH). Tutti i tumori *ROS1*-positivi mediante test FISH locale richiedevano la conferma del laboratorio centrale con un test NGS validato analiticamente. Le

fusioni di *ROS1* sono state identificate mediante NGS nel 57%, FISH nel 22% e PCR nel 21% dei pazienti. Tutti i pazienti sono stati valutati per lesioni del SNC al basale.

Tra i 121 pazienti naïve agli inibitori di *ROS1*, l'età mediana era di 57 anni (intervallo: 28-93), il 23% e il 5% avevano rispettivamente un'età pari o superiore a 65 anni e un'età pari o superiore a 75 anni. La maggioranza era di sesso femminile (56%), di etnia asiatica (60%) o caucasica (30%) e con nessuna storia di tabagismo (63%). Il performance status secondo l'ECOG al basale era pari a 0 (38%) e 1 (62%). Al basale, il 92% dei pazienti presentava malattia metastatica, il 25% dei pazienti presentava metastasi al SNC come da valutazione BICR; il 97% dei pazienti presentava un adenocarcinoma; il 26% dei pazienti aveva ricevuto una precedente chemioterapia a base di platino per malattia localmente avanzata o metastatica.

Tra i 107 pazienti che avevano già ricevuto 1 TKI di *ROS1* (crizotinib 77%, entrectinib 21% e ceritinib 3%) senza precedente chemioterapia a base di platino, l'età mediana era di 57 anni (intervallo: 33-81), il 29% e l'8% avevano rispettivamente un'età pari o superiore a 65 anni e un'età pari o superiore a 75 anni. La maggioranza era di sesso femminile (74%), di etnia asiatica (42%) o caucasica (49%), con nessuna storia di tabagismo (68%) e con performance status secondo l'ECOG pari a 0 (34%) e 1 al basale (66%). Al basale, il 98% dei pazienti presentava malattia metastatica, il 40% presentava metastasi al SNC come da valutazione BICR e il 96% presentava un adenocarcinoma.

I risultati di efficacia sono riepilogati nella Tabella 5.

Tabella 5. Risultati di efficacia in pazienti con NSCLC *ROS1*-positivo secondo la valutazione BICR

Parametri di efficacia	Pazienti naïve agli inibitori di <i>ROS1</i> (N = 121)	Pazienti pretrattati con inibitori di <i>ROS1</i> (N = 107)
Tasso complessivo di risposta confermato, % (IC al 95%)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Tasso di risposta completa, N (%)	15 (12)	8 (8)
Tasso di risposta parziale, N (%)	78 (65)	44 (41)
Durata mediana della risposta (mDOR) in mesi (IC al 95%)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Intervallo (mesi)	1,4+ - 49,7+	1,8+ - 31,4
Risposta duratura a 12 mesi, % (IC al 95%)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
Risposta duratura a 18 mesi, % (IC al 95%)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
Risposta duratura a 24 mesi, % (IC al 95%)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

I riferimenti per DOR sono basati su stime di K-M.

Il follow-up minimo è stato di 7 mesi.

“+” indica il mantenimento della risposta.

NE: non stimato

Il tempo mediano alla risposta è stato di 1,84 mesi (intervallo 1,5; 7,4) per i pazienti naïve ai TKI e 1,84 mesi (intervallo 1,6; 22,1) per i pazienti pretrattati con TKI.

Tra i 121 pazienti naïve ai TKI, 14 presentavano metastasi al SNC misurabili al basale valutate mediante BICR (4 pazienti erano stati sottoposti a intervento sul SNC entro 60 giorni dalla prima dose del trattamento in studio) e la risposta intracranica è stata osservata in 12 pazienti (3 CR e 9 PR), per un ORR intracranico dell'86% (IC al 95%: 57; 98). Tra i 107 pazienti pretrattati con TKI senza precedente chemioterapia a base di platino, 23 presentavano metastasi al SNC misurabili al basale valutate mediante BICR (7 pazienti erano stati sottoposti a intervento sul SNC entro 60 giorni dalla prima dose del trattamento in studio) e la risposta intracranica è stata osservata in 10 pazienti (2 CR e 8 PR), per un ORR intracranico del 44% (IC al 95%: 23; 66).

In 35 pazienti pretrattati con ROS1 TKI con mutazione sul fronte del solvente, l'ORR era del 51,4% (IC al 95%: 34,0; 68,6).

Tumori solidi positivi per la fusione del gene NTRK

L'efficacia di repotrectinib è stata valutata in una popolazione di pazienti con tumori solidi positivi per la fusione del gene *NTRK* localmente avanzati (non elegibili a interventi chirurgici, radioterapia o terapia multimodale) o metastatici in un'analisi aggregata della fase I/II. I pazienti dovevano presentare un performance status secondo l'ECOG ≤ 1 , malattia misurabile secondo RECIST v 1.1 e un follow-up ≥ 8 mesi dalla prima dose. L'identificazione delle fusioni del gene *NTRK* nei campioni tumorali è stata determinata in modo prospettico nei laboratori locali utilizzando test NGS, PCR o FISH. Tutti i tumori positivi per la fusione del gene *NTRK 1-3* mediante test FISH locale hanno richiesto la conferma da parte del laboratorio centrale con un test NGS validato analiticamente. Le fusioni di *NTRK* sono state identificate mediante NGS nel 96%, FISH nel 2,5% e PCR nell'1,7% dei pazienti. Tutti i pazienti sono stati valutati per lesioni del SNC al basale.

Tra i 51 pazienti naïve ai TKI nella fase I/II, l'età mediana era di 61 anni (intervallo: 25-84); il 41% e il 12% avevano rispettivamente un'età pari o superiore a 65 anni e un'età pari o superiore a 75 anni. La maggioranza era di sesso femminile (53%); di etnia asiatica (51%) o caucasica (25%). Il performance status secondo l'ECOG al basale era pari a 0 (45%) e 1 (55%). Al basale, il 96% dei pazienti presentava malattia metastatica e il 20% dei pazienti presentava metastasi al SNC secondo valutazione BICR. I tumori più comuni erano NSCLC (53%), cancro della tiroide (12%), cancro della ghiandola salivare (10%) e sarcoma del tessuto molle (6%).

Tra i 69 pazienti pretrattati con TKI nella fase I/II, il 17% dei pazienti aveva ricevuto 2 precedenti terapie con TKI, il 52% dei pazienti aveva ricevuto larotrectinib e il 46% entrectinib; l'età mediana era di 56 anni (intervallo: 18-81); il 36% e il 7% avevano rispettivamente un'età pari o superiore a 65 anni e un'età pari o superiore a 75 anni. I pazienti erano di sesso femminile (48%); etnia asiatica (30%) o caucasica (58%). Il performance status secondo l'ECOG al basale era pari a 0 (39%) e 1 (61%). Al basale, il 91% dei pazienti presentava malattia metastatica e il 23% dei pazienti presentava metastasi al SNC secondo valutazione BICR. I tumori più comuni erano NSCLC (25%), cancro della ghiandola salivare (17%), sarcoma del tessuto molle (15%) e cancro della tiroide (10%).

ORR e DOR sono stati valutati mediante BICR e secondo i criteri RECIST v1.1. La risposta intracranica secondo i criteri RECIST v1.1 modificati è stata valutata mediante BICR. Le valutazioni del tumore con l'imaging sono state eseguite almeno ogni 8 settimane. Le popolazioni di efficacia primaria includevano 51 pazienti naïve agli inibitori TKI e 69 pazienti che avevano precedentemente ricevuto 1 inibitore TKI. I risultati di efficacia con un follow-up minimo di 8 mesi sono riepilogati nella Tabella 6.

Tabella 6. Efficacia complessiva secondo valutazione BICR negli adulti con tumori positivi per la fusione del gene *NTRK*

Parametri di efficacia	Pazienti naïve a TKI (n = 51)	Pazienti pretrattati con TKI (n = 69)
Tasso complessivo di risposta confermato, % (IC al 95%)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Risposta completa N (%)	8 (16)	2 (3)
Risposta parziale N (%)	22 (43)	31 (45)
Durata mediana della risposta in mesi (IC al 95%)	NE (NE; NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Intervallo (mesi)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
Risposta duratura a 6 mesi, % (IC al 95%)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
Risposta duratura a 9 mesi, % (IC al 95%)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
Risposta duratura a 12 mesi, % (IC al 95%)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

Gli IC al 95% si basano sulla metodologia di Kaplan-Meier utilizzando la stima della varianza di Greenwood.

I riferimenti per il DOR sono basati su stime di K-M.

Il follow-up minimo è stato di 8 mesi.
 “+” indica il mantenimento della risposta.
 NE: non stimato

Il tempo mediano alla risposta è stato di 1,8 mesi (intervallo 1,6; 7,3) per i pazienti naïve ai TKI e 1,9 mesi (intervallo 1,7; 3,7) per i pazienti pretrattati con TKI.

In 30 pazienti pretrattati con TKI di NTRK con mutazione sul fronte del solvente al basale, l'ORR è stato del 53% (IC al 95%: 34,3; 71,7).

ORR e DOR per tipo di tumore nei pazienti adulti con tumori solidi positivi per la fusione del gene *NTRK* sono riportati nella Tabella 7 di seguito.

Tabella 7. Risultati di efficacia nei tumori solidi positivi per la fusione del gene *NTRK* naïve ai TKI

Tipo di tumore	Pazienti (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	IC al 95%	Intervallo (mesi)
NSCLC	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Cancro della tiroide	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Cancro della ghiandola salivare	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Sarcoma del tessuto molle	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Altro*	3	SD; SD; SD	N.A.	N.A.
Cancro di colon e retto	2	CR; SD	N.A.	7,5+
Cancro della mammella	2	PD; PD	N.A.	N.A.
Glioblastoma	1	SD	N.A.	N.A.
Colangiocarcinoma	1	PD	N.A.	N.A.
Tumore della guaina di nervo periferico	1	PR	N.A.	23,0+

* Sono inclusi il cancro esofageo, il cancro della prostata e il cancro del collo e della testa.

PD: progressione di malattia; PR: risposta parziale; SD: malattia stabile; N.A.: non applicabile

“+” indica il mantenimento della risposta.

Tabella 8. Risultati di efficacia nei tumori solidi positivi per la fusione del gene *NTRK* pretrattati con TKI

Tipo di tumore	Pazienti (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	IC al 95%	Intervallo (mesi)
NSCLC	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Cancro della ghiandola salivare	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Sarcoma del tessuto molle	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Cancro della tiroide	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Altro*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Cancro di colon e retto	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastoma	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Tumore neuroendocrino	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Cancro pancreatico	3	PD; PD; SD	N.A.	N.A.
Colangiocarcinoma	2	PR; PD	N.A.	1,8
Tumore della guaina di nervo periferico	2	PR; PR	N.A.	5,5; 11,1
Cancro della mammella	1	PR	N.A.	15,6+

* Sono inclusi cancro della colecisti, cancro della cervice, tumore stromale gastrointestinale, carcinoma mucoepidermoide e cancro primitivo sconosciuto.

PD: progressione di malattia; PR: risposta parziale; SD: malattia stabile; N.A.: non applicabile
“+” indica il mantenimento della risposta.

A causa della rarità dei tumori positivi per la fusione del gene *NTRK*, i pazienti sono stati studiati su più tipi di tumore e per alcuni tipi di tumore era disponibile solo un numero limitato di pazienti, causando incertezza nella stima dell'ORR per tipo di tumore. L'ORR nella popolazione totale può non riflettere la risposta attesa in uno specifico tipo di tumore.

AUGTYRO è stato valutato in pazienti pediatriche con tumori localmente avanzati o metastatici che presentavano alterazioni di *NTRK* nello studio CARE di fase I/II, in aperto, a braccio singolo, multicentrico e multicoorte. L'efficacia è stata valutata in pazienti che hanno ricevuto AUGTYRO per via orale alla dose di 160 mg una volta al giorno o 160 mg una volta al giorno per 14 giorni seguiti da 160 mg due volte al giorno o dose equivalente per adulti, fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

I pazienti dovevano presentare un punteggio di Lansky (< 16 anni) o Karnofsky ($\geq$ 16 anni) di almeno 50 e malattia misurabile secondo RECIST v1.1 o i criteri per la valutazione della risposta in neuro-oncologia (RANO). I pazienti con tumore primitivo del SNC o metastasi al SNC dovevano essere neurologicamente stabili e assumere una dose stabile o decrescente di steroidi per almeno 14 giorni prima dell'arruolamento.

L'identificazione delle fusioni del gene *NTRK1-3* nei campioni tumorali è stata determinata in modo prospettico nei laboratori locali utilizzando test NGS, PCR o FISH. Tutti i tumori positivi per la fusione del gene *NTRK* mediante test FISH locale richiedono la conferma retrospettiva da parte del laboratorio centrale con un test NGS validato analiticamente.

L'endpoint primario di efficacia era ORR valutato mediante BICR secondo RECIST v1.1 o RANO e gli endpoint secondari di efficacia erano DOR e PFS valutati mediante BICR secondo RECIST v1.1 o RANO e OS. Le valutazioni del tumore con l'imaging sono state eseguite almeno ogni 8 settimane.

Nello studio CARE sono stati valutati tredici pazienti pediatriche positivi per *NTRK* (intervallo di età: da 1 anno a 15 anni; 5 avevano un'età compresa tra 12 e 17 anni) che presentavano malattia misurabile al basale come da valutazione BICR e almeno una scansione successiva al basale. Di questi, 5 erano naïve ai TKI di *NTRK* (3 tumori del SNC e 2 tumori solidi) e 8 avevano ricevuto una precedente terapia con TKI di *NTRK* (3 tumori del SNC e 5 tumori solidi).

Dei 5 pazienti naïve ai TKI, sono state osservate 1 risposta completa e 2 risposte parziali. Tra gli 8 pazienti pretrattati con TKI, si sono osservate 2 risposte parziali.

Autorizzazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con AUGTYRO in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di tumori solidi localmente avanzati o metastatici positivi per la fusione del gene *NTRK* (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici (PK) di repotrectinib sono stati caratterizzati in pazienti con tumori solidi positivi per la fusione del gene *NTRK*, NSCLC *ROS1*-positivo e in soggetti sani. Gli aumenti della concentrazione massima (C_{max}) e dell'area sotto la curva da zero a infinito (AUC_{0-inf}) di repotrectinib

sono stati approssimativamente proporzionali (ma meno che lineari) alla dose con pendenze stimate di 0,78 e 0,70, rispettivamente nell'intervallo di dose singola compreso tra 40 mg e 240 mg. A causa dell'autoinduzione di CYP3A4, la PK allo stato stazionario era tempo-dipendente. La concentrazione media (C_{avg}) allo stato stazionario del regime posologico da 160 mg due volte al giorno è simile alla C_{avg} dopo la somministrazione di una dose singola di 160 mg.

La media geometrica (CV%) allo stato stazionario stimata per repotrectinib della C_{max} è 572 ng/mL (38,3%), della C_{min} è 158 ng/mL (57,7%) e della C_{avg} (AUC_{0-12h} divisa per intervallo tra le dosi) è 347 ng/mL (42,3%) per 160 mg due volte al giorno.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di dosi singole crescenti di repotrectinib comprese tra 40 mg e 240 mg, repotrectinib ha mostrato un rapido assorbimento con C_{max} che veniva raggiunta circa 2-3 ore dopo la somministrazione della dose a digiuno. La media geometrica (CV%) della biodisponibilità assoluta di repotrectinib è 45,7% (19,6%).

Un pasto ad alto contenuto di grassi e di calorie (916 calorie, 56% di grassi) ha aumentato l' AUC_{0-inf} di repotrectinib del 56% e la C_{max} del 149% dopo una singola dose orale di 160 mg (somministrata sotto forma di capsule da 40 mg). In un altro studio, un pasto ad alto contenuto di grassi e ipercalorico ha aumentato l' AUC_{0-inf} del 42% e la C_{max} del 110% dopo una singola dose orale di 160 mg (somministrata sotto forma di capsule da 160 mg). Aumenti simili (AUC_{0-inf} del 36% e C_{max} del 124%) sono stati osservati con un pasto a basso contenuto di grassi e ipocalorico.

La concentrazione di picco di repotrectinib si è verificata circa 4-6 ore dopo una singola dose orale da 40 mg a 160 mg a stomaco pieno (pasto ad alto contenuto di grassi).

Distribuzione

Il legame di repotrectinib alle proteine plasmatiche umane è stato del 95,4% *in vitro*. Il rapporto sangue/plasma era 0,56 *in vitro*. La media geometrica (CV%) del volume di distribuzione apparente (V_z/F) è stata di 432 L (55,9%) nei pazienti affetti da cancro dopo una singola dose orale di 160 mg di repotrectinib.

Biotrasformazione

Repotrectinib viene metabolizzato principalmente da CYP3A4 per formare metaboliti idrossilati successivamente sottoposti a glucuronidazione secondaria. Nessun metabolita ha superato il 10% della radioattività totale correlata al farmaco circolante.

Eliminazione

A causa dell'autoinduzione di CYP3A4, l'eliminazione di repotrectinib è tempo-dipendente.

La media geometrica (CV%) della clearance orale apparente (CL/F) è stata di 15,9 L/h (45,5%) nei pazienti affetti da cancro dopo una singola dose orale di 160 mg di repotrectinib. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione (popPK), l'emivita ($t_{1/2}$) terminale media (SD) di una dose singola è stata stimata pari a 68,6 (29,6) ore, mentre il $t_{1/2}$ terminale allo stato stazionario è stato stimato pari a 44,5 (20,8) ore nei pazienti affetti da cancro.

Dopo una singola dose orale di 160 mg di [^{14}C] repotrectinib, il 4,84% (0,56% in forma immodificata) della radioattività è stato rinvenuto nelle urine e l'88,8% (50,6% in forma immodificata) nelle feci.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Compromissione renale

Nell'analisi popPK, la compromissione renale lieve (eGFR-CKD-EPI da 60 a 90 mL/min, n = 139) o moderata (eGFR-CKD-EPI da 30 a 60 mL/min, n = 27) non ha influenzato la clearance di repotrectinib. Repotrectinib non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (eGFR-CKD-EPI < 30 mL/min).

Compromissione epatica

Nell'analisi popPK, una compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > 1,0 a 1,5 volte ULN o AST > ULN, n = 59) non ha influenzato la clearance di repotrectinib. La farmacocinetica di repotrectinib non è stata stabilita in pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da > 1,5 a 3 volte ULN) o severa (bilirubina totale > 3 volte ULN).

Effetti di età, peso corporeo, etnia e genere

Nell'analisi popPK, non sono state identificate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di repotrectinib in base a genere, età (da 18 a 93 anni), peso corporeo (da 39,5 kg a 169 kg) o etnia (asiatica e caucasica) negli adulti.

Pazienti pediatrici

Erano disponibili dati sulla farmacocinetica relativi a pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni (n = 13, età compresa tra 13 e 15 anni, peso corporeo compreso tra 46,4 e 76,7 kg). Sulla base delle simulazioni popPK, gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni presentano un'esposizione sistemica simile a quella degli adulti quando viene somministrata la dose per adulti di 160 mg una volta al giorno per 14 giorni, seguiti da 160 mg due volte al giorno.

Studi in vitro

Enzimi CYP: repotrectinib induce CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 e inibisce CYP3A4/5 (tratto gastrointestinale), CYP2C8 e CYP2C9.

Altre vie metaboliche: repotrectinib inibisce UGT1A1.

Sistemi di trasporto: repotrectinib inibisce P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 e MATE2-K. Repotrectinib è un substrato per la P-gp e un potenziale substrato per MATE2-K e BCRP.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con repotrectinib.

Genotossicità

Repotrectinib non è risultato mutageno *in vitro* nel saggio di retromutazione batterica (Ames).

Repotrectinib ha causato formazioni di micronuclei *attraverso* un meccanismo aneugenico nelle cellule TK6 linfoblastoidi umane *in vitro* e nel midollo osseo di ratti *in vivo* a dosi > 100 mg/kg di dose nominale. L'esposizione degli animali al livello al quale non si osservano effetti (NOEL) per l'aneugenicità è stata circa 3,4 volte l'esposizione umana alla dose clinica raccomandata (in base all'AUC).

Tossicità riproduttiva

In uno studio preliminare sullo sviluppo embrio-fetale condotto nei ratti, sono stati osservati effetti teratogeni ed embrio-fetali (malformazione fetale esterna degli arti posteriori malrotati e peso fetale ridotto) ed effetti materni (formazione di crosta cutanea e abrasioni nelle regioni cervicale e toracica e

peso corporeo aumentato) in femmine di ratto gravide a esposizioni inferiori a 2 volte l'esposizione umana alla dose clinica raccomandata.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità dedicati con repotrectinib. Non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili negli studi di tossicologia generale condotti su ratti e scimmie a qualsiasi livello di dose testato, equivalenti a esposizioni nei ratti fino a 2 volte e 2,6 volte nei maschi e nelle femmine, rispettivamente, ed esposizioni nelle scimmie al di sotto dell'esposizione umana alla dose clinica raccomandata.

Studi di tossicità a dosi ripetute

Dopo la somministrazione orale di dosi ripetute di repotrectinib al giorno per un massimo di 3 mesi, le principali tossicità osservate nei ratti a livelli di esposizione < 3 volte l'esposizione umana sono state croste/ulcerazioni cutanee, effetti sul SNC (ovvero atassia, tremori), parametri RBC diminuiti e ipocellularità del midollo osseo.

Le principali tossicità osservate nelle scimmie a margini di esposizione inferiori all'esposizione clinica sono state emesi, feci acquose, infiammazione subacuta/cronica minima e/o iperplasia delle ghiandole della mucosa da minima a lieve nell'intestino crasso e parametri RBC diminuiti. Le ulcerazioni cutanee sono state considerate secondarie all'inibizione di NTRK con conseguente perdita di sensazione e lesioni fisiche.

Studi di tossicità su ratti giovani

Complessivamente ratti giovani sono stati trattati e valutati fino a 58 giorni (dal giorno postnatale [PND] 12 fino a PND 70) in studi di tossicità a dosi ripetute. È stata osservata mortalità correlata al SNC tra PND 13 e PND 15 (all'incirca equivalente a un lattante) a livelli di esposizione $\geq 1,5$ volte l'esposizione umana negli adolescenti. Effetti ridotti sulla crescita (diminuzione del peso corporeo, del consumo di cibo e della lunghezza del femore) sono stati osservati a livelli di esposizione $\geq 0,1$ volte l'esposizione umana negli adolescenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina
Sodio laurilsolfato
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato (solo per capsule rigide da 160 mg)

Involucro della capsula

Gelatina
Biossido di titanio (E171)
Blu Brillante (E133, solo per capsule rigide da 160 mg)

Inchiostro da stampa (capsula rigida da 40 mg)

Gommalacca (E904)
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

Inchiostro da stampa (capsula rigida da 160 mg)

Gommalacca (E904)

Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

AUGTYRO 40 mg capsule rigide

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusure in polipropilene (PP) a filettatura continua a prova di bambino (CRCT) in 2 pezzi.

Ogni flacone contiene 60 capsule rigide ed è confezionato in una scatola di cartone.

Ogni flacone contiene 120 capsule rigide ed è confezionato in una scatola di cartone.

Ogni scatola contiene un flacone.

AUGTYRO 160 mg capsule rigide

Blister trasparente in PVC/policlorotrifluoroetilene con lamina di alluminio a pressione.

Confezioni da 20 o 60 capsule rigide con 10 capsule rigide in blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Augtyro 40 mg capsule rigide

EU/1/24/1883/001 (60 capsule)

EU/1/24/1883/002 (120 capsule)

Augtyro 160 mg capsule rigide
EU/1/24/1883/003 (20 capsule)
EU/1/24/1883/004 (60 capsule)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'art. 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per comprovare ulteriormente l'efficacia indipendente dall'istologia, l'efficacia nonostante le mutazioni di resistenza e le risposte IC di repotrectinib negli adulti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare la CSR definitiva dello studio di fase 1/2 TRIDENT-1 in corso (tutte le coorti).	Primo trimestre del 2029
Al fine di esaminare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici con tumori solidi che esprimono una fusione del gene NTRK, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dell'analisi finale di sicurezza ed efficacia dello studio in corso Studio di fase 1/2 in aperto, sulla sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e sull'attività anti-tumorale di repotrectinib in soggetti pediatrici e giovani adulti con patologie maligne avanzate o metastatiche con alterazioni di ALK, <i>ROS1</i> o <i>NTRK1-3</i> (CARE).	Quarto trimestre del 2030

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AUGTYRO 40 mg capsule rigide
repotrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 40 mg di repotrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

capsula rigida

60 capsule rigide
120 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AUGTYRO 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AUGTYRO 40 mg capsule rigide
repotrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 40 mg di repotrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

capsula rigida

60 capsule rigide
120 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AUGTYRO 160 mg capsule rigide
repotrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 160 mg di repotrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

capsula rigida

20 capsule rigide
60 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AUGTYRO 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AUGTYRO 160 mg capsule
repotrectinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

AUGTYRO 40 mg capsule rigide AUGTYRO 160 mg capsule rigide repotrectinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è AUGTYRO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere AUGTYRO
3. Come prendere AUGTYRO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AUGTYRO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è AUGTYRO e a cosa serve

Cos'è AUGTYRO

AUGTYRO è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo repotrectinib.

A cosa serve AUGTYRO

AUGTYRO viene usato per trattare:

- adulti con un tipo di cancro del polmone chiamato "carcinoma polmonare non a piccole cellule" (NSCLC) causato da un'alterazione nel gene *ROS1* oppure
- adulti e bambini di età pari o superiore a 12 anni con tumore (cancro) solido in varie parti del corpo causato da un'alterazione nel gene *NTRK*.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule *ROS1*-positivo

AUGTYRO viene usato quando:

- un test ha evidenziato che le cellule tumorali presentano un'alterazione in un gene chiamato "*ROS1*" (vedere "Come agisce AUGTYRO" di seguito) e
- il cancro è in stadio avanzato, ad esempio, si è diffuso ad altre parti del corpo (metastatico).

Tumore solido positivo per la fusione del gene *NTRK*

AUGTYRO viene usato quando:

- un test ha evidenziato che le cellule tumorali presentano un'alterazione in un gene chiamato "*NTRK*" e si sono diffuse all'interno dell'organo interessato o ad altri organi del corpo oppure

- nel caso in cui l'intervento chirurgico per rimuovere il cancro comporterebbe verosimilmente gravi complicazioni (vedere "Come agisce AUGTYRO" di seguito) e
- ha ricevuto in precedenza un trattamento con medicinali chiamati inibitori di *NTRK* oppure
- non ha ricevuto un trattamento con medicinali chiamati inibitori di *NTRK* e altri trattamenti non sono adatti a lei.

Come agisce AUGTYRO

AUGTYRO agisce bloccando l'azione delle proteine che non funzionano correttamente a causa della presenza di alterazioni nei geni *NTRK* o *ROS1* che le producono. Queste proteine anomale possono indurre la crescita incontrollabile di cellule tumorali. Bloccando le proteine anomale, AUGTYRO può rallentare o arrestare la crescita delle cellule tumorali e contribuire a ridurre il cancro.

2. Cosa deve sapere prima di prendere AUGTYRO

Non prenda AUGTYRO

- se è allergico al repotrectinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

In caso di dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere AUGTYRO.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere AUGTYRO se

- ha recentemente manifestato capogiro, perdita di memoria, confusione, allucinazioni, alterazioni dello stato mentale, perdita di coordinazione muscolare o camminata scoordinata o instabile
- ha avuto altri problemi ai polmoni. Informi immediatamente il medico se manifesta sintomi nuovi o in peggioramento tra cui respiro corto, tosse o febbre
- ha una storia di fratture ossee o una condizione che può aumentare il rischio di fratture ossee
- ha problemi al fegato.

Altri medicinali e AUGTYRO

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali per:

- sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)/infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), come ritonavir, saquinavir, efavirenz
- infezioni fungine (antifungini), come ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo
- fermare convulsioni o crisi epilettiche (antiepilettici), come carbamazepina o fenitoina
- tubercolosi, come la rifampicina
- depressione, come bupropione, fluvoxamina o una pianta medicinale: erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)
- tumori, come apalutamide, everolimus
- sopprimere il sistema immunitario del corpo o impedire al corpo di rigettare un trapianto di organo, come sirolimus, tacrolimus, ciclosporina, sulfasalazina
- articolazioni infiammate o malattia autoimmune articolare (artrite reumatoide), metotrexato
- dolore intenso, come alfentanil, fentanil
- pressione del sangue elevata, come verapamil, nifedipina, felodipina, valsartan
- ridurre il colesterolo nel sangue, come lovastatina, simvastatina, rosuvastatina
- ridurre i livelli di zucchero nel sangue, come repaglinide, tolbutamide, metformina
- reflusso gastrico (bruciore di stomaco), come cisapride, omeprazolo
- prevenire la formazione di coaguli nel sangue, come warfarin, dabigatran etexilato

- problemi del cuore, come digossina, edoxaban
- allergie, come fexofenadina
- controllo delle nascite: se sta usando contraccettivi ormonali per via orale, deve usare anche un metodo contraccettivo di barriera affidabile (vedere “Gravidanza e allattamento”).

AUGTYRO con cibo e bevande

Non beva succo di pompelmo né mangi pompelmi o arance di Siviglia durante il trattamento con AUGTYRO, in quanto possono far aumentare la quantità del medicinale nel sangue fino a un livello dannoso.

Gravidanza e allattamento

Donne e contraccezione

Deve evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale in quanto può nuocere al bambino, se è in età fertile, deve usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento e per almeno 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Non è noto se AUGTYRO possa ridurre l'effetto dei medicinali anticoncezionali (pillole o contraccettivi ormonali impiantati). Se utilizza un metodo contraccettivo ormonale, deve utilizzare un metodo contraccettivo aggiuntivo non ormonale affidabile, come un metodo di barriera (ad esempio, il preservativo), in modo da non rimanere incinta mentre sta assumendo AUGTYRO e per 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi adatti a lei e al suo partner.

Uomini e contraccezione

La sua partner deve evitare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale in quanto può nuocere al bambino. Se la sua partner è in età fertile, lei deve usare il preservativo durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi adatti a lei e alla sua partner.

Gravidanza

- Non prenda AUGTYRO se è in corso una gravidanza, in quanto può nuocere al bambino.
- Se lei è una donna in età fertile, il medico la farà sottoporre a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con AUGTYRO.
- Se rimane incinta mentre prende il medicinale o nei 2 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose, informi immediatamente il medico.

Allattamento

Non allatti al seno durante il trattamento con questo medicinale, in quanto non è noto se AUGTYRO possa passare nel latte materno e quindi nuocere al bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

AUGTYRO può avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. AUGTYRO può causare:

- capogiro
- alterazione dell'equilibrio o della coordinazione
- svenimenti (perdita di coscienza)
- stanchezza

- alterazioni dello stato mentale, sensazione di confusione o visione di cose che non esistono (allucinazioni)
- visione offuscata.

Nel caso dovesse verificarsi una di queste condizioni, non deve guidare veicoli, andare in bicicletta o utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi. Si rivolga al medico o al farmacista per sapere se può guidare veicoli, andare in bicicletta o utilizzare macchinari.

AUGTYRO contiene sodio

AUGTYRO contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere AUGTYRO

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quale dosaggio prendere

La dose raccomandata è 160 mg una volta al giorno per i primi 14 giorni, seguiti da 160 mg due volte al giorno finché il medico lo ritiene necessario.

A seconda della risposta al trattamento, il medico può suggerire una dose inferiore o persino una breve sospensione del trattamento. Per dosi inferiori, può essere necessario assumere una dose da 120 mg (tre capsule da 40 mg) o una dose da 80 mg (due capsule da 40 mg).

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Come prendere AUGTYRO

Prenda AUGTYRO per bocca, con o senza cibo. Deglutisca ogni capsula intera. Le capsule non devono essere aperte, frantumate o masticate e il loro contenuto non deve essere sciolto.

Se prende più AUGTYRO di quanto deve

Se prende più AUGTYRO di quanto deve, si rivolga al medico o si rechi immediatamente in ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere AUGTYRO

Se ha saltato una dose o ha vomitato dopo averne assunta una, prenda la dose successiva come prescritto. Non prenda una dose doppia per compensare la dose saltata.

Se interrompe il trattamento con AUGTYRO

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale senza prima averne parlato con il medico. È importante prendere AUGTYRO ogni giorno per l'intero periodo di tempo che il medico le ha prescritto. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti dopo aver preso AUGTYRO:

- avverte capogiro, confusione, ha cambiamenti di umore, allucinazioni (vede cose che non esistono) o problemi di memoria (disturbi cognitivi) oppure perdita di coordinazione muscolare, cammina in modo scoordinato o instabile (atassia)
- manifesta respiro corto (dispnea), tosse, febbre (piressia) o disturbi che causano cicatrici nei polmoni
- nota eventuali dolori articolari, dolori ossei, deformità o alterazioni nella capacità di movimento, in quanto possono essere segni di fratture.

Il medico può ridurre la dose, sospendere il trattamento per un breve periodo o interromperlo del tutto.

Altri effetti indesiderati

Adulti

Effetti indesiderati **molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- infezione dei polmoni
- diminuzione del numero di globuli rossi sani che trasportano l'ossigeno in tutto l'organismo (anemia)
- capogiro
- perdita di coordinazione muscolare, instabilità nel camminare (atassia)
- alterazioni importanti nei modelli di pensiero (disturbi cognitivi)
- sensazioni come intorpidimento e formicolio (parestesia)
- infiammazione (gonfiore e arrossamento) o degenerazione dei nervi periferici (i nervi esterni al cervello e al midollo spinale) con conseguenti intorpidimento, formicolio, bruciore (neuropatia sensitiva periferica)
- anomalie del sonno
- mal di testa
- alterazione del gusto (disgeusia)
- visione di lampi di luce, visione offuscata, sensibilità alla luce, corpi mobili o visione doppia (disturbi della vista)
- respiro corto
- tosse
- bisogno di vomitare (nausea)
- vomito
- stipsi
- diarrea
- debolezza muscolare
- dolore a gambe e/o braccia
- dolore alle articolazioni (artralgia)
- dolore ai muscoli (mialgia)
- mal di schiena
- febbre
- sensazione di stanchezza (affaticamento)
- appetito ridotto
- gonfiore di caviglie, piedi e mani
- aumento del livello nel sangue dell'enzima (creatinfosfochinasi) del muscolo
- aumento di peso
- quantità aumentate degli enzimi del fegato aspartato aminotransferasi o alanina aminotransferasi

Effetti indesiderati **comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- aumento del livello ematico dell'enzima (acido urico) (iperuricemia)
- infiammazione e disturbi che causano cicatrici nei polmoni

- liquido attorno ai polmoni (versamento della pleura)
- dolore all'addome
- fratture ossee
- aumento della quantità degli enzimi del fegato gamma-glutamilttransferasi o fosfatasi alcalina nel sangue
- diminuzione del numero di un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti
- diminuzione del livello dei globuli bianchi
- diminuzione del numero di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili
- caduta

Pazienti di età pari o inferiore a 18 anni

Effetti indesiderati **molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- diminuzione del numero di globuli rossi sani che trasportano l'ossigeno in tutto l'organismo (anemia)
- appetito aumentato
- livelli di potassio nel sangue elevati
- aumento del livello ematico dell'enzima (acido urico) (iperuricemia)
- capogiro
- perdita di coordinazione muscolare, instabilità nel camminare (atassia)
- alterazioni importanti nei modelli di pensiero (disturbi cognitivi)
- sensazioni come intorpidimento e formicolio (parestesia)
- anomalie del sonno
- mal di testa
- alterazione del gusto (disgeusia)
- visione di lampi di luce, visione offuscata, sensibilità alla luce, corpi mobili o visione doppia (disturbi della vista)
- respiro corto
- tosse
- bisogno di vomitare (nausea)
- vomito
- stipsi
- diarrea
- dolore all'addome
- fratture ossee
- dolore alle articolazioni (artralgia)
- febbre
- sensazione di stanchezza (affaticamento)
- aumento del livello nel sangue dell'enzima (creatinfosfochinasi) del muscolo
- aumento di peso
- diminuzione del numero di globuli bianchi chiamati linfociti
- diminuzione del numero di un tipo di globuli bianchi
- diminuzione del numero di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili
- aumento della quantità degli enzimi del fegato aspartato aminotransferasi o fosfatasi alcalina nel sangue

Effetti indesiderati **comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione dei polmoni
- infiammazione (gonfiore e arrossamento) o degenerazione dei nervi periferici (i nervi esterni al cervello e al midollo spinale) con conseguenti intorpidimento, formicolio, bruciore (neuropatia sensitiva periferica)
- liquido attorno ai polmoni (versamento della pleura)
- sensazioni come intorpidimento e formicolio alle labbra, alla lingua o all'intera bocca (parestesia orale), dolore ai muscoli (mialgia)

- debolezza muscolare
- caduta

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AUGTYRO

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul flacone o sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AUGTYRO

Il principio attivo è repotrectinib.

AUGTYRO 40 mg: ogni capsula contiene 40 mg di repotrectinib

AUGTYRO 160 mg: ogni capsula contiene 160 mg di repotrectinib

Gli altri componenti sono:

- *Contenuto della capsula:* cellulosa microcristallina, sodio laurilsolfato, croscarmellosa sodica, silice colloidale anidra e magnesio stearato (solo capsule rigide da 160 mg) (vedere paragrafo 2).
- *Involucro della capsula:* gelatina, biossido di titanio (E171), blu brillante (E133, solo per capsule rigide da 160 mg).
- Inchiostro da stampa (capsule rigide da 40 mg): gommalacca (E904) e lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132).
- Inchiostro da stampa (capsule rigide da 160 mg): gommalacca e biossido di titanio.

Descrizione dell'aspetto di AUGTYRO e contenuto della confezione

Le capsule rigide (capsule) di AUGTYRO 40 mg sono di colore bianco opaco con la dicitura "REP 40" impressa in blu.

Le capsule rigide (capsule) di AUGTYRO 160 mg sono di colore blu opaco con la dicitura "REP 160" impressa in bianco.

AUGTYRO 40 mg è fornito in una scatola contenente un flacone con 60 o 120 capsule rigide.

AUGTYRO 160 mg è confezionato in schede blister contenenti 10 capsule rigide. Ogni confezione contiene 20 o 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

Latvija

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATA DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (EPAR).