

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

AUGTYRO 40 mg kapsuli ibsin
AUGTYRO 160 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

AUGTYRO 40 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 40 mg ta' repotrectinib.

AUGTYRO 160 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 160 mg ta' repotrectinib.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula, iebsa (kapsula)

AUGTYRO 40 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebsa ta' daqs 0 (tul ta' 21.7 mm), b'korp u għatu opaki bojod, u b'"REP 40" stampat bil-linka blu fuq l-għatu.

AUGTYRO 160 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebsa ta' daqs 0 (tul ta' 21.7 mm), b'korp u għatu opaki blu, u b'"REP 160" stampat bil-linka bajda fuq l-għatu.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

AUGTYRO bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) pożittiv għal *ROS1* avanzat.

AUGTYRO bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi minn 12-il sena 'l fuq b'tumuri solidi avanzati li jesprimu fużjoni tal-gene *NTRK*, u

- li rċevew inibitur tal-*NTRK* minn qabel, jew
- li ma rċevewx inibitur tal-*NTRK* minn qabel u li għalihom l-għażliet ta' trattament mhux immirati lejn l-*NTRK* jipprovdu benefiċċju kliniku limitat, jew ġew eżawriti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'AUGTYRO għandu jinbenda u jiġi ssorveljat minn tobba esperjenzati fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Ittestjar għal ROS1

L-għażla ta' pazjenti għat-trattament b'repotrectinib, abbażi ta' status pożittiv għal ROS1 f'NSCLC għandha tiġi vvalutata minn IVD bil-marka CE bl-għan maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD bil-marka CE ma jkunx disponibbli, għandu jintuża test invalidat alternattiv (ara sezzjonijiet 4.1 u 5.1).

Ittestjar għal NTRK

L-għażla ta' pazjenti għat-trattament b'repotrectinib, abbażi ta' status pożittiv għal NTRK f'tumuri solidi għandha tiġi vvalutata minn IVD bil-marka CE bl-għan maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD bil-marka CE ma jkunx disponibbli, għandu jintuża test invalidat alternattiv (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 5.1).

Požologija

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar pożittiv għal ROS1

Id-doża rakkomandata fl-adulti hija 160 mg ta' repotrectinib darba kuljum għal 14-il jum, segwita minn 160 mg ta' repotrectinib darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Tumuri solidi pożittivi għall-fużjoni tal-gene NTRK

Id-doża rakkomandata fil-pazjenti adulti u dawk pedjatriċi minn 12-il sena 'l fuq hija 160 mg ta' repotrectinib darba kuljum għal 14-il jum, segwita minn 160 mg ta' repotrectinib darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża jew jekk persuna tirremetti fi kwalunkwe hin wara li tiehu doża, id-doži sussegwenti għandhom jitkomplew kif ordnat. M'għandekx tiehu żewġ doži fl-istess hin.

Modifiki tad-doża għal reazzjonijiet avversi

It-tnaqqis rakkomandat fid-doża għar-reazzjonijiet avversi huwa pprovdut fit-Tabella 1:

Tabella 1: It-tnaqqis rakkomandat fid-doża għar-reazzjonijiet avversi

Doża ordnata	Tnaqqis fid-doża	
	L-ewwel okkorrenza	It-tieni okkorrenza
160 mg darba kuljum	120 mg darba kuljum	80 mg darba kuljum
160 mg darbtejn kuljum	120 mg darbtejn kuljum	80 mg darbtejn kuljum

Modifiki rakkomandati tad-doża għal reazzjonijiet avversi speċifiċi huma pprovduti fit-Tabella 2 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tabella 2: Modifiki rakkomandati tad-doża għal reazzjonijiet avversi speċifiċi

Reazzjonijiet avversi	Severità*	Modifika tad-dożaġġ
Effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali	Intollerabbli Grad 2	- Interrompi sakemm jilhaq Grad 1 jew il-linja bażi jew inqas. - Erga' ibda bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa, kif klinikament xieraq.
	Grad 3	- Interrompi sakemm jilhaq Grad 1 jew il-linja bażi jew inqas. - Erga' ibda b'doża mnaqqsa.
	Grad 4	Waqfak b'mod permanenti.

Reazzjonijiet avversi	Severità*	Modifika tad-dożaġġ
Mard insterstizjali tal-pulmun (ILD, <i>Interstitial Lung Disease</i>)/Pulmonite	Kwalunkwe Grad	- Interrompi jekk ikunu ssuspettati ILD/pulmonite. - Waqqaf b'mod permanenti jekk ikunu kkonfermati ILD/pulmonite.
Reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti oħra	Intollerabbli ta' Grad 2	- Interrompi sakemm jilhaq Grad 1 jew il-linja bażi jew inqas. - Erga' ibda bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa jekk jgħaddu fi żmien 4 ġimgħat.
	Grad 3 jew 4	- Interrompi sakemm tgħaddi r-reazzjoni avversa jew titjeb sakemm tirkupra jew sat-titjib għal Grad 1 jew il-linja bażi. - Erga' ibda bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa jekk jgħaddu fi żmien 4 ġimgħat. - Waqqaf b'mod permanenti jekk reazzjoni avversa ma tgħaddix fi żmien 4 ġimgħat. - Waqqaf b'mod permanenti għal avvenimenti rikorrenti ta' Grad 4.

*Ikklassifikata skont il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi 4.0

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliwi. AUGTYRO ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali > 1.0 sa 1.5 darbiet l-ULN jew $AST > ULN$) AUGTYRO ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat (bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet l-ULN) jew sever (bilirubina totali > 3 darbiet l-ULN) tal-fwied, u AUGTYRO m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment moderat/sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' AUGTYRO f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena b'NSCLC pożittiv għal *ROS1* ma ġewx determinati.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' AUGTYRO f'pazjenti pedjatriċi taħt it-12-il sena b'tumuri solidi pożittiv għal *NTRK* ma ġewx determinati. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

AUGTYRO huwa għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ fl-istess hin kuljum. Il-kapsuli m'għandhomx jinfethu, jitgħaffġu, jintmagħdu, u l-kontenut tal-kapsula m'għandux jiġi maħlul.

AUGTYRO jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 5.2) iżda m'għandux jittiehed mal-grapefruit, mal-meraq tal-grapefruit jew mal-laring tal-bakkaljaw (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-effikaċja fit-tipi ta' tumuri

Il-benefiċċju ta' AUGTYRO ġie stabbilit fi studji bi grupp wieħed li kienu jinkludu pazjenti adulti (N = 88) li t-tumuri tagħhom juru fużjonijiet tal-ġene *NTRK*. Intwerew effetti favorevoli ta' AUGTYRO abbażi ta' rata ta' rispons globali u tul ta' żmien tar-rispons f'għadd limitat ta' tipi ta' tumuri. L-effett jista' jiġi kkwantifikat b'mod differenti skont it-tip ta' tumor, kif ukoll skont alterazzjonijiet ġenomiċi konkomitanti (ara sezzjoni 5.1).

Sistema nervuża ċentrali (CNS, *Central Nervous System*)

Ġie rrapportat spettru wiesa' ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-CNS f'pazjenti li jirċievu AUGTYRO inkluż sturdament, atassja, u disturbi konjittivi (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar dawn ir-riskji b'AUGTYRO billi dawn jistgħu jinfluwenzaw il-kapaċità li jsuqu u jhaddmu magni. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux jew biex ma jhaddmux magni jekk qed jesperjenzaw reazzjonijiet avversi relatati mas-CNS (ara sezzjoni 4.7). AUGTYRO għandu jiġi interrott u mbaġħad jerġa' jinbeda bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa mat-titjib, jew jitwaqqaf b'mod permanenti abbażi tas-severità (ara sezzjoni 4.2).

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/Pulmonite

Il-pazjenti għandhom jiġi avżati biex jirrapportaw sintomi ta' ILD/pulmonite, li jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs, sogħla, tharhir, uġiġh jew tagħfis fis-sider, u emoptisi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati għal sintomi pulmonari godda li jmorru għall-aġar li jindikaw ILD/pulmonite. AUGTYRO għandu jiġi interrott f'pazjenti b'ILD/pulmonite ssuspettati u jitwaqqaf b'mod permanenti jekk ikunu kkonfermati ILD/pulmonite (ara sezzjoni 4.2).

Ksur fl-għadam

Ksur fl-għadam ġie rrapportat f'pazjenti adulti u pedjatriċi ttrattati b'AUGTYRO fi studji kliniċi. F'pazjenti adulti u pedjatriċi, seħħ xi ksur fl-ambjent ta' waqgħa jew trawma oħra lill-erġa affettwata. Anormalitajiet radjoloġiċi possibbilment indikattivi ta' involviment ta' tumor ġew irrappurtati f'xi pazjenti. F'pazjenti kemm adulti kif ukoll pedjatriċi, il-biċċa l-kbira tal-ksur kien ksur tal-estremittajiet t'isfel (eż., tal-fibula, tal-qasba tas-sieq, jew tas-sieq). Pazjenti b'sinjali jew sintomi (eż., uġiġh, tibdil fil-mobilità, deformità) ta' ksur għandhom jiġu evalwati fil-pront.

Tossiċità tal-fwied

Tossiċità tal-fwied ikkawżata mill-medicini ġiet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'AUGTYRO (ara sezzjoni 4.8). Testijiet tal-funzjoni tal-fwied inklużi ALT, AST u bilirubina għandhom jiġu mmonitorjati kif klinikament indikat.

Indeboliment tal-fwied

AUGTYRO ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied. AUGTYRO m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied minhabba r-riskju potenzjali ta' esponiment żejjed u riskju miżjud ta' avvenimenti avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

AUGTYRO jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 5.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jkollhom ittestjar għat-tqala taht sorveljanza medika qabel ma jibdedw it-terapija b'AUGTYRO. Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettivi effettivi hafna waqt it-trattament b'AUGTYRO u għal xahrejn wara l-aħħar doża.

AUGTYRO jista' jnaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku inklużi kontraċettivi orali (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

Pazjenti rġiel bi msieħba nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kondoms waqt it-trattament b'AUGTYRO u għal 4 xhur wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Mhijiex disponibbli *data* dwar is-sigurtà fit-tul dwar l-użu ta' AUGTYRO f'pazjenti pedjatriki minn 12-il sena 'l fuq.

Interazzjonijiet bejn medicina u ohra

L-ġhoti ta' AUGTYRO flimkien ma' inibitur qawwi jew moderat ta' CYP3A/P-gp iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' repotrectinib (ara sezzjoni 4.5), li jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi. L-ġhoti ta' AUGTYRO flimkien ma' inibitur qawwi jew moderat ta' CYP3A/P-gp għandu jiġi evitat.

Waqt it-trattament b'AUGTYRO, il-konsum tal-grapefruit u l-prodotti tal-grapefruit għandu jiġi evitat.

L-ġhoti ta' AUGTYRO flimkien ma' induttur qawwi jew moderat ta' CYP3A/P-gp inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' repotrectinib (ara sezzjoni 4.5), li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' AUGTYRO, u għandu jiġi evitat.

Eċċipjenti

AUGTYRO fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Abbażi ta' *data in vitro* repotrectinib huwa susbstrat għal CYP3A4 u P-gp.

Effetti ta' aġenti ohra fuq repotrectinib

Effett ta' inibituri ta' CYP3A4 u inibituri P-gp fuq repotrectinib

L-ġhoti ta' doži orali multipli ta' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4 u P-gp) flimkien ma' doża waħda ta' 80 mg ta' repotrectinib żied l-AUC_{0-inf} ta' repotrectinib b'5.9 darbiet u s-C_{max} b'1.7 darbiet. L-ġhoti flimkien ta' AUGTYRO ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 jew P-gp (inkluż iżda mhux limitat għal ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, verapamil, nifedipine, felodipine, fluvoxamine, grapefruit, jew laring ta' Sevilja) iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' repotrectinib u għalhekk għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

Effett ta' indutturi ta' CYP3A4 u P-gp fuq repotrectinib

L-ġhoti ta' doži orali multipli ta' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A4 u P-gp) flimkien ma' doża waħda ta' 160 mg ta' repotrectinib naqqas l-AUC_{0-inf} ta' repotrectinib b'92% u s-C_{max} b'79%. L-ġhoti ta' AUGTYRO flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4 jew P-gp (inkluż iżda mhux limitat għal carbamazepine, phenytoin, rifampicin, St. John's Wort- *Hypericum perforatum*, apalutamide, ritonavir) inaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' repotrectinib u għalhekk għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

Effetti ta' repotrectinib fuq aġenti ohra

Effett ta' repotrectinib fuq substrati ta' CYP3A4

Repotrectinib huwa induttur moderat ta' CYP3A4. L-ġhoti flimkien ta' 160 mg ta' repotrectinib darba kuljum għal 14-il jum segwit minn dożaġġ ta' darbtejn kuljum għal 7 ijiem naqqas l-AUC_{0-inf} b'69% u s-C_{max} b'48% ta' doża orali waħda ta' midazolam (substrat ta' CYP3A4). Huwa rakkomandat li tintuża

kawtela meta substrati ta' CYP3A4 (inkluż iżda mhux limitat għal cisapride, cyclosporin, fentanyl, tacrolimus, alfentanil, sirolimus, everolimus, lovastatin, u simvastatin) jingħataw flimkien ma' repotrectinib, minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku.

Effett ta' repotrectinib fuq substrati ta' CYP2B6

Studji *in vitro* jindikaw li repotrectinib huwa induttur ta' CYP2B6. L-ghoti ta' AUGTYRO flimkien ma' substrati sensittivi ta' CYP2B6 (inkluż iżda mhux limitat għal bupropion, efavirenz) jista' jnaqqas l-esponiment tagħhom.

Effett ta' repotrectinib fuq substrati ta' enzimi regolati minn PXR

Studji *in vitro* jindikaw li repotrectinib jista' jinduċi enzimi regolati minn riċettur pregnane X (PXR) li jinkludu CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 u UGT. *Data in vitro* tindika wkoll li repotrectinib jinibixxi CYP2C8, CYP2C9 and UGT1A1. L-effett nett *in vivo* ta' induzzjoni u inibizzjoni, jew ir-rilevanza klinika tiegħu, mhuwiex magħruf. L-ghoti ta' AUGTYRO flimkien ma' substrati ta' CYP2C8, CYP2C9 jew CYP2C19 (inkluż iżda mhux limitat għal repaglinide, warfarin, tolbutamide, jew omeprazole) jista' jbidel l-esponiment tagħhom.

Effett ta' repotrectinib fuq substrati trasportaturi oħra

Data in vitro tindika li repotrectinib jinibixxi P-gp, proteina tar-reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistant protein*), polipeptid organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP1B1, *organic anion-transporting polypeptide*), proteina multidrug u tal-estrużjoni tat-tossini (MATE1, *multidrug and toxin extrusion protein*) u MATE2-K. L-ghoti ta' AUGTYRO flimkien ma' substrati sensittivi ta' P-gp (inkluż iżda mhux limitat għal dabigatran etexilate, digoxin, edoxaban, jew fexofenadine), BCRP (inkluż iżda mhux limitat għal methotrexate, rosuvastatin, sulfasalazine), OATP1B1 (inkluż iżda mhux limitat għal valsartan, statins), MATE1 jew MATE2-K (inkluż iżda mhux limitat għal metformin) jista' jżid l-esponiment tagħhom. Ir-rilevanza klinika mhijiex magħrufa.

Kontraċettivi orali

Repotrectinib huwa induttur moderat ta' CYP3A4, li jista' jnaqqas l-esponiment għall-proġestin jew l-estrogeni sa punt li jista' jnaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku inklużi kontraċettivi orali. Għalhekk, in-nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku jingħataw parir li jużaw metodu ta' barriera (ara sezzjoni 4.6).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Il-pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jsir ilhom test tat-tqala taht sorveljanza medika qabel ma jibdedw it-terapija b'AUGTYRO.

Il-pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettivi effettivi hafna waqt it-trattament b'AUGTYRO u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża. AUGTYRO jista' jnaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku inklużi kontraċettivi orali. Jekk jintużaw kontraċettivi ormonali, in-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir li jużaw metodu addizzjonali ta' kontraċezzjoni permezz ta' barriera (ara sezzjoni 4.5)

Il-pazjenti rġiel bi msieħba nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw condoms waqt it-trattament u għal 4 xhur wara l-aħħar doża ta' AUGTYRO.

Tqala

M'hemmx *data* disponnibbli dwar l-użu ta' AUGTYRO f'nisa tqal. Abbażi ta' studji f'annimali u l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, repotrectinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lin-nisa tqal.

AUGTYRO m'għandux jintuża hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara ma tkunx tehtieg it-trattament b'AUGTYRO. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv hafna (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk repotrectinib jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'AUGTYRO u għal 10 ijiem wara l-aħħar doża.

Fertilità

Ma twettaq l-ebda studju dwar il-fertilità b'repotrectinib (ara sezzjoni 5.3). L-effett ta' repotrectinib fuq il-fertilità fl-irġiel u n-nisa mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

AUGTYRO għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-effetti potenzjali fuq is-CNS u disturbi fil-vista b'AUGTYRO billi dawn l-effetti jistgħu jinfluwenzaw il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux jew biex ma jużawx makkinarju jekk ikunu qed jesperjenzaw reazzjonijiet avversi fuq is-CNS u disturbi fil-vista (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni fl-adulti kienu sturdament (65%), disgewżja (57%), stitikezza (39%), paresteżija (39%), anemija (38%) u qtugħ ta' nifs (31%). L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu pulmonite (6.2%), qtugħ ta' nifs (3.5%), effużjoni fil-plewra (3.0%), deni (1.2%), dgħufija fil-muskoli (1.1%), anemija (1.1%), u pnemonite (1.1%). Reazzjonijiet avversi ta' $\text{Grad} \geq 3$ sehhew fi 43% tal-pazjenti u anemija (8.8%), qtugħ ta' nifs (6.7%), pulmonite (5.7%), żieda fil-creatine phosphokinase fid-dem (3.4%), żieda fil-piż (3.2%), żieda fl-aspartate aminotransferase (2.7%), effużjoni fil-plewra (2.3%), u tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (2.1%) kienu r-reazzjonijiet avversi rappurtati l-aktar frekwenti. It-twaqqif permanenti minhabba reazzjoni avversa sehh f'6.2% tal-pazjenti.

Sommarju f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

It-Tabelli 3 u 4 jiġbru fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi rappurtati f'pazjenti ttrattati b'AUGTYRO fl-istudju TRIDENT-1 fl-adulti ($n = 565$) u fl-istudju CARE ($n = 38$) inklużi pazjenti pedjatriċi rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati fl-ordni ta' severità dejjem tonqos.

Sakemm mhux iddikjarat mod ieħor, il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq frekwenzi ta' avvenimenti avversi għal kull kawża identifikati f'pazjenti esposti għal AUGTYRO b'tul ta' żmien medjan ta' 7.6 xhur fi studju kliniku. Ara sezzjoni 5.1 għal informazzjoni dwar l-istudju kliniku ewlieni.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi li jsehhu f'pazjenti adulti ttrattati b'AUGTYRO

		% Il-Gradi Kollha	% Gradi ≥ 3
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Komuni hafna	pulmonite	10.3	5.7
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Komuni hafna	anemija	38.1	8.8
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Komuni	iperuriċemija ^a	5.0	0.7
Disturbi fis-sistema nervuża			
Komuni hafna	sturdament ^b	65.5	3.2
	atassja ^c	29.0	0.5
	disturbi konjittivi ^d	22.3	1.2
	paresteżija ^e ,	39.1	0.7
	newropatija sensorjali periferali ^f	20.2	1.1
	disturbi fl-irqad ^g	17.3	0.2
	uġiġh ta' ras	20.0	0.4
	disgewżja ^h	56.5	0
Disturbi fl-ghajnejn			
Komuni hafna	disturbi fil-vista ⁱ	14.2	0.5
Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali			
Komuni hafna	qtuġh ta' nifs	31.3	6.7
	sogħla	18.9	0.2
Komuni	pnewmonite ^j	3.2	0.9
	effużjoni fil-plewra	7.1	2.3
Disturbi gastro-intestinali			
Komuni hafna	dardir	20.7	1.2
	rimettar	14.5	1.1
	stitikezza	39.3	0.2
	dijarea	15.0	0.9
Komuni	uġiġh addominali	7.3	0.5
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Komuni hafna	dġhufija fil-muskoli	21.6	1.9
	uġiġh fl-estrematajiet	11.9	0.4
	artralġja	15.2	0.4
	mijaġġja	12.2	0.5
	uġiġh fid-dahar	10.1	0.5
Komuni	ksur fl-ghadam ^k	3.5	0.5

		% Il-Gradi Kollha	% Gradi ≥ 3
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
Komuni ħafna	deni	12.7	0.7
	għeja	24.8	1.2
	tnaqqis fl-aptit	11.3	0.4
	edima periferali	11.7	0
Investigazzjonijiet			
Komuni ħafna	żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm	17.5	3.4
	żieda fil-piż	14.7	3.2
	żieda fl-alanine aminotransferase	22.1	1.9
	żieda fl-aspartate aminotransferase	20.9	2.7
Komuni	tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti	4.6	1.6
	tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demm	9.0	0.9
	tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili	8.0	2.1
	żieda fil-gamma-glutamyltransferase	6.7	1.2
	żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	8.3	1.1
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
Komuni	waqgħa	4.6	0.5

^a Iperuriċemija (iperuriċemija, żieda fl-aċidu uriku fid-demm)

^b Sturdament (sturdament, mejt, sturdament marbut mal-pożizzjoni tal-ġisem, sturdament minħabba sforz, mejt marbut mal-pożizzjoni tal-ġisem)

^c Atassja (atassja, disturb fil-mod kif wiehed jimxi, disturb fil-bilanċ, atassja ċerebellari, koordinazzjoni anormali, nistagmus)

^d Disturbi konjittivi (indeboliment tal-memorja, disturb fl-attenzjoni, disturb konjittiv, stat ta' konfużjoni, delirju, amnesija, disturb ta' iperattività u nuqqas ta' konċentrazzjoni (*attention deficit hyperactivity disorder*), afasja, stat mibdul ta' koxjenza, livell ta' koxjenza mnaqqas, bradifrenja, delużjoni, disfraġija, alluċinazzjoni, diżabilità intellettuali, disturb mentali, tibdil fl-istat mentali, dekompenz newroloġiku)

^e Paresteżija (paresteżija, ipoesteżija, disesteżija, sensazzjoni ta' ħruq, anesteżija, formikazzjoni)

^f Newropatija sensorjali periferali (nevralġia, newropatija periferali, newropatija sensorjali periferali, newropatija motorja periferali, newropatija sensorimotorja periferali, polinewropatija)

^g Disturbi fl-irqad (nġhas, insomnja, ipersomnja, sindrome ta' apnea waqt l-irqad, disturb fl-irqad, ħolm anormali, narkolessija, sindrome ta' apnea ostruttiva waqt l-irqad, inħir)

^h Disġewżja (disġewżja, disturb fit-togħma, aġewżja, disturb sensorjali, allodinija, ipogewżja, telf tas-sensi)

ⁱ Disturbi fil-vista (vista mċajpra, indeboliment tal-vista, għajnejn xotti, fotofobija, difett fil-kamp viżiv, koġuntivite, diplopja, uġiġh fl-għajnejn, edima periorbitali, astenopija, katarretti, ematoma tal-għajnejn, reazzjoni ta' fotosensittività, tnaqqis fl-akutezza tal-vista, sensazzjoni ta' żlieġa fil-vista (*vitreous floaters*), blefarospazmi, katarretti nukleari, nuqqas ta' vista għall-kuluri (*colour blindness*), infezzjoni tal-għajnejn, edima tal-għajnejn, nefha fl-għajnejn, disturb f'tebqet il-għajnejn, korriment tat-tebqet il-għajnejn, ħakk f'tebqet il-għajnejn, glawcoma, iridoċiklite, mijopija, għama bil-lejl, herpes zoster oftalmiku, edima orbitali)

^j Pnewmonite (pnewmonite, mard interstizjali tal-pulmun)

^k Ksur fl-għadam (ksur tas-sieq, ksur tal-kustilji, ksur patoloġiku, ksur tal-aċetabolu, ksur tal-għaksa, ksur tal-femur, ksur tal-fibula, ksur ta' kompressjoni tas-sinsla tad-dahar, ksur tal-isternu, ksur fid-driegħ)

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi li sehew f'pazjenti pedjatriċi ta' ≤ 18 -il sena ttrattati b'AUGTYRO fl-istudju CARE*

		% Il-Gradi Kollha	% Gradi ≥ 3
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Komuni	pulmonite	5.3	2.6
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Komuni hafna	anemija	50.0	15.8
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Komuni hafna	żieda fl-aptit	13.2	0
	iperkalemija	10.5	0
	iperuriċemija ^a	15.8	0
Disturbi fis-sistema nervuża			
Komuni hafna	sturdament	21.1	0
	atassja ^b	15.8	0
	disturbi konjittivi ^c	10.5	0
	paresteżija	13.2	0
	disturbi fl-irqad ^d	18.4	2.6
	uġiġħ ta' ras	31.6	0
	disġewżja ^e	26.3	0
Komuni	newropatija sensorjali periferali ^f	5.3	0
Disturbi fl-ghajnejn			
Komuni hafna	disturbi fil-vista ^g	10.5	0
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			
Komuni hafna	qtuġħ ta' nifs	15.8	2.6
	sogħla	26.3	0
Komuni	effużjoni fil-plewra	5.3	2.6
Disturbi gastro-intestinali			
Komuni hafna	dardir	28.9	0
	rimettar	21.1	0
	stitikezza	39.5	2.6
	dijarea	18.4	5.3
	uġiġħ addominali	15.8	2.6
Komuni	paresteżija orali	7.9	0
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Komuni hafna	ksur fl-ghadam ^h	18.4	5.3
	artralġja	10.5	0
Komuni	mijalġja	7.9	0
	dġħufija fil-muskoli	7.9	0

		% Il-Gradi Kollha	% Gradi ≥ 3
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
Komuni ħafna	deni	26.3	0
	għeja	36.8	2.6
Investigazzjonijiet			
Komuni ħafna	żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm	15.8	0
	żieda fil-piż	26.3	15.8
	tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti	18.4	0
	tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demm	23.7	0
	tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili	21.1	2.6
	żieda fl-aspartate aminotransferase	23.7	2.6
	żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	13.2	0
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
Komuni	waqgħa	7.9	0

^a Iperuriċemija (iperuriċemija, żieda fl-aċidu uriku fid-demm)

^b Atassja (disturb fil-mod kif wiehed jimxi, atassja)

^c Disturbi konjittivi (afasja, stat ta' konfużjoni, indeboliment tal-memorja, disturb ta' iperattività u nuqqas ta' koncentrazzjoni (*attention deficit hyperactivity disorder*), livell ta' koxjenza mnaqqas)

^d Disturbi fl-irqad (ngħas, insomnija, sindrome ta' apnea ostruttiva waqt l-irqad)

^e Disgweżja (disgweżja, allodinija)

^f Newropatija sensorjali periferali (newropatija sensorjali periferali, newropatija motorja periferali)

^g Disturbi fil-vista (vista mċajpra, uġiġh fl-għajnejn, hemianopia homonymous, fotofobija, indeboliment tal-vista)

^h Ksur fl-għadam (ksur tal-għaksa, ksur tas-sieq, ksur ikkawżat minn stress fuq l-għadma, ksur tal-fibula, ksur tal-tibia)

* Il-frekwenzi jinkludu *data* minn żewġ pazjenti adulti

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikolari.

Sturdament

Fost il-565 pazjent adult li rċewew mill-inqas doża waħda ta' AUGTYRO fi TRIDENT-1, sturdament (inkluż sturdament, mejt, sturdament marbut mal-pożizzjoni tal-ġisem, sturdament minħabba sforz, u mejt marbut mal-pożizzjoni tal-ġisem) kien irrappurtat f'65.5% (370/565) tal-pazjenti; sturdament ta' Grade 3 kien irrappurtat f'3.2% (18/565) tal-pazjenti.

Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 7 ijiem (medda: jum wiehed (1) sa 2.1 sena). Il-fejqa seħħ f'187 pazjent (50.5%) bi żmien medjan għall-fejqa ta' 40.0 ġimgħa (medda: 0.1 ġimgħa sa 323.6+ ġimgħa). It-tnaqqis fid-doża kien meħtieġ fi 11.5% (65/565) tal-pazjenti u 10.3% (58/565) kienu jeħtieġu interruzzjoni tad-doża ta' AUGTYRO minħabba sturdament.

Atassja

Atassja (inkluż atassja, disturbi fil-mod kif wiehed jimxi, disturb fil-bilanċ, atassja ċerebellari, u koordinazzjoni anormali) kienet irrappurtata f'29.0% (164/565) tal-pazjenti; atassja ta' Grad 3 kienet irrappurtata f'0.5% (3/565) tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 17-il jum (medda: jum wiehed (1) sa 3.1 snin). Il-fejqa seħħ f'85 pazjent (51.8%) bi żmien medjan għall-fejqa ta' 28.4 ġimgħat (medda: 0.4+ ġimgħat sa 257.6+ ġimgħat). It-tnaqqis fid-doża kien meħtieġ f'7.6% (43/565) tal-pazjenti u 5.0% (28/565) kienu jeħtieġu interruzzjonijiet tad-doża u 0.2% (1/565) waqqfu AUGTYRO minħabba atassja.

Disturbi konjittivi

Disturbi konjittivi kienu irrappurtati f'22.3% (126/565) tal-pazjenti. Disturbi konjittivi kienu jinkludu indeboliment tal-memorja (12.2%), disturb fl-attenzjoni (10.3%), disturb konjittiv (6.2%), stat ta' konfużjoni (2.1%), delirju (1.2%), amnesija (0.9%), disturb ta' iperattività u nuqqas ta' koncentrazzjoni (*attention deficit hyperactivity disorder*), afasja (0.7% kull wiehed), livell ta' koxjenza mnaqqas (0.5%), stat mibdul ta' koxjenza, dikompensazzjoni newroloġika (0.4% kull wiehed), bradifrenija, delużjoni, disgrafija, alluċinazzjonijiet, diżabilità intellettuali, disturb mentali, u tibdil fl-

istat mentali (0.2% kull wiehed); disturbi konjittivi ta' Grad 3 kienu rrappurtati f'1.2% (7/565) tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu kien tad-disturbi konjittivi kien ta' 37 jum (medda: jum wiehed (1) sa 2.1 snin). Il-fejtan sehh f'56 pazjent (44.4%) bi żmien medjan għall-fejtan ta' 69.3 ġimghat (medda: 0.1 ġimghat sa 235.7+ ġimghat). It-tnaqqis fid-doża kien mehtieg f'1.9% (11/565) tal-pazjenti, 1.6% (9/565) kienu jehtiegu interruzzjoni tad-doża u 0.9% (5/565) tal-pazjenti waqqfu AUGTYRO minhabba reazzjonijiet konjittivi avversi.

L-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi fuq is-CNS irrappurtati kienu simili f'pazjenti b'metastasi tas-CNS jew mingħajrha.

Ksur fl-għadam

Ksur fl-għadam (inkluż ksur tas-sieq, ksur tal-kustilji, ksur patoloġiku, ksur tal-aċetabolu, ksur tal-ghaksa, ksur tal-femur, ksur tal-fibula, ksur ta' kompressjoni tas-sinsla tad-dahar, ksur tal-isternu, ksur fid-driegħ) kien irrappurtat f'3.5% (20/565) tal-pazjenti; ksur fl-għadam ta' Grad 3 kien irrappurtat f'0.4% (2/565) tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 5.6 xhur (medda: 10 ijiem sa 2.5 snin). Il-fejtan sehh f'10 pazjent (50.0%) bi żmien medjan għall-fejtan ta' 40 ġimghat (medda: 0.1 ġimghat sa 220.9+ ġimghat). Interruazzjoni tad-doża kienet mehtiega f'0.7% (4/565) tal-pazjenti. It-twaqqif ta' AUGTYRO kien mehtieg f'0.2% (1/565) tal-pazjenti minhabba ksur fl-għadam.

Ksur fl-għadam (inkluż ksur tal-ghaksa, ksur tas-sieq, ksur, ksur ikkawżat minn stress fuq l-għadma, ksur qasba tas-sieq, u ksur tal-fibula) kien irrappurtat f'18.4% (7/38) tal-pazjenti pedjatriċi; ksur skelettriku ta' Grad 3 kien irrappurtat f'5.3% (2/38) tal-pazjenti pedjatriċi. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 4.2 xhur (medda: 25 jum sa 16.9 xhur). Il-fejtan sehh f'57.1% (4/7) tal-pazjenti bi żmien għall-fejtan ta' 10 ijiem-6.7 xhur. Interruazzjoni tad-doża kienet mehtiega f'10.5% (4/38) tal-pazjenti. It-twaqqif ta' AUGTYRO kien mehtieg f'2.6% (1/38) tal-pazjenti pedjatriċi minhabba ksur fl-għadam.

ILD/pulmonite

Fost il-565 pazjent ittrattati b'AUGTYRO, ILD/pulmonite kienu rrappurtati f'3.2% (18/565) tal-pazjenti; ILD/pulmonite ta' Grad 3 kienu rrappurtati f'0.9% (5/565) tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 56 jum (18-il jum sa 11.7 xhur). Il-fejtan sehh fi 12-il pazjent (66.7%) bi żmien medjan għall-fejtan ta' 7.4 ġimghat (medda: 0.6 ġimghat sa 67.7 ġimghat). Interruazzjoni tad-doża kienet mehtiega f'1.4% (8/565) tal-pazjenti, 0.5% (3/565) tal-pazjenti kienu jehtiegu t-tnaqqis fid-doża, u 0.9% (5/565) tal-pazjenti waqqfu AUGTYRO b'mod permanenti minhabba ILD/pulmonite.

Qtugħ ta' nifs

Fost il-565 pazjent ittrattati b'AUGTYRO, qtugħ ta' nifs sehh f'31.3% (177/565) tal-pazjenti, bi Grad 3 f'5.1% (29/565). Iż-żmien medjan sal-bidu tal-qtugħ ta' nifs kien ta' 43 jum (medda: jum wiehed (1) sa 2.1 snin). Il-fejtan sehh f'75 pazjent (42.4%) bi żmien medjan għall-fejtan ta' 35.6 ġimghat (medda: 0.1 ġimghat sa 269.1+ ġimghat). It-tnaqqis fid-doża kien mehtieg f'1.6% (9/565) tal-pazjenti, 6.5% (37/565) kienu jehtiegu interruzzjonijiet tad-doża u 1.1% (6/565) tal-pazjenti kienu mehtiega jwaqqfu AUGTYRO minhabba qtugħ ta' nifs.

Tossiċità tal-fwied

Fost il-565 pazjent ittrattati b'AUGTYRO, zieda fl-alanine transaminase (ALT) sehh f'22.1% (125/565) tal-pazjenti, zieda fl-aspartate aminotransferase (AST) sehh f'20.9% (118/565), inkluż zieda fl-ALT ta' Grad 3 f'1.8% (10/565) u zieda fl-AST f'2.5% (14/565). Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 19-il jum (medda: jum wiehed (1) sa 2.9 snin). Il-fejtan sehh f'120 pazjent (78.9%) bi żmien medjan għall-fejtan ta' 5 ġimghat (0.7+ ġimghat sa 92.0+ ġimghat). Interruazzjoni tad-doża kienet mehtiega f'3% (17/565) tal-pazjenti, 1.2% (7/565) tal-pazjenti kienu jehtiegu t-tnaqqis fid-doża.

Disturbi fil-vista

Fost il-565 pazjent li rċewew AUGTYRO, tibdil fil-vista sehh f'14.2% (80/565) tal-pazjenti, inkluż disturb fil-vista ta' Grad 3 f'0.5% (3/565). Disturbi fil-vista kienu jinkludu vista mċajpra (4.1%), indeboliment tal-vista (2.3%), għajnejn xotti (1.6%). Il-fejtan sehh f'34 pazjent (42.5%) b'medda ta' żmien għall-fejtan ta' 0.1 ġimghat sa 226.9+ ġimghat). Interruazzjoni tad-doża kienet mehtiega f'1.2% (7/565) tal-pazjenti, 0.2% (1/565) tal-pazjenti kienu jehtiegu t-tnaqqis fid-doża, u 0.2% (1/565) tal-pazjenti waqqfu AUGTYRO b'mod permanenti minhabba disturbi fil-vista.

Dgħufija fil-muskoli

AUGTYRO jista' jikkawża dgħufija fil-muskoli b'livelli elevati ta' creatine phosphokinase (CPK) jew minghajrhom. Fost il-565 pazjent ittrattati b'AUGTYRO, dgħufija fil-muskoli seħħet f'21.6% (122/565) tal-pazjenti, bi Grad 3 f'1.9% (11/565). Iż-żmien medjan sal-bidu tad-dgħufija fil-muskoli kien ta' 39 jum (medda: jum wiehed (1) sa 3.4 snin). Il-fejqa seħħ f'49 pazjent (40.2%) bi żmien medjan għall-fejqa ta' 86.6 ġimgħat (0.3 ġimgħat sa 236.6+ ġimgħat). Interruzzjoni tad-doża kienet meħtieġa f'5.5% (31/565) tal-pazjenti, 4.8% (27/565) tal-pazjenti kienu jeħtieġu t-tnaqqis fid-doża, u 0.9% (5/565) tal-pazjenti waqqfu AUGTYRO b'mod permanenti minhabba dgħufija fil-muskoli.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' AUGTYRO ġiet evalwata fi 38 pazjent pedjatriku (inkluż 22 pazjent pedjatriku ta' < 12-il sena, 14-il pazjent pedjatriku bejn 12 u 17-il sena u 2 pazjenti ta' ≥ 18-il sena) b'tumuri avvanzati jew metastatiċi li kellhom fużjonijiet tal-ġeni *ALK*, *ROS1*, jew *NTRK1-3* fl-istudju CARE ta' fażi I/II, open-label, bi grupp wiehed, multiċentru u b'diversi koorti. Mill-14-il pazjent bejn l-età ta' 12 u 17-il sena, 7 pazjenti kienu pożittivi għal *NTRK*.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi kienu ta' frekwenza u intensità komparabbli ma' dawk osservati fl-adulti minbarra l-ksur fl-għadam li kien osservat bi frekwenza oghla f'pazjenti pedjatriċi (18.4%) meta mqabbla mal-adulti (3.5%). L-ebda differenza fl-ispettru tar-reazzjonijiet avversi rappurtati fl-adulti u l-popolazzjoni pedjatrika ma kienet evidenti u ma kienet osservata l-ebda reazzjoni avversa ġdida jew mhux mistennija. L-avvenimenti rappurtati fil-popolazzjoni adulta jistgħu jiġu osservati wkoll fit-tfal u l-adolesxenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi kienu stitkezza, gheja u uġiġh ta' ras. Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad ≥ 3 l-aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi kienu żieda fil-piż, dijarea u ksur fl-għadam.

Anzjani

Mill-565 pazjent li rċewew AUGTYRO, 25% kellhom 65 sena jew aktar, u 6% kellhom 75 sena jew aktar. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi kienet ġeneralment simili għal pazjenti < 65 sena u għal pazjenti ≥ 65 sena. Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi serji kienu oghla f'pazjenti ta' età bejn 65 u 75 sena (48%) u ≥ 75 sena (63%) meta mqabbla ma' pazjenti ta' età bejn 18 u 65 sena (37%). L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni f'pazjenti ta' ≥ 65 sena kienu pulmonite, qtugħ ta' nifs u effużjoni fil-plewra. Ir-rata tat-twaqqif kienet oghla f'pazjenti ta' età bejn 65 u 75 sena (16%) u ≥ 75 sena (23%) meta mqabbla ma' pazjenti ta' età bejn 18 u 65 sena (9%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza b'doża eċċessiva b'AUGTYRO hija limitata. Is-sintomi ta' doża eċċessiva mhumiex stabbiliti. Fil-każ ta' doża eċċessiva, it-tobba għandhom isewgu miżuri ġenerali ta' sostenn u jittrattaw skont is-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-protein kinase, Kodiċi ATC: L01EX28

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Repotrectinib huwa inibitur tal-proto-oncogene tyrosine-protein kinase *ROS1*, it-tyrosine kinases tar-riċettur tat-tropomyosin (TRK) TRKA, TRKB, TRKC, u anaplastic lymphoma kinase (ALK) b'valuri IC50 ta' 0.05 sa 1.04 nM.

Proteini tal-fużjoni li jinkludu oqsma ta' *ROS1* jew TRK jistgħu jixprunaw potenzjal tumorigeniku permezz ta' iperattivazzjoni ta' mogħdijiet ta' sinjalar 'l isfel li jwassal għal proliferazzjoni taċ-ċelloli mingħajr limiti. Repotrectinib wera l-inibizzjoni *in vitro* u *in vivo* ta' linji taċ-ċelloli li jesprimu l-onkoġeni tal-fużjoni fil-mira *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC, u mutazzjonijiet korrispondenti (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Repotrectinib jorbot għol-konfini tal-pokit tal-irbit ATP u jevita interferenza sterika minn mutazzjonijiet kemm tan-naha ta' quddiem tas-solvent kif ukoll tal-gatekeeper.

Elettrofizioloġija Kardijaka

L-analiżi ta' *data* tal-ECG minn 334 pazjent fl-istudju TRIDENT-1 tal-fażi 2, li rċewew AUGTYRO bid-doża rakkomandata (status ta' ikel mhux magħruf), uriet li l-limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza (CI, *confidence interval*) ta' 90% tal-bidla medja fil-QTcF mil-linja bażi (Δ QTcF) qabżet l-10 millisekondi (ms) għal ftit estimi tal-punt taż-żmien iżda baqgħet < 20 ms.

Pazjenti b'riskju miżjud ta' titwil tal-QTc ma ġewx irreġistrati fi TRIDENT-1.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' repotrectinib giet evalwata f'pazjenti adulti b'tumuri solidi li kellhom arrangamenti mill-ġdid ta' *ROS1* jew *NTRK1-3* fi studju kliniku ta' fażi I/II, multiċentriku, bi grupp wieħed, open-label, b'diversi koorti (TRIDENT-1). Il-pazjenti rċewew diversi dożi u skedi ta' repotrectinib (156 [91%] irċewew repotrectinib 160 mg mill-ħalq darba kuljum għall-ewwel 14-il jum tat-trattament segwit minn 160 mg mill-ħalq darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli).

Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja kien rata ta' rispons globali (ORR, *overall response rate*) minn rieżami ċentrali indipendenti blinded (BICR, *blinded independent central review*) skont Kriterji tal-Valutazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1. Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu t-tul ta' żmien tar-rispons (DOR, *duration of response*), is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression free survival*) minn BICR skont RECIST v1.1 u s-sopravivenza globali (OS, *overall survival*). Ir-rispons intrakranjali skont RECIST v1.1 modifikati ġie vvalutat minn BICR. Valutazzjonijiet tat-tumur b'immaġni twettqu kull 8 ġimgħat.

NSCLC pożittiv għal ROS1

L-effikaċja ta' repotrectinib giet evalwata f'sottogrupp ta' pazjenti adulti b'NSCLC pożittiv għal *ROS1* lokalment avvanzat jew metastatiku miġbur minn fażi I/II ta' TRIDENT-1. Kien meħtieġ li l-pazjenti jkollhom status tal-prestazzjoni ECOG ≤ 1, marda li titkejjel skont RECIST v1.1, segwitu ta' ≥ 8 xhur mill-ewwel doża. L-identifikazzjoni tal-fużjonijiet *ROS1* f'kampjuni tat-tumuri giet iddeterminata prospettivament f'laboratorji lokali bl-użu ta' sekwenzjar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS, *next-generation sequencing*), reazzjoni katina bil-polimerażi (PCR, *polymerase chain reaction*) jew testijiet ta' ibridizzazzjoni florexenti *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridisation*). It-tumuri kollha pożittivi għal *ROS1*-minn ittestjar lokali FISH kienu jeħtieġu konferma tal-laboratorju ċentrali bl-użu ta' test NGS analitikament ivalidat. Il-fużjonijiet *ROS1* ġew identifikati minn NGS f'57%, FISH f'22%, u PCR f'21% tal-pazjenti. Il-pazjenti kollha ġew ivalidati għal leżjonijiet tas-CNS fil-linja bażi.

Fost il-121 pazjent li qatt ma ħadu inibitur ta' *ROS1*, l-età medjana kienet ta' 57 sena (medda: 28-93), 23% u 5% kellhom 65 sena jew aktar u 75 sena jew aktar rispettivament. Il-maġġoranza kienu nisa (56%), Asjatiċi (60%) jew Bojod (30%); u qatt ma pejpu (63%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-

linja baži kien 0 (38%) u 1 (62%). Fil-linja baži, 92% tal-pazjenti kellhom mard metastatiku, 25% tal-pazjenti kellhom metastasi tas-CNS minn BICR; 97% tal-pazjenti kellhom adenokarcinoma; 26% tal-pazjenti kellhom kimoterapija bbażata fuq il-platinu minn qabel għal mard lokalment avanzat jew metastatiku.

Fost is-107 pazjent li rċevew *ROSI* TKI wiehed (1) minn qabel (crizotinib 77%, entrectinib 21%, u ceritinib 3%) mingħajr l-ebda kimoterapija bbażata fuq il-platinu minn qabel, l-età medjana kienet ta' 57 sena, (medda: 33-81), 29% u 8% kellhom 65 sena jew aktar u 75 sena jew aktar, rispettivament. Il-maġġoranza kienu nisa (74%), Asjatiċi (42%) jew Bojod (49%); qatt ma pejpu (68%); u kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 (34%) u 1 fil-linja baži (66%). Fil-linja baži, 98% tal-pazjenti kellhom mard metastatiku, 40% kellhom metastasi tas-CNS minn BICR, u 96% kellhom adenokarcinoma.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'NSCLC pożittiv għal *ROSI* skont valutazzjoni ta' BICR

Parametri tal-effikaċja	Pazjenti li qatt ma hadu inibitur ta' <i>ROSI</i> (N = 121)	Pazjenti ttrattati minn qabel b'inibitur ta' <i>ROSI</i> (N = 107)
Rata ta' Rispons Globali Kkonfermata, % (CI ta' 95%)	77 (68, 84)	49 (39, 59)
Rata ta' Rispons Shiħ N (%)	15 (12)	8 (8)
Rata ta' Rispons Parzjali N (%)	78 (65)	44 (41)
It-Tul ta' Żmien Medjan tar-Rispons (mDOR, <i>Median Duration of Response</i>) f'Xhur (CI ta' 95%)	33.6 (25.5, NE)	14.8 (7.6, NE)
Medda (xhur)	1.4+ – 49.7+	1.8+ – 31.4
% rispons durabbli ta' 12-il xahar (CI ta' 95%)	77 (68, 86)	53 (38, 68)
% rispons durabbli ta' 18-il xahar (CI ta' 95%)	70 (60, 80)	44 (27, 61)
% rispons durabbli ta' 24 xahar (CI ta' 95%)	64 (52, 75)	38 (19, 56)

Il-punti ta' riferiment DOR huma skont stimi ta' K-M.

Is-segwitu minimu kien ta' 7 xhur.

+tfisser rispons li għadu għaddej.

NE: Mhux Stmat

Iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' 1.84 (medda 1.5, 7.4) xhur għal pazjenti li qatt ma hadu TKI u 1.84 (medda 1.6, 22.1) xhur għal pazjenti ttrattati minn qabel b'TKI.

Fost il-121 pazjent li qatt ma hadu TKI, 14 kellhom metastasi tas-CNS li titkejjel fil-linja baži kif ivvalutat minn BICR (4 pazjenti kellhom intervent fis-CNS fi żmien 60 jum mill-ewwel doża tat-trattament taħt studju), u rispons intrakranjali ġie osservat fi 12-il pazjent (3 CR u 9 PR), għal ORR intrakranjali ta' 86% (CI ta' 95%: 57, 98). Fost il-107 pazjenti ttrattati minn qabel b'TKI mingħajr l-ebda kimoterapija bbażata fuq il-platinu minn qabel, 23 kellhom metastasi tas-CNS li titkejjel fil-linja baži kif ivvalutata minn BICR (7 pazjenti kellhom intervent fis-CNS fi żmien 60 jum mill-ewwel doża tat-trattament taħt studju), u rispons intrakranjali ġie osservat f'10 pazjenti (2 CR u 8 PR), għal ORR intrakranjali ta' 44% (CI ta' 95%: 23, 66).

F'35 pazjent ittrattati minn qabel b'*ROS1* TKI b'mutazzjoni tan-naħa ta' quddiem tas-solvent, l-ORR kienet 51.4% (CI ta' 95%: 34.0, 68.6).

Tumuri solidi pożittivi għall-fużjoni tal-gene *NTRK*

L-effikaċja ta' repotrectinib giet evalwata f'popolazzjoni ta' pazjenti b'tumuri solidi pożittivi għall-fużjoni tal-gene *NTRK* lokalment avvanzati (mhux eliġibbli għal kirurgija, radjazzjoni jew terapija multimodali) jew metastatiċi miġbura minn fażi I/II. Kien meħtieġ li l-pazjenti jkollhom status tal-prestazzjoni ECOG ≤ 1 , u marda li titkejjel skont RECIST v1.1 u segwitu ta' ≥ 8 xhur mill-ewwel doża. L-identifikazzjoni tal-fużjonijiet tal-gene *NTRK* f'kampjuni tat-tumuri giet determinata prospettivament f'laboratorji lokali bl-użu ta' testijiet NGS, PCR jew FISH. It-tumuri kollha pożittivi għall-fużjoni tal-gene *NTRK* 1-3 minn ittestjar lokali FISH kienu jeħtieġu konferma tal-laboratorju ċentrali bl-użu ta' test NGS analitikament ivvalidat. Il-fużjonijiet *NTRK* ġew identifikati minn NGS f'96%, FISH f'2.5%, u PCR f'1.7% tal-pazjenti. Il-pazjenti kollha ġew ivvalutati għal leżjonijiet tas-CNS fil-linja bażi.

Fost il-51 pazjent li qatt ma hadu TKI fil-fażi I/II, l-età medjana kienet ta' 61 sena (medda: 25-84), 41% u 12% kellhom 65 sena jew aktar u 75 sena jew aktar rispettivament. Il-maġġoranza kienu nisa (53%); Asjatiċi (51%) jew Bojod (25%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (45%) jew 1 (55%). Fil-linja bażi, 96% tal-pazjenti kellhom mard metastatiku u 20% tal-pazjenti kellhom metastasi tas-CNS minn BICR.

It-tumuri l-aktar komuni kienu NSCLC 53%, kanċer tat-tirojde 12%, kanċer tal-glandola salivarja 10%, u sarkoma tat-tessut artab 6%.

Fost id-69 pazjent ittrattati minn qabel b'TKI fil-fażi I/ II, 17% tal-pazjenti kienu rċewew 2 terapiji tat-TKI minn qabel, 52% tal-pazjenti kienu rċewew larotrectinib u 46% entrectinib, l-età medjana kienet ta' 56 sena (medda: 18-81), 36% u 7% kellhom 65 sena jew aktar u 75 sena jew aktar rispettivament. Il-pazjenti kienu nisa (48%); Asjatiċi (30%) jew Bojod (58%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (39%) u 1 (61%). Fil-linja bażi, 91% tal-pazjenti kellhom mard metastatiku u 23% tal-pazjenti kellhom metastasi tas-CNS minn BICR. It-tumuri l-aktar komuni kienu NSCLC 25%, kanċer tal-glandola salivarja 17%, sarkoma tat-tessut artab 15%, u kanċer tat-tirojde 10%.

ORR u DOR ġew ivvalutati minn BICR u skont RECIST v1.1. Ir-rispons intrakranjali skont RECIST v1.1 modifikati ġie vvalutat minn BICR. Valutazzjonijiet tat-tumur b'immaġni twettqu mill-inqas kull 8 ġimgħat. Il-popolazzjonijiet tal-effikaċja primarja kienu jinkludu 51 pazjent li qatt ma' hadu inibitur tat-TKI u 69 pazjent li kienu rċewew inibitur tat-TKI minn qabel wiehed (1). Ir-riżultati tal-effikaċja b'segwitu minimu ta' 8 xhur huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 6.

Tabella 6: Effikaċja globali minn BICR f'adulti b'tumuri pożittivi għall-fużjoni tal-gene *NTRK*

Parametri tal-effikaċja	Pazjenti li qatt ma hadu tKI (n = 51)	Pazjenti ttrattati minn qabel b'TKI (n = 69)
Rata ta' Rispons Globali Kkonfermata, % (CI ta' 95%)	59 (44, 72)	48 (36, 60)
Rispons Shiħ N (%)	8 (16)	2 (3)
Rispons Parzjali N (%)	22 (43)	31 (45)
It-Tul ta' Żmien Medjan tar-Rispons f'Xhur (CI ta' 95%)	NE (NE, NE)	9.8 (7.36, 12.98)
Medda (xhur)	0.0+, 43.9+	1.8, 26.5+
% rispons durabbli ta' 6 xhur (CI ta' 95%)	92.9 (83.3, 100.0)	72.7 (57.5, 87.9)
% rispons durabbli ta' 9 xhur (CI ta' 95%)	89.1 (77.5, 100.0)	62.8 (46.0, 79.6)
% rispons durabbli ta' 12-il xahar (CI ta' 95%)	89.1 (77.5, 100.0)	41.6 (23.8, 59.3)

CI ta' 95% huma bbażati fuq il-metodoloġija ta' Kaplan-Meier bl-użu tal-istima tal-varjanza Greenwood

Il-punti ta' riferiment DOR huma skont stimi ta' K-M.

Is-segwitu minimu kien ta' 8 xhur

+tfisser rispons li għadu għaddej

NE: Mhux Stmat

Iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' 1.8 (medda 1.6, 7.3) xhur għal pazjenti li qatt ma kienet TKI u 1.9 (medda 1.7, 3.7) xhur għal pazjenti ttrattati minn qabel b'TKI.

Fi 30 pazjent ittrattat minn qabel b'*NTRK* TKI b'mutazzjoni tan-naħa ta' quddiem tas-solvent fil-linja bażi, l-ORR kienet ta' 53% (CI ta' 95%: 34.3, 71.7).

L-ORR u d-DOR skont it-tip ta' tumur f'pazjenti aduti b'tumuri solidi pożittivi għall-fużjoni tal-gene *NTRK* huma ppreżentati fit-Tabella 7 hawn taħt.

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja f'tumuri solidi pożittivi għall-fużjoni tal-gene *NTRK* li qatt ma ġew ittrattati b'TKI

Tip ta' tumur	Pazjenti (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	CI ta' 95%	Medda (xhur)
NSCLC	27	17 (63.0)	42.4, 80.6	0.0+, 31.3+
Kanċer tat-Tirojde	6	6 (100.0)	54.1, 100.0	4.7, 43.9+
Kanċer tal-Glandola Salivarja	5	4 (80.0)	28.4, 99.5	12.9+, 31.4+
Sarkoma, Tessut artab	3	1 (33.3)	0.8, 90.6	14.7+
Oħrajn*	3	SD, SD, SD	NA	NA
Kanċer kolorettali	2	CR, SD	NA	7.5+
Kanċer tas-Sider	2	PD, PD	NA	NA
Glijoblastoma	1	SD	NA	NA
Kolangjokarċinoma	1	PD	NA	NA
Tumur tal-Għant tan-Nervituri Periferali	1	PR	NA	23.0+

* Jinkludu kanċer tal-esofagu, kanċer tal-prostata u kanċer tar-ras u tal-għonq

PD: marda progressiva; PR: rispons parzjali; SD: marda stabbli; NA: mhux applikabbli

+tfisser rispons li għadu għaddej

Tabella 8: Riżultati tal-effikaċja f'tumuri solidi pożittivi għall-fużjoni tal-gene *NTRK* ittrattati minn qabel b'TKI

Tip ta' tumur	Pazjenti (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	CI ta' 95%	Medda (xhur)
NSCLC	17	9 (52.9)	27.8, 77.0	1.9, 23.0+
Kanċer tal-Glandola Salivarja	12	9 (75.0)	42.8, 94.5	3.7, 26.5+
Sarkoma, Tessut artab	10	1 (10.0)	0.3, 44.5	5.6
Kanċer tat-Tirojde	7	2 (28.6)	3.7, 71.0	2.0, 9.6
Oħrajn*	5	2 (40.0)	5.3, 85.3	11.0+, 14.8+
Kanċer kolorettali	4	2 (50.0)	6.8, 93.2	9.2, 17.5
Glijoblastoma	3	1 (33.3)	0.8, 90.6	23.5
Tumur Newroendokrinali	3	3 (100.0)	29.2, 100.0	5.5, 9.1
Kanċer tal-Frixa	3	PD, PD, SD	NA	NA
Kolangjokarċinoma	2	PR, PD	NA	1.8
Tumur tal-Għant tan-Nervituri Periferali	2	PR, PR	NA	5.5, 11.1
Kanċer tas-Sider	1	PR	NA	15.6+

* Jinkludu kanċer tal-marrara, kanċer ċervikali, tumur stromali gastrointestinali, kanċer mukoepteridmojdi u kanċer primarju mhux magħruf

PD: marda progressiva; PR: rispons parzjali; SD: marda stabbli; NA: mhux applikabbli

+tfisser rispons li għadu għaddej

Minhabba r-rarità ta' kanċers pożittivi għall-fużjoni tal-gene *NTRK*, ġew studjati pazjenti b'tipi ta' tumuri multipli b'għadd limitat ta' pazjenti f'xi tipi ta' tumuri, u dan ikkawża incertezza fl-istima tal-

ORR għal kull tip ta' tumor. L-ORR fil-popolazzjoni totali tista' ma tirriflettix ir-rispons mistenni f'tip ta' tumor speċifiku.

AUGTYRO għe evalwat f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri lokalment avanzati jew metastatiċi li kellhom alterazzjoni fl-*NTRK* fl-istudju CARE ta' fażi I/II, open-label, bi grupp wiehed, multiċentriku u b'diversi koorti. L-effikaċja għet evalwata f'pazjenti li rċevew AUGTYRO mill-ħalq jew bħala 160 mg darba kuljum, jew bħala 160 mg darba kuljum għal 14-il jum segwit minn 160 mg darbtejn kuljum jew doża ekwivalenti tal-adulti, sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Kien meħtieġ li l-pazjenti jkollom punteġġ Lansky (< 16 -il sena) jew Karnofsky (≥ 16 -il sena) ta' mill-inqas 50, u marda li titkejjel skont RECIST v1.1 jew il-Kriterji tal-Valutazzjoni tar-Rispons fin-Newro-Onkoloġija (RANO, *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*). Kien meħtieġ li l-pazjenti b'tumor primarju tas-CNS jew metastasi tas-CNS ikunu newroloġikament stabbli u fuq doża stabbli jew li qiegħda tonqos ta' steroidi għal mill-inqas 14-il jum qabel ir-registrazzjoni.

L-identifikazzjoni tal-fużjonijiet tal-ġene *NTRK1-3* f'kampjuni tat-tumuri għet determinata prospettivament f'laboratorji lokali bl-użu ta' testijiet NGS, PCR jew FISH. It-tumuri kollha pożittivi għall-fużjoni tal-ġene *NTRK* minn ittestjar lokali FISH jeħtieġu konferma retrospettiva tal-laboratorju ċentrali bl-użu ta' test NGS analitikament ivvalidat.

Il-punti tat-tmiem tal-effikaċja primarja kienu ORR minn BICR skont RECIST v1.1 jew RANO u l-punti tat-tmiem tal-effikaċja sekondarja kienu DOR u PFS minn BICR skont RECIST v1.1 jew RANO u OS. Valutazzjonijiet tat-tumor b'immaġni twettqu mill-inqas kull 8 ġimgħat.

Tlettax-il pazjent pedjatriku pożittivi għal *NTRK* (medda tal-età: sena sa 15-il sena; 5 kelhom 12-17-il sena), kellhom marda li titkejjel fil-linja bażi skont BICR u mill-inqas skan wara l-linja bażi wiehed għe evalwat fl-istudju CARE. Minn dawn, 5 pazjenti qatt ma' ħadu *NTRK* TKI (3 tumuri tas-CNS u 2 tumuri solidi) u 8 pazjenti kienu rċevew terapija *NTRK* TKI minn qabel (3 tumuri tas-CNS u 5 tumuri solidi).

Mill-5 pazjenti li qatt ma' ħadu TKI, ġew osservati rispons shih wiehed u 2 risponsi parzjali. Fost it-8 pazjenti ttrattati minn qabel b'TKI, kien hemm 2 risponsi parzjali.

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali għe awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'AUGTYRO f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' tumuri solidi lokalment avanzati jew metastatiċi pożittivi għall-fużjoni tal-ġene *NTRK* (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi (PK, *pharmacokinetic*) għal repotrectinib ġew ikkaratterizzati f'pazjenti b'tumuri solidi pożittivi għall-fużjoni tal-ġene *NTRK*, b'NSCLC pożittiv għal *ROS1* u f'individwi f'saħħithom. Iż-żidiet fil-konċentrazzjoni massima (C_{max}) u l-erja taħt il-kurva maż-żmien sal-infinità (AUC_{0-inf}) ta' repotrectinib kienu bejn wiehed u iehor proporzjonali għad-doża (iżda anqas minn lineari) b'inklinazzjonijiet stmati ta' 0.78 u 0.70, rispettivament fuq il-medda ta' doża waħda ta' 40 mg sa 240 mg. Il-PK fi stat fissa kienet dipendenti fuq il-hin minhabba awtoinduzzjoni ta' CYP3A4. Il-konċentrazzjoni medja (C_{avg}) fi stat fissa ta' reġimen tad-dożaġġ ta' 160 mg darbtejn kuljum hija simili għal C_{avg} wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 160 mg.

Il-medja ġeometrika (CV%) tas- C_{max} fi stat fiss stmata ta' repotrectinib hija 572 ng/mL (38.3%), is- C_{min} hija 158 ng/mL (57.7%), u s- C_{avg} (l-AUC_{0-12 h} diviża bl-intervall tad-dożaġġ) hija 347 ng/mL (42.3%) għal 160 mg darbtejn kuljum

Assorbiment

Wara l-ġħoti mill-ħalq ta' doži waħdanin dejjem jiżdiedu ta' repotrectinib li varjaw minn 40 mg għal 240 mg, repotrectinib wera assorbiment rapidu u s- C_{max} seħħet bejn wieħed u ieħor 2-3 sigħat wara d-doża taħt kundizzjonijiet sajmin. Il-medja ġeometrika (CV%) tal-bijodisponibbiltà assoluta ta' repotrectinib hija 45.7% (19.6%).

Ikla b'kontenut għoli ta' xaħam u kaloriji (916 il-kalorija, 56% ta' xaħam) żiedet l-AUC_{0-inf} ta' repotrectinib b'56% u s- C_{max} b'149% wara doża waħda ta' 160 mg mill-ħalq (mogħtija bħala kapsuli ta' 40 mg). Fi studju ieħor, ikla b'kontenut għoli ta' xaħam u kaloriji żiedet l-AUC_{0-inf} b'42% u s- C_{max} b'110% wara doża waħda ta' 160 mg mill-ħalq (mogħtija bħala kapsuli ta' 160 mg). Żidiet simili (AUC_{0-inf} b'36% u C_{max} b'124%) ġew ossservati b'ikla b'kontenut baxx ta' xaħam u kaloriji.

L-oġħla konċentrazzjoni ta' repotrectinib seħħet bejn wieħed u ieħor 4 sa 6 sigħat wara doża waħda mill-ħalq ta' 40 mg sa 160 mg taħt kundizzjonijiet mitmuġħa (ikla b'kontenut għoli ta' xaħam).

Distribuzzjoni

L-irbit ta' repotrectinib mal-proteina tal-plażma umana kien ta' 95.4% *in vitro*. Il-proporzjon tad-demmi għall-plażma kien ta' 0.56 *in vitro*. Il-medja ġeometrika (CV%) tal-volum apparenti tad-distribuzzjoni (V_z/F) kienet ta' 432 L (55.9%) f'pazjenti bil-kanċer wara doża waħda ta' 160 mg mill-ħalq ta' repotrectinib.

Bijotrasformazzjoni

Repotrectinib jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4 biex jiffurma metaboliti idrossilati wara glukuronidazzjoni sekondarja. L-ebda metabolit ma qabeż 10% tar-radjuattività totali relatata mal-medicina li tkun qed tiċċirkola.

jn

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' repotrectinib hija dipendenti fuq il-ħin minħabba awtoinduzzjoni ta' CYP3A4.

Il-medja ġeometrika (CV%) tat-tneħħija orali apparenti (CL/F) kienet ta' 15.9 L/h (45.5%) f'pazjenti bil-kanċer wara doża waħda ta' 160 mg mill-ħalq ta' repotrectinib. Abbażi tal-analizi tal-PK tal-popolazzjoni (popPK), il-half-life ($t_{1/2}$) terminali medja tad-doża waħda (SD, *single dose*) kienet stmata li hija 68.6 (29.6) sigħat, u $t-t_{1/2}$ terminali fi stat fiss kienet stmata li hija 44.5 (20.8) siegħa f'pazjenti bil-kanċer.

Wara doża waħda ta' 160 mg mill-ħalq ta' [¹⁴C] repotrectinib, 4.84% (0.56% bħala mhux mibdula) tar-radjuattività giet irkuprata fl-awrina u 88.8% (50.6% bħala mhux mibdula) fl-ippurġar.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Fl-analizi popPK, indeboliment ħafif (eGFR-CKD-EPI 60 to 90 mL/min, n = 139) jew moderat (eGFR-CKD-EPI 30 sa 60 mL/min, n = 27) tal-kliewi ma influwenzax it-tneħħija ta' repotrectinib. Repotrectinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR-CKD-EPI < 30 mL/min).

Indeboliment tal-fwied

Fl-analizi popPK, indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali > 1.0 sa 1.5 darbiet l-ULN jew AST > ULN, n = 59) ma influwenzax it-tnehhija ta' repotrectinib. Il-farmakokinetika ta' repotrectinib ma gietx determinata f'patients b'indeboliment moderat (bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet l-ULN) jew sever (bilirubina totali > 3 darbiet ULN) tal-fwied.

Effetti ta' età, piż tal-ġisem, razza u sess

Fl-analizi popPK, ma giet identifikata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' repotrectinib abbażi tas-sess, l-età (18-il sena sa 93 sena), il-piż tal-ġisem (39.5 kg sa 169 kg), jew ir-razza (Asjatiċi u Bojod) fl-adulti.

Popolazzjoni pedjatrika

Data dwar il-PK kienet disponibbli minn pazjenti pedjatriċi ta' 12-il sena u aktar (n = 13, età 13 sa 15-il sena, piż tal-ġisem 46.4 sa 76.7 kg). Abbażi tas-simulazzjonijiet popPK, l-adolesxenti ta' 12-il sena u aktar kellhom esponiment sistemiku simili għal dak tal-adulti meta ngħataw id-doża adulta ta' 160 mg darba kuljum għal 14-il jum, segwita minn 160 mg darbtejn kuljum.

Studji in vitro

Enżimi CYP: Repotrectinib jinduċi CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 u jinibixxi CYP3A4/5 (l-apparat GI), CYP2C8 u CYP2C9.

Mogħdijiet Metaboliċi Oħra: Repotrectinib jinibixxi UGT1A1.

Sistemi Trasportaturi: Repotrectinib jinibixxi P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 u MATE2-K. Repotrectinib huwa substrat għal P-gp u substrat potenzjali għal MATE2-K u BCRP.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinoġenicità

Ma twettqux studji ta' karċinoġenicità b'repotrectinib.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Repotrectinib ma kienx mutaġeniku *in vitro* fl-assaġġ tal-mutazzjoni batterika bil-maqlub (Ames).

Repotrectinib ikkawża formazzjonijiet ta' mikronuklei permezz ta' mekkanizmu aneugēniku f'ċelloli limfoblastojdi umani TK6 *in vitro*, u fil-mudullun ta' firien b'doži *in vivo* > 100 mg/kg tad-doża nominali. L-esponiment ta' annimali fil-livell tal-ebda effett osservat (NOEL, *no observed effect level*) għal aneugēnicità kien ta' madwar 3.4 darbiet oghla mill-esponiment tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata (ibbażata fuq l-AUC).

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fi studju preliminari tal-iżvilupp tal-embriju u l-fetu fil-firien, effetti teratoġeniċi u embrijo-fetali (malformazzjoni esterna fetali tas-saqajn ta' wara b'rotazzjoni hażina u tnaqqis fil-piż tal-fetu) u effetti fuq l-omm (formazzjoni ta' qoxra u brix fil-ġilda fir-regġuni ċervikali u toraċiċi u żieda fil-piż tal-ġisem) ġew osservati f'firien tqal f'esponimenti li kienu anqas mid-doppju tal-esponiment tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata.

Ma twettqux studji apposta dwar il-fertilità b'repotrectinib. Ma kien osservat l-ebda effett fuq l-organi tar-riproduzzjoni tal-irġiel u tan-nisa fi studji ġenerali tat-tossikoloġija mwettqa fuq il-firien u x-xadini fi kwalunkwe livell tad-doża ttestjat, li kien ekwivalenti għal esponimenti fil-firien ta' mhux aktar mid-doppju u minn 2.6 darbiet aktar fl-irġiel u n-nisa, rispettivament, u esponimenti fix-xadini li kienu taħt l-esponiment tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata.

Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti

Wara l-ghoti mill-halq ta' doži ripetuti ta' repotrectinib darba kuljum għal mhux aktar minn 3 xhur, it-tossiċitajiet ewlenin osservati fil-firien fil-livelli tal-esponiment < 3 darbiet l-esponiment tal-bniedem kienu qxur fil-gilda/ulċerazzjonijiet, effetti fuq is-CNS (jigifieri atassja, roghda), tnaqqis fil-parametri tal-RBC, u ipoċellularità tal-mudullun.

It-tossiċitajiet ewlenin osservati fix-xadini fil-marġni tal-esponiment taħt l-esponiment kliniku kienu emesi, ippurgar immerraq, infjammazzjoni minima subakuta/kronika u/jew iperplasja tal-glandola tal-mukoża minima għal hafifa fl-intestini l-kbar, u tnaqqis fil-parametri tal-RBC. L-ulċerazzjonijiet fil-gilda kienu meqjusa sekondarji għall-inibizzjoni tal-*NTRK* u rriżultaw f' telf ta' sensazzjoni u ħsara fiżika.

Studji ta' tossiċità fuq firien żgħar

Globalment, il-firien żgħar ngħataw doża u ġew evalwati sa 58 jum (li bdew mill-jum wara t-twelid [PND, *postnatal day*] 12 sa PND 70) fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti. Giet osservata mortalità relatata mas-CNS f'PND 13 sa PND 15 (bejn wiehded u iehor ekwivalenti għal far żgħir) f'livelli ta' esponiment ≥ 1.5 darbiet l-esponiment ta' bniedem adolexxenti. Gie osservat tnaqqis fl-effetti fuq it-tkabir (tnaqqis fil-piż tal-ġisem, il-konsum tal-ikel u t-tul tal-femur) f'livelli ta' esponiment ≥ 0.1 darbiet l-esponiment ta' bniedem adolexxenti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose
Sodium lauryl sulphate
Croscarmellose sodium
Silica colloidal anhydrous
Magnesium stearate (għal kapsula iebsa ta' 160 mg biss)

Qoxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Brilliant blue (E133 - għal kapsula iebsa ta' 160 mg biss)

Linka tal-istampar (kapsula iebsa ta' 40 mg)

Shellac (E904)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

Linka tal-istampar (kapsula iebsa ta' 160 mg)

Shellac (E904)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kondizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

AUGTYRO 40 mg kapsuli ibsin

Fliexken tal-polietilen ta' densità għolja (HDPE, *high-density polyethylene*) b'tappijiet tal-polipropilen (PP, polypropylene) b'kamin shiħ li ma jinfetaħx mit-tfal (CRCT, *child-resistant continuous thread*) f'żewġ biċċiet.

Kull flixxun fih 60 kapsula iebsa ppakjati f'kaxxa tal-kartun.

Kull flixxun fih 120 kapsula iebsa ppakjati f'kaxxa tal-kartun.

Kull kartuna fiha flixxun wiehed.

AUGTYRO 160 mg kapsuli ibsin

Folja trasparenti ta' PVC/poliklorotrifluworoetilen b'għatu tal-fojl tal-aluminju li timbotta b'subgħajk.

Pakketti ta' 20 jew 60 kapsula iebsa b'10 kapsuli ibsin fil-kards tal-folji.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AUGTYRO 40 mg kapsuli ibsin

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

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

AUGTYRO 160 mg kapsuli ibsin

EU/1/24/1883/003 (20 kapsula)

EU/1/24/1883/004 (60 kapsula)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAL-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tkompli tiġi kkonfermata l-effikaċja indipendenti mill-istoloġija, l-effikaċja minkejja mutazzjonijiet ta' rezistenza, u r-risponsi IC ta' repotrectinib fl-adulti, il-MAH għandu jippreżenta s-CSR finali tal-prova li għadha għaddejja tal-fażi 1/2 TRIDENT-1 (il-koorti kollha).	Q1 2029
Sabiex ikompli jiġu investigati l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi li jesprimu fużjoni tal-gene <i>NTRK</i> , l-MAH għandu jippreżenta r-risultati tal-analiżi finali tas-sigurtà u l-effikaċja tal-Istudju li għadu għaddej tal-Fażi 1/2, Open-label dwar is-Sigurtà, it-Tollerabbiltà, il-Farmakokinetika u l-Attività Kontra t-Tumuri ta' repotrectinib f'Individwi Pedjatriċi u Żgħażaġh b'Tumuri Malinni Avvanzati jew Metastatiċi b'Alterazzjonijiet f' <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , jew <i>NTRK1-3</i> (CARE).	Q4 2030

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AUGTYRO 40 mg kapsuli ibsin
repotrectinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 40 mg ta' repotrectinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

120 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

AUGTYRO 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AUGTYRO 40 mg kapsuli ibsin
repotrectinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 40 mg ta' repotrectinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsula iebsa

60 kapsula iebsa
120 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AUGTYRO 160 mg kapsuli ibsin
repotrectinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 160 mg ta' repotrectinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsula iebsa

20 kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

AUGTYRO 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

AUGTYRO 160 mg kapsuli
repotrectinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

AUGTYRO 40 mg kapsuli ibsin AUGTYRO 160 mg kapsuli ibsin repotrectinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum AUGTYRO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu AUGTYRO
3. Kif għandek tiehu AUGTYRO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen AUGTYRO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum AUGTYRO u għalxiex jintuża

X'inhum AUGTYRO

AUGTYRO huwa mediċina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva repotrectinib.

Għalxiex jintuża AUGTYRO

AUGTYRO jintuża biex jittratta jew:

- adulti b'tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjah "kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) li jiġi kkawżat minn bidla fil-gene *ROS1* jew,
- adulti u tfal minn 12-il sena 'l fuq b'tumuri solidi (kanċer) f'diversi partijiet tal-ġisem li jkun ikkawżat minn bidla fil-gene *NTRK*.

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar pożittiv għal *ROS1*

AUGTYRO jintuża meta:

- test ikun wera li ċ-ċelloli tal-kanċer tiegħek għandhom bidla f'gene msejjah "*ROS1*" (ara "Kif jaħdem AUGTYRO" hawn taħt), u
- il-kanċer tiegħek huwa avvanzat – pereżempju, ikun infirex lejn partijiet oħra ta' ġismek (metastatiku).

Kanċer ta' tumuri solidi pożittiv għall-fużjoni tal-gene *NTRK*

AUGTYRO jintuża meta:

- test ikun wera li ċ-ċelloli tal-kanċer tiegħek għandhom bidla f'gene msejjah "*NTRK*" u l-kanċer ikun infirex fl-organu affettwat jew lejn organi oħra ta' ġismek, jew jekk il-kirurgija biex

- jitneħħa l-kanċer x'aktarx li tirriżulta f'kumplikazzjonijiet serji (ara "Kif jaħdem AUGTYRO" hawn taht), u
- tkun irċevejt trattament minn qabel b'mediċini msejha inibituri ta' *NTRK*, jew
- ma tkunx irċevejt trattament b'mediċini msejha inibituri ta' *NTRK* u trattamenti oħra mhumiex xierqa għalik.

Kif jaħdem AUGTYRO

AUGTYRO jaħdem billi jimblokka l-azzjoni ta' proteini li ma jaħdmux sew bħala riżultat ta' tibdil fil-ġeni *NTRK* jew *ROS1* li jagħmlu dawn il-proteini. Dawn il-proteini anormali jistgħu jwasslu biex iċ-ċelloli tal-kanċer jikbru bla kontroll. Billi jimblokka l-proteini anormali, AUGTYRO jista' jnaqqas jew iwaqqaf it-tkabbir taċ-ċelloli tal-kanċer u jista' jgħin biex iċċekken id-daqs tal-kanċer tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu AUGTYRO

Tiħux AUGTYRO

- jekk inti allergiku għal repotrectinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tieħu AUGTYRO.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu AUGTYRO jekk

- dan l-aħħar kellek sturdament, telf tal-memorja, konfużjoni, alluċinazzjonijiet, tibdil fl-istat mentali, telf ta' koordinazzjoni fil-muskoli, jew mixi mhux koordinat jew mhux stabbli.
- xi darba kellek problemi oħra tal-pulmun. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi sintomi ġodda jew li jmorru għall-aġar inkluż qtugħ ta' nifs, jew sogħla, jew deni.
- għandek storja ta' għadam miksuri, jew kundizzjoni li tista' żżid ir-riskju tiegħek li tikser l-għadam.
- jekk għandek problemi fil-fwied.

Mediċini oħra u AUGTYRO

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini minn dawn li ġejjin għal:

- Sindrome tad-Defiċjenza Immuni Miksuba (AIDS, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*)/infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV, *human immunodeficiency virus*) – bħal ritonavir, saquinavir, efavirenz
- infezzjonijiet fungali (antifungali) – bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole
- twaqqif ta' aċċessjonijiet jew attakki ta' epilessija (antiepilettiċi) – bħal carbamazepine jew phenytoin
- tuberkułożi – bħal rifampicin
- dipressjoni – bħal bupropion, fluvoxamine, jew mediċina magħmula mill-ħxejjex – St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)
- kanċers – bħal apalutamide, everolimus
- trażżin tas-sistema immunitarja ta' ġismek, jew l-evitar li ġismek jirrifjuta trapjant tal-organi – bħal sirolimus, tacrolimus, cyclosporin, sulfasalazine
- ġogi infjammati jew mard awtoimmunitarju tal-ġogi (artrite rewmatika) – methotrexate
- uġiġħ qawwi – bħal alfentanil, fentanyl
- pressjoni għolja tad-demmi – bħal verapamil, nifedipine, felodipine, valsartan
- tnaqqis tal-kolesterol fid-demmi – bħal lovastatin, simvastatin, rosuvastatin
- tnaqqis tal-livelli taz-zokkor fid-demmi – bħal repaglinide, tolbutamide, metformin
- rifluss gastriku (ħruq fl-istonku) – bħal cisapride, omeprazole
- evitar tal-formazzjoni ta' emboli tad-demmi – bħal warfarin, dabigatran etexilate

- problemi tal-qalb – bħal digoxin, edoxaban
- allergiji – bħal fexofenadine
- kontroll tat-twelid – jekk qed tuża kontraċettivi orali ormonali, trid tuża wkoll metodu ta' kontraċezzjoni permezz ta' barriera (ara Tqala u treddigh).

AUGTYRO ma' ikel u xorb

Tixrobx meraq tal-grapefruit u tikel il-grapefruit jew il-laring ta' Sevilja waqt it-trattament tiegħek b'AUGTYRO. Dan jista' jżid l-ammont tal-medicina fid-demm tiegħek għal livell li jagħmillek il-ħsara.

Tqala u treddigh

In-nisa u l-kontraċezzjoni

Għandek tevita li toħroġ tqila waqt li qed tiehu din il-medicina minħabba li tista' tagħmel ħsara lit-tarbija. Jekk inti tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċettiv effettiv ħafna waqt it-trattament u għal mill-inqas xahrejn wara li twaqqaf it-trattament.

Mhux magħruf jekk AUGTYRO jistax inaqqas l-effett ta' medicini għall-kontroll tat-twelid (pilloli jew kontraċettivi ormonali impjantati). Jekk tuża kontroll tat-twelid bl-ormoni, inti għandek tuża metodu mhux ormonali affidabbli addizzjonali ta' kontroll tat-twelid bħal metodu ta' barriera (eż. kondom) sabiex inti ma toħroġx tqila waqt li tkun qed tiehu AUGTYRO u għal xahrejn wara li twaqqaf it-trattament.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar metodi ta' kontraċezzjoni għalik u għas-sieheb tiegħek.

L-irġiel u l-kontraċezzjoni

Is-sieħba femminili tiegħek għandha tevita li toħroġ tqila waqt li qed tiehu din il-medicina minħabba li tista' tagħmel ħsara lit-tarbija. Jekk is-sieħba femminili tiegħek tista' toħroġ tqila, inti għandek tuża kondoms waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara li twaqqaf it-trattament.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar metodi ta' kontraċezzjoni għalik u għas-sieħba tiegħek.

Tqala

- Tihux AUGTYRO jekk inti tqila. Dan għaliex jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek jagħmillek l-arrangamenti għal test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament b'AUGTYRO.
- Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu l-medicina jew waqt ix-xahrejn wara li tiehu l-aħħar doża tiegħek, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Treddigh

M'għandekx tredda' waqt li qed tiehu din il-medicina. Dan għaliex mhux magħruf jekk AUGTYRO jistax jgħaddi fil-halib tas-sider tal-bniedem u għalhekk jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

AUGTYRO jista' jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq jew thaddem magni. AUGTYRO jista' jwassal biex:

- thossok sturdut
- ikollok nuqqas ta' bilanċ jew koordinazzjoni
- ihossok ħazin (tintilef minn sensik)
- thossok għajjen
- ikollok tibdil fl-istat mentali tiegħek, thossok konfuż jew tara affarijiet li mhumix hemm (allucinazzjonijiet)
- ikollok vista mċajpra

Jekk dan isehh, m'għandekx issuq, tuża rota, jew tuża magni tqal sakemm jgħaddu s-sintomi tiegħek. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar jekk tistax issuq, tuża rota jew thaddem magni.

AUGTYRO fih sodium

AUGTYRO fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu AUGTYRO

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rakkomandata hija 160 mg darba kuljum għall-ewwel 14-il jum, segwita minn 160 mg darbtejn kuljum sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod iehor.

Skont kif tirrispondi għat-trattament, it-tabib tiegħek jista' jissuggerixxi doża aktar baxxa, jew anke jwaqqaf it-trattament għal ftit taż-żmien. Għal doži aktar baxxi, jista' jkollok bżonn tiehu doża ta' 120 mg (tliet kapsuli ta' 40 mg) jew doża ta' 80 mg (żewġ kapsuli ta' 40 mg).

Dejjem għandek tiehu din il-medicina eżatt kif deskritt f'dan il-fuljett jew skont il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kif għandek tiehu AUGTYRO

Hu AUGTYRO mill-ħalq – mal-ikel jew mingħajru. Ibla' kull kapsula shiha. Tiftaħx, tgħaffiġx, tomgħodx jew thollx il-kontenut tal-kapsuli.

Jekk tiehu AUGTYRO aktar milli suppost

Jekk tiehu AUGTYRO aktar milli suppost, kellem tabib jew mur l-isptar immedjatament. Hu miegħek il-pakkett tal-medicini u dan il-fuljett.

Jekk tinsa tiehu AUGTYRO

Jekk tinsa tiehu doża jew tirremetti wara li tiehu doża, hu d-doża li jmiss kif ordnat. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu AUGTYRO

Tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tiehu AUGTYRO kuljum għal kemm qallek it-tabib tiegħek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin wara li tkun ħadt AUGTYRO:

- thossok sturdut jew konfuż, ikollok tibdil fil-burdata, allucinazzjonijiet (tara affarijiet li mhumiex hemm) jew problemi fil-memorja (disturbi konjittivi), jew titlef il-koordinazzjoni tal-muskoli, timxi b'mod mhux koordinat jew mhux stabbli (atassja)
- għandek qtugħ ta' nifs, sogħla, deni jew, disturbi li jikkawżaw ċikatriċi fil-pulmun
- tista' tinnota xi wġiġh fil-ġogi, uġiġh fl-għadam, deformitajiet jew tibdil fil-kapaċità tiegħek li tiċċaqlaq, billi dan jista' jkun sinjal ta' ksur

It-tabib tiegħek jista' jibaxxi d-doża tiegħek, iwaqqaf it-trattament tiegħek għal żmien qasir jew iwaqqaf it-trattament tiegħek għalkollox.

Effetti sekondarji oħra jinkludu

Adulti

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni tal-pulmun
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor tad-demm f'saħħithom li jgħorru l-ossigenu madwar il-ġisem (anemija)
- sturdament
- telf ta' koordinazzjoni tal-muskoli, tħossok mhux stabbli waqt il-mixi (ataxja)
- tibdil kbir fil-mod kif taħseb (disturbi konjittivi)
- sensazzjonijiet bħal tneħħim u tingiż (paresteżija)
- infjammazzjoni (nefha u ħmura) jew degenerazzjoni tan-nervituri periferali (dawk in-nervituri barra l-moħħ u s-sinsla) li jikkawżaw tneħħim, tingiż, ħruq (newropatija sensorjali periferali)
- disturbi fl-irqad
- uġiġħ ta' ras
- tibdil fit-togħma (disġewżja)
- tara leħhiet ta' dawl, vista mċajpra, sensittività għad-dawl, sensazzjoni ta' żlieġa (floaters) jew vista doppja (disturbi fil-vista)
- qtugħ ta' nifs
- sogħla
- tħoss il-bżonn li tirremetti (dardir)
- rimettar
- stitikezza
- dijarea
- dgħufija fil-muskoli
- uġiġħ fis-sieq u/jew fid-driegħ
- uġiġħ fil-ġogi (artralġja)
- uġiġħ fil-muskoli (mijalġja)
- uġiġħ fid-dahar
- deni
- tħossok għajjen (għeja)
- tnaqqis fl-aptit
- nefha tal-għekiesi, tas-saqajn u tal-idejn
- zieda fil-livell tal-enżima (creatine phosphokinase) fid-demm mill-muskolu
- zieda fil-piż
- zieda fl-ammonti tal-enżimi tal-fwied aspartate aminotransferase jew alanine aminotransferase

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- zieda fil-livell tal-enżima fid-demm (aċidu uriku) (iperuriċemija)
- infjammazzjoni u disturbi li jikkawżaw ċikatriċi fil-pulmun
- fluwidu madwar il-pulmun (effużjoni fil-plewra)
- uġiġħ addominali
- ksur tal-għadam
- zieda fl-ammont tal-enżimi tal-fwied gamma-glutamyltransferase jew alkaline phosphatase fid-demm tiegħek
- tnaqqis fl-għadd ta' tip ta' ċelloli bojod tad-demm imsejha limfoċiti
- tnaqqis fl-livell ta' ċelloli bojod tad-demm
- tnaqqis fl-għadd ta' tip ta' ċelloli bojod tad-demm imsejha newtrofili
- waqgħa

Pazjenti ta' 18-il sena jew iżghar

Effetti komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor tad-demmm f'saħħithom li jgħorru l-ossigenu madwar il-gisem (anemija)
- zieda fl-aptit
- livelli għoljin ta' potassju fid-demmm
- zieda fil-livell tal-enżima fid-demmm (aċidu uriku) (iperuriċemija)
- sturdament
- telf ta' koordinazzjoni tal-muskoli, tħossok mhux stabbli waqt il-mixi (atassja)
- tibdil kbir fil-mod kif taħseb (disturbi konjittivi)
- sensazzjonijiet bħal tneħħim u tingiż (paresteżija)
- disturbi fl-irqad
- uġiġħ ta' ras
- tibdil fit-togħma (disġewżja)
- tara leħħiet ta' dawl, vista mċajpra, sensitività għad-dawl, sensazzjoni ta' żlieġa (floaters) jew vista doppja, (disturbi fil-vista)
- qtugħ ta' nifs
- sogħla
- tħoss il-bżonn li tirremetti (dardir)
- rimettar
- stitikezza
- dijarea
- uġiġħ addominali
- ksur tal-għadam
- uġiġħ fil-gogi (artralġja)
- deni
- tħossok għajjen (għeja)
- zieda fil-livell tal-enżima (creatine phosphokinase) fid-demmm mill-muskolu
- zieda fil-piż
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demmm imsejha limfoċiti
- tnaqqis fl-għadd ta' tip ta' ċelloli bojod tad-demmm
- tnaqqis fl-għadd ta' tip ta' ċelloli bojod tad-demmm imsejha newtrofili
- zieda fl-ammonti tal-enżimi tal-fwied aspartate aminotransferase jew alkaline phosphatase fid-demmm tiegħek

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni tal-pulmun
- infjammazzjoni (nefha u ħmura) jew deġenerazzjoni tan-nervituri periferali (dawġ in-nervituri barra l-moħħ u s-sinsla) li jikkawżaw tneħħim, tingiż, ħruq (newropatija sensorjali periferali)
- fluwidu madwar il-pulmun (effużjoni fil-plewra)
- sensazzjonijiet bħal tneħħim u tingiż fuq ix-xufftejn, l-ilsien, jew il-ħalq kollu (paresteżija orali), uġiġħ fil-muskoli (mijalġja)
- dgħufija fil-muskoli
- waqgħa

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen AUGTYRO

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-flixkun jew il-folja wara JIS. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ta' kundizzjonijiet ta' hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih AUGTYRO

Is-sustanza attiva hi repotrectinib.

AUGTYRO 40 mg: kull kapsula fiha 40 mg ta' repotrectinib

AUGTYRO 160 mg: kull kapsula fiha 160 mg ta' repotrectinib

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- *Kontenut tal-kapsula:* Microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulphate, croscarmellose sodium, silica, colloidal anhydrous, u magnesium stearate (kapsuli ibsin ta' 160 mg biss) (ara sezzjoni 2).
- *Qoxra tal-kapsula:* Gelatin, titanium dioxide (E171), brilliant blue (E133 - kapsuli ibsin ta' 160 mg biss).
- Linka tal-istampar (kapsuli ibsin ta' 40 mg): Shellac (E904) u indigo carmine aluminium lake (E132)
- Linka tal-istampar (kapsuli ibsin ta' 160 mg): Shellac u titanium dioxide.

Kif jidher AUGTYRO u l-kontenut tal-pakkett

AUGTYRO 40 mg kapsuli ibsin (kapsuli) huma opaki bojod b'“REP 40 stampat bil-blu.

AUGTYRO 160 mg kapsuli ibsin (kapsuli) huma opaki blu b'“REP 160 stampat bl-abjad.

AUGTYRO 40 mg huwa pprovdut f'kartuna li fiha flixkun wiehed b'60 jew 120 kapsula iebsa.

AUGTYRO 160 mg huwa ppakkjat f'kards tal-folji li fihom 10 kapsuli ibsin. Kull pakkett fih 20 jew 60 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

Manifattur

Swords Laboratories Unlimited Company

T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations

External Manufacturing

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat ‘approvazzjoni kondizzjonali’. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.