

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

AUGTYRO 40 mg cápsulas
AUGTYRO 160 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AUGTYRO 40 mg cápsulas

Cada cápsula contém 40 mg de repotrectinib.

AUGTYRO 160 mg cápsulas

Cada cápsula contém 160 mg de repotrectinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

AUGTYRO 40 mg cápsulas

Tamanho 0 (21,7 mm de comprimento), cápsula de gelatina com corpo e tampa de cor branca opaca e “REP 40” impresso a tinta azul na tampa.

AUGTYRO 160 mg cápsulas

Tamanho 0 (21,7 mm de comprimento), cápsula de gelatina com corpo e tampa de cor azul opaca e “REP 160” impresso a tinta branca na tampa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

AUGTYRO em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) *ROS1* positivo avançado.

AUGTYRO em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos com tumores sólidos avançados que expressem uma fusão do gene *NTRK* e

- que tenham recebido um inibidor de *NTRK* prévio, ou
- que não tenham recebido um inibidor de *NTRK* prévio e as opções de tratamento não direcionadas para o *NTRK* tenham oferecido um benefício clínico limitado ou tenham sido esgotadas (ver secções 4.4 e 5.1)

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com AUGTYRO deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Teste ROS1

A seleção de doentes para o tratamento com repotrectinib, com base no estado *ROS1* positivo no CPNPC deve ser avaliada por um DIV com marcação CE com a finalidade prevista correspondente. Se o DIV com marcação CE não estiver disponível, deve ser utilizado um teste alternativo validado (ver secções 4.1 e 5.1).

Teste NTRK

A seleção de doentes para o tratamento com repotrectinib, com base no estado *NTRK* positivo em tumores sólidos deve ser avaliada por um DIV com marcação CE com a finalidade prevista correspondente. Se o DIV com marcação CE não estiver disponível, deve ser utilizado um teste alternativo validado (ver secções 4.1, 4.4 e 5.1).

Posologia

Cancro do pulmão de não pequenas células ROS1 positivo

A dose recomendada em adultos é de 160 mg de repotrectinib uma vez por dia durante 14 dias, seguida de 160 mg de repotrectinib duas vezes por dia até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Tumores sólidos positivos para a fusão do gene NTRK

A dose recomendada em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos é de 160 mg de repotrectinib uma vez por dia durante 14 dias, seguida de 160 mg de repotrectinib duas vezes por dia até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Dose em falta

Caso se tenha esquecido de uma dose ou se um doente vomitar em qualquer altura após a toma de uma dose, as doses subsequentes devem ser retomadas conforme prescrito. Não devem ser tomadas duas doses na mesma altura.

Modificações de dose em caso de reações adversas

As recomendações de redução de dose em caso de reações adversas são apresentadas na Tabela 1:

Tabela 1: Recomendações de redução de dose em caso de reações adversas

Dose prescrita	Redução de dose	
	Primeira ocorrência	Segunda ocorrência
160 mg uma vez por dia	120 mg uma vez por dia	80 mg uma vez por dia
160 mg duas vezes por dia	120 mg duas vezes por dia	80 mg duas vezes por dia

As recomendações de ajuste de dose em caso de reações adversas específicas são apresentadas na Tabela 2 (ver secções 4.4 e 4.8).

Tabela 2: Recomendações de ajuste de dose em caso de reações adversas específicas

Reações adversas	Gravidade*	Ajuste de dose
Efeitos no sistema nervoso central	Grau 2 intolerável	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda até que igual ou inferior a grau 1 ou ao basal. Retome com uma dose igual ou reduzida, conforme clinicamente adequado.
	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda até que igual ou inferior a grau 1 ou ao basal. Retome com uma dose reduzida.
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> Descontinue permanentemente.
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	Qualquer grau	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda em caso de suspeita de DPI/pneumonite. Descontinue permanentemente em caso de confirmação de DPI/pneumonite.
Outras reações adversas clinicamente relevantes	Grau 2 intolerável	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda até que igual ou inferior a grau 1 ou ao basal. Retome com uma dose igual ou reduzida se a resolução ocorrer no prazo de 4 semanas.
	Grau 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda até à resolução da reação adversa ou melhoria até à recuperação ou até ao grau 1 ou ao basal. Retome com uma dose igual ou reduzida se a resolução ocorrer no prazo de 4 semanas. Descontinue permanentemente em caso de não resolução da reação adversa no prazo de 4 semanas. Descontinue permanentemente em caso de acontecimentos recorrentes de grau 4.

*Classificada de acordo com a versão 4.0 dos critérios de terminologia comuns para as reações adversas do *National Cancer Institute* (NCI)

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes idosos (≥ 65 anos) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. AUGTYRO não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5$ vezes o LSN ou AST $>$ LSN). AUGTYRO não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total $> 1,5$ a 3 vezes o LSN) ou grave (bilirrubina total > 3 vezes o LSN), e AUGTYRO não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático moderado/grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de AUGTYRO em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos com CPNPC *ROS1* positivo não foram estabelecidas.

A segurança e a eficácia de AUGTYRO em doentes pediátricos com idade inferior a 12 anos com tumores sólidos *NTRK* positivos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

AUGTYRO deve ser administrado por via oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras à mesma hora todos os dias. As cápsulas não podem ser abertas, esmagadas, mastigadas e o conteúdo da cápsula não pode ser dissolvido.

AUGTYRO pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2), mas não deve ser tomado com toranja, sumo de toranja ou laranjas amargas (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Eficácia em todos os tipos de tumores

O benefício de AUGTYRO foi estabelecido em estudos de braço único que incluíram doentes adultos (N = 88) cujos tumores apresentavam fusões do gene *NTRK*. Foram demonstrados efeitos favoráveis de AUGTYRO com base na taxa de resposta global e na duração da resposta num número limitado de tipos de tumores. O efeito pode ser quantitativamente diferente dependendo do tipo de tumor, bem como das alterações genómicas concomitantes (ver secção 5.1).

Sistema nervoso central (SNC)

Foi notificado um amplo espetro de reações adversas do SNC em doentes que receberam AUGTYRO, incluindo tonturas, ataxia e alterações cognitivas (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser informados sobre estes riscos com AUGTYRO, uma vez que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se apresentarem reações adversas do SNC (ver secção 4.7). AUGTYRO deve ser suspenso e retomado com a mesma dose ou com uma dose reduzida após melhoria, ou descontinuado permanentemente com base na gravidade (ver secção 4.2).

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite

Os doentes devem ser aconselhados a notificarem os sintomas de DPI/pneumonite, que podem incluir falta de ar, tosse, pieira, dor ou aperto torácico e hemoptise. Os doentes devem ser monitorizados para detetar novos sintomas ou um agravamento dos sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite. AUGTYRO deve ser suspenso em doentes com suspeita de DPI/pneumonite e descontinuado permanentemente em caso de confirmação da DPI/pneumonite (ver secção 4.2).

Fraturas esqueléticas

Foram notificadas fraturas esqueléticas em doentes adultos e pediátricos tratados com AUGTYRO em estudos clínicos. Em doentes adultos e pediátricos, algumas fraturas ocorreram na sequência de uma queda ou de outro traumatismo na zona afetada. Em alguns doentes, foram notificadas anomalias radiológicas possivelmente indicativas de envolvimento tumoral. Em doentes adultos e pediátricos, a maioria das fraturas foram fraturas das extremidades inferiores (por exemplo, perónio, tíbia ou pé). Os doentes com sinais ou sintomas (por exemplo, dor, alterações na mobilidade, deformidade) de fraturas devem ser prontamente avaliados.

Hepatotoxicidade

Foi notificada hepatotoxicidade induzida por fármacos em doentes tratados com AUGTYRO (ver secção 4.8). As provas da função hepática, incluindo ALT, AST e bilirrubina, devem ser monitorizados conforme indicado clinicamente.

Compromisso hepático

AUGTYRO não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. AUGTYRO não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave devido ao risco potencial de sobre-exposição e ao aumento do risco de reações adversas (ver secções 4.2 e 5.2).

Contraceção em doentes do sexo masculino e do sexo feminino

AUGTYRO pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3).

As mulheres com potencial para engravidar devem efetuar um teste de gravidez supervisionado por um médico antes de iniciarem a terapia com AUGTYRO. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com AUGTYRO e durante 2 meses após a última dose.

AUGTYRO pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica, incluindo os contraceptivos orais (ver secções 4.5 e 4.6).

Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar têm de usar preservativos durante o tratamento com AUGTYRO e durante 4 meses após a dose final (ver secções 4.6 e 5.3).

População pediátrica

Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo sobre a utilização de AUGTYRO em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos.

Interações medicamentosas

A coadministração de AUGTYRO com um inibidor forte ou moderado de CYP3A/gp-P aumenta as concentrações plasmáticas de repotrectinib (ver secção 4.5), o que pode aumentar o risco das reações adversas. Deve evitarse a coadministração de AUGTYRO com um inibidor forte ou moderado de CYP3A/gp-P.

Durante o tratamento com AUGTYRO, deve evitarse o consumo de toranja e de produtos à base de toranja.

A coadministração de AUGTYRO com um indutor forte ou moderado de CYP3A/gp-P diminui as concentrações de repotrectinib (ver secção 4.5), o que pode reduzir a eficácia de AUGTYRO, e deve ser evitada.

Excipientes

AUGTYRO contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Com base em dados *in vitro*, repotrectinib é um substrato do CYP3A4 e da gp-P.

Efeitos de outros agentes em repotrectinib

Efeito dos inibidores do CYP3A4 e dos inibidores da gp-P no repotrectinib

A coadministração de várias doses orais de itraconazol (um inibidor forte do CYP3A4 e da gp-P) com uma dose única de 80 mg de repotrectinib aumentou a $AUC_{0-\infty}$ de repotrectinib em 5,9 vezes e a $C_{\text{máx}}$ em 1,7 vezes. A coadministração de AUGTYRO com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 ou da gp-P (incluindo, entre outros, ritonavir, saquinavir, cetoconazol, itraconazol, voriconazol,

posaconazol, verapamilo, nifedipina, felodipina, fluvoxamina, toranja ou laranjas amargas) aumenta as concentrações plasmáticas de repotrectinib e deve, por isso, ser evitada (ver secção 4.4).

Efeito dos indutores do CYP3A4 e da gp-P no repotrectinib

A coadministração de várias doses orais de rifampicina (um indutor forte do CYP3A4 e da gp-P) com uma dose única de 160 mg de repotrectinib reduziu a $AUC_{0-\infty}$ de repotrectinib em 92% e a C_{\max} em 79%. A coadministração de AUGTYRO com indutores fortes ou moderados do CYP3A4 ou da gp-P (incluindo, entre outras, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipericão *Hypericum perforatum*, apalutamida, ritonavir) diminui as concentrações plasmáticas de repotrectinib e deve, por isso, ser evitada (ver secção 4.4).

Efeitos de repotrectinib noutros agentes

Efeito de repotrectinib nos substratos do CYP3A4

Repotrectinib é um indutor moderado do CYP3A4. A coadministração de 160 mg de repotrectinib uma vez por dia durante 14 dias, seguida de uma dose duas vezes por dia durante 7 dias, reduziu a $AUC_{0-\infty}$ em 69% e a C_{\max} em 48% de uma dose oral única de midazolam (um substrato do CYP3A4). Recomenda-se precaução quando substratos do CYP3A4 (incluindo, entre outros, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, tacrolimus, alfentanilo, sirolimus, everolimus, lovastatina e simvastatina) são coadministrados com repotrectinib, devido ao risco de falha terapêutica.

Efeito de repotrectinib nos substratos do CYP2B6

Estudos *in vitro* indicam que repotrectinib é um indutor do CYP2B6. A coadministração de AUGTYRO com substratos sensíveis do CYP2B6 (incluindo, entre outros, bupropiona, efavirenz) pode diminuir a sua exposição.

Efeito de repotrectinib nos substratos de enzimas reguladas pelo PXR

Os estudos *in vitro* indicam que repotrectinib pode induzir as enzimas reguladas pelo recetor X do pregnano (PXR), que incluem a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19 e a UGT. Os dados *in vitro* também indicam que repotrectinib inibe a CYP2C8, a CYP2C9 e a UGT1A1. O efeito líquido *in vivo* da indução e da inibição, ou a respetiva relevância clínica, é desconhecido. A coadministração de AUGTYRO com substratos de CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19 (incluindo, entre outras, repaglinida, varfarina, tolbutamida ou omeprazol) pode alterar a sua exposição.

Efeito de repotrectinib noutros substratos transportadores

Os dados *in vitro* indicam que repotrectinib inibe a gp-P, a proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), o polipeptídeo transportador de anões orgânicos (OATP1B1), a proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1) e MATE2-K. A coadministração de AUGTYRO com substratos sensíveis de gp-P (incluindo, entre outros, dabigatran etexilato, digoxina, edoxabano ou fexofenadina), BCRP (incluindo, entre outros, metotrexato, rosuvastatina, sulfassalazina), OATP1B1 (incluindo, entre outros, valsartan, estatinas), MATE1 ou MATE2-K (incluindo, entre outros, metformina) pode aumentar a sua exposição. A relevância clínica é desconhecida.

Contracetivos orais

Repotrectinib é um indutor moderado do CYP3A4, o que pode diminuir a exposição à progestina ou aos estrogénios de tal forma que pode reduzir a eficácia dos contracetivos hormonais de ação sistémica, incluindo contracetivos orais. Assim, as mulheres que utilizam contracetivos hormonais de ação sistémica são aconselhadas a utilizar um método de barreira (ver secção 4.6).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em doentes do sexo masculino e do sexo feminino

As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem efetuar um teste de gravidez supervisionado por um médico antes de iniciarem a terapia com AUGTYRO.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos altamente eficazes durante o tratamento com AUGTYRO e durante pelo menos 2 meses após a última dose. AUGTYRO pode reduzir a eficácia dos contracetivos hormonais de ação sistémica, incluindo os contracetivos orais. Se for utilizada contraceção hormonal, as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contracetivo de barreira adicional (ver secção 4.5).

Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar têm de usar preservativos durante o tratamento e durante 4 meses após a dose final de AUGTYRO.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de AUGTYRO em mulheres grávidas. Com base em estudos em animais e no seu mecanismo de ação, repotrectinib pode causar danos fetais quando administrado em mulheres grávidas. AUGTYRO não deve ser utilizado a menos que a condição clínica da mulher exija o tratamento com AUGTYRO. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos altamente eficazes (ver secções 4.4 e 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se repotrectinib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança amamentada. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com AUGTYRO e durante 10 dias após a última dose.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com repotrectinib (ver secção 5.3). Desconhece-se o efeito de repotrectinib na fertilidade de homens e mulheres.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de AUGTYRO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes devem ser informados sobre os potenciais efeitos no SNC e alterações da visão com AUGTYRO, uma vez que estes efeitos podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se apresentarem reações adversas do SNC e alterações da visão (ver secções 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em adultos foram tonturas (65%), disgeusia (57%), obstipação (39%), parestesia (39%), anemia (38%) e dispneia (31%). As reações adversas graves mais frequentes foram pneumonia (6,2%), dispneia (3,5%), derrame pleural (3,0%), pirexia (1,2%), fraqueza muscular (1,1%), anemia (1,1%) e pneumonite (1,1%). Reações adversas de grau ≥ 3 ocorreram em 43% dos doentes e anemia (8,8%), dispneia (6,7%), pneumonia (5,7%), aumento da creatina fosfoquinase no sangue (3,4%), aumento de peso (3,2%), aumento da aspartato aminotransferase (2,7%), derrame pleural (2,3%) e número de neutrófilos diminuído (2,1%) foram as notificadas com mais frequência. A descontinuação permanente devido a uma reação adversa ocorreu em 6,2% dos doentes.

Lista tabelar de reações adversas

As Tabelas 3 e 4 resumem as reações adversas notificadas em doentes tratados com AUGTYRO no estudo TRIDENT-1 em adultos (n = 565) e no estudo CARE (n = 38) incluindo doentes pediátricos, respetivamente. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$); muito raras ($< 1/10\,000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Salvo indicação em contrário, as frequências das reações adversas baseiam-se nas frequências de acontecimentos adversos por todas as causas identificadas em doentes expostos a AUGTYRO com uma mediana da duração de 7,6 meses no estudo clínico. Ver secção 5.1 para obter informações sobre o estudo clínico principal.

Tabela 3: Reações adversas ocorridas em doentes adultos tratados com AUGTYRO

		% de todos os graus	% de graus ≥ 3
Infeções e infestações			
Muito frequentes	pneumonia	10,3	5,7
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Muito frequentes	anemia	38,1	8,8
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Frequentes	hiperuricemias ^a	5,0	0,7
Doenças do sistema nervoso			
Muito frequentes	tonturas ^b	65,5	3,2
	ataxia ^c	29,0	0,5
	alterações cognitivas ^d	22,3	1,2
	parestesia ^e ,	39,1	0,7
	neuropatia sensitiva periférica ^f	20,2	1,1
	perturbações do sono ^g	17,3	0,2
	cefaleia	20,0	0,4
	disgeusia ^h	56,5	0
Afeções oculares			
Muito frequentes	alterações da visão ⁱ	14,2	0,5
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Muito frequentes	dispneia	31,3	6,7
	tosse	18,9	0,2
Frequentes	pneumonite ^j	3,2	0,9
	derrame pleural	7,1	2,3
Doenças gastrointestinais			
Muito frequentes	náuseas	20,7	1,2
	vômito	14,5	1,1
	obstipação	39,3	0,2
	diarreia	15,0	0,9
Frequentes	dor abdominal	7,3	0,5

		% de todos os graus	% de graus ≥ 3
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Muito frequentes	fraqueza muscular	21,6	1,9
	dor nas extremidades	11,9	0,4
	artralgia	15,2	0,4
	mialgia	12,2	0,5
	dorsalgia	10,1	0,5
Frequentes	fraturas esqueléticas ^k	3,5	0,5
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Muito frequentes	pirexia	12,7	0,7
	fadiga	24,8	1,2
	apetite diminuído	11,3	0,4
	edema periférico	11,7	0
Exames complementares de diagnóstico			
Muito frequentes	creatinafosfoquinase no sangue aumentada	17,5	3,4
	peso aumentado	14,7	3,2
	alanina aminotransferase aumentada	22,1	1,9
	aspartato aminotransferase aumentada	20,9	2,7
Frequentes	número de linfócitos diminuído	4,6	1,6
	número de leucócitos diminuído	9,0	0,9
	número de neutrófilos diminuído	8,0	2,1
	gamaglutamiltransferase aumentada	6,7	1,2
	fosfatase alcalina no sangue aumentada	8,3	1,1
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Frequentes	queda	4,6	0,5

^a Hiperuricemias (hiperuricemias, uricemias aumentadas)

^b Tonturas (tonturas, vertigens, tonturas posturais, tonturas de esforço, vertigem posicional)

^c Ataxia (ataxia, perturbação da marcha, perturbação do equilíbrio, ataxia cerebelosa, coordenação anormal, nistagmo)

^d Alteração cognitiva (deficiência da memória, atenção alterada, alteração cognitiva, estado confusional, delirium, amnésia, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, afasia, estado de consciência alterado, depressão da consciência, bradifrenia, delírio, disgrafia, alucinação, incapacidade intelectual, perturbação mental, mudanças do estado mental, descompensação neurológica)

^e Parestesia (parestesia, hipostesia, disestesia, sensação de ardor, anestesia, formicção)

^f Neuropatia sensitiva periférica (neuralgia, neuropatia periférica, neuropatia sensitiva periférica, neuropatia motora periférica, neuropatia sensomotora periférica, polineuropatia)

^g Perturbações do sono (sonolência, insônia, hipersónia, síndrome de apneia do sono, perturbação do sono, sonhos anormais, narcolepsia, síndrome de apneia obstrutiva do sono, ressonar)

^h Disgeusia (disgeusia, perturbação do paladar, ageusia, perturbação sensorial, alodínia, hipogeusia, perda sensorial)

ⁱ Alterações da visão (visão turva, insuficiência visual, olho seco, fotofobia, defeito do campo visual, conjuntivite, diplopia, dor ocular, edema periorbitário, astenopia, cataratas, hematoma ocular, reação de fotossensibilidade, acuidade visual diminuída, moscas volantes, blefaroespasmo, catarata nuclear, daltonismo, infecção dos olhos, edema do olho, tumefação ocular, alteração das pálpebras, lesão da pálpebra, prurido das pálpebras, glaucoma, iridociclite, miopia, cegueira noturna, herpes zóster oftálmico, edema da órbita)

^j Pneumonite (pneumonite, doença pulmonar intersticial)

^k Fraturas esqueléticas (fratura do pé, fratura de costela, fratura patológica, fratura do acetábulo, fratura do tornozelo, fratura do fêmur, fratura do perónio, fratura por compressão da espinha-medula, fratura do esterno, fratura do membro superior)

Tabela 4: Reações adversas ocorridas em doentes pediátricos ≤ 18 anos de idade tratados com AUGTYRO no estudo CARE*

		% de todos os graus	% de graus ≥ 3
Infeções e infestações			
Frequentes	pneumonia	5,3	2,6
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Muito frequentes	anemia	50,0	15,8
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Muito frequentes	apetite aumentado	13,2	0
	hipercaliemias	10,5	0
	hiperuricemias ^a	15,8	0
Doenças do sistema nervoso			
Muito frequentes	tonturas	21,1	0
	ataxia ^b	15,8	0
	alteração cognitiva ^c	10,5	0
	parestesia	13,2	0
	perturbação do sono ^d	18,4	2,6
	cefaleia	31,6	0
	disgeusia ^e	26,3	0
Frequentes	neuropatia sensitiva periférica ^f	5,3	0
Afeções oculares			
Muito frequentes	alterações da visão ^g	10,5	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Muito frequentes	dispneia	15,8	2,6
	tosse	26,3	0
Frequentes	derrame pleural	5,3	2,6
Doenças gastrointestinais			
Muito frequentes	náuseas	28,9	0
	vômito	21,1	0
	obstipação	39,5	2,6
	diarreia	18,4	5,3
	dor abdominal	15,8	2,6
Frequentes	parestesia oral	7,9	0
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Muito frequentes	fraturas esqueléticas ^h	18,4	5,3
	artralgia	10,5	0
Frequentes	mialgia	7,9	0
	fraqueza muscular	7,9	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Muito frequentes	pirexia	26,3	0
	fadiga	36,8	2,6

		% de todos os graus	% de graus ≥ 3
Exames complementares de diagnóstico			
Muito frequentes	creatinafosfoquinase no sangue aumentada	15,8	0
	peso aumentado	26,3	15,8
	número de linfócitos diminuído	18,4	0
	número de leucócitos diminuído	23,7	0
	número de neutrófilos diminuído	21,1	2,6
	aspartato aminotransferase aumentada	23,7	2,6
	fosfatase alcalina no sangue aumentada	13,2	0
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Frequentes	queda	7,9	0

^a Hiperuricemias (hiperuricemias, uricemias aumentadas)

^b Ataxia (perturbação da marcha, ataxia)

^c Alteração cognitiva (afasia, estado confusional, deficiência da memória, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, depressão da consciência)

^d Perturbação do sono (sonolência, insónia, síndrome de apneia obstrutiva do sono)

^e Disgeusia (disgeusia, alodinínia)

^f Neuropatia sensitiva periférica (neuropatia sensitiva periférica, neuropatia motora periférica)

^g Alterações da visão (visão turva, dor ocular, hemianopsia homónima, fotofobia, insuficiência visual)

^h Fraturas esqueléticas (fratura do tornozelo, fratura do pé, fratura de fadiga, fratura do perónio, fratura, fratura da tibia)

* As frequências incluem dados de dois doentes adultos

Descrição de reações adversas selecionadas

Tonturas

Entre os 565 doentes adultos que receberam pelo menos uma dose de AUGTYRO no TRIDENT-1, foram notificadas tonturas (incluindo tonturas, vertigens, tonturas posturais, tonturas de esforço e vertigem posicional) em 65,5% (370/565) dos doentes; foram notificadas tonturas de grau 3 em 3,2% (18/565) dos doentes.

A mediana de tempo para o aparecimento foi de 7 dias (intervalo: 1 dia a 2,1 anos). A resolução ocorreu em 187 doentes (50,5%) com uma mediana de tempo para resolução de 40,0 semanas (intervalo: 0,1 semanas a 323,6+ semanas). Foi necessária uma redução da dose em 11,5% (65/565) dos doentes e 10,3% (58/565) necessitaram de interrupção da dose de AUGTYRO devido a tonturas.

Ataxia

Foi notificada ataxia (incluindo ataxia, perturbações da marcha, perturbação do equilíbrio, ataxia cerebelosa e coordenação anormal) em 29,0% (164/565) dos doentes; foi notificada ataxia de grau 3 em 0,5% (3/565) dos doentes. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 17 dias (intervalo: 1 dia a 3,1 anos). A resolução ocorreu em 85 doentes (51,8%) com uma mediana de tempo para resolução de 28,4 semanas (intervalo: 0,4+ semanas a 257,6+ semanas). Foi necessária uma redução da dose em 7,6% (43/565) dos doentes, 5,0% (28/565) necessitaram de interrupções da dose e 0,2% (1/565) descontinuaram AUGTYRO devido a ataxia.

Alterações cognitivas

Foram notificadas alterações cognitivas em 22,3% (126/565) dos doentes. As alterações cognitivas incluíram deficiência da memória (12,2%), atenção alterada (10,3%), alteração cognitiva (6,2%), estado confusional (2,1%), delirium (1,2%), amnésia (0,9%), perturbação de hiperatividade e défice de atenção, afasia (0,7% cada), depressão da consciência (0,5%), estado de consciência alterado, descompensação neurológica (0,4% cada), bradifrenia, delírio, disgrafia, alucinação, incapacidade intelectual, perturbação mental e mudança do estado mental (0,2% cada); foram notificadas alterações cognitivas de grau 3 em 1,2% (7/565) dos doentes. A mediana de tempo para o aparecimento das alterações cognitivas foi de 37 dias (intervalo: 1 dia a 2,1 anos). A resolução ocorreu em 56 doentes (44,4%) com uma mediana de tempo para resolução de 69,3 semanas (intervalo: 0,1 semanas a 235,7+ semanas). Foi necessária uma redução da dose em 1,9% (11/565) dos doentes, 1,6% (9/565)

necessitaram de interrupção da dose e 0,9% (5/565) dos doentes descontinuaram AUGTYRO devido a reações adversas cognitivas.

As incidências das reações adversas no SNC notificadas foram semelhantes em doentes com ou sem metástases no SNC.

Fraturas esqueléticas

Foram notificadas fraturas esqueléticas (incluindo fratura do pé, fratura de costela, fratura patológica, fratura do acetáculo, fratura do tornozelo, fratura do fêmur, fratura do perónio, fratura por compressão da espinal-medula, fratura do esterno, fratura do membro superior) em 3,5% (20/565) dos doentes; foram notificadas fraturas esqueléticas de grau 3 em 0,4% (2/565) dos doentes. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 5,6 meses (intervalo: 10 dias a 2,5 anos). A resolução ocorreu em 10 doentes (50,0%) com uma mediana de tempo para resolução de 40 semanas (intervalo: 0,1 semanas a 220,9+ semanas). Foi necessária uma interrupção da dose em 0,7% (4/565) dos doentes. Foi necessária descontinuação de AUGTYRO em 0,2% (1/565) dos doentes devido a fraturas esqueléticas.

Foram notificadas fraturas esqueléticas (incluindo fratura do tornozelo, fratura do pé, fratura, fratura de fadiga, fratura da tibia e fratura do perónio) em 18,4% (7/38) dos doentes pediátricos; foram notificadas fraturas esqueléticas de grau 3 em 5,3% (2/38) dos doentes pediátricos. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 4,2 meses (intervalo: 25 dias a 16,9 meses). A resolução ocorreu em 57,1% (4/7) dos doentes, com um tempo para resolução de 10 dias a 6,7 meses. Foi necessária uma interrupção da dose em 10,5% (4/38) dos doentes. Foi necessária descontinuação de AUGTYRO em 2,6% (1/38) dos doentes pediátricos devido a fraturas esqueléticas.

DPI/pneumonite

Entre os 565 doentes tratados com AUGTYRO, foi notificada DPI/pneumonite em 3,2% (18/565) dos doentes; foi notificada DPI/pneumonite de grau 3 em 0,9% (5/565) dos doentes. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 56 dias (18 dias a 11,7 meses). A resolução ocorreu em 12 doentes (66,7%) com uma mediana de tempo para resolução de 7,4 semanas (intervalo: 0,6 semanas a 67,7 semanas). Foi necessária uma interrupção da dose em 1,4% (8/565) dos doentes, 0,5% (3/565) dos doentes necessitaram de redução da dose e 0,9% (5/565) dos doentes descontinuaram permanentemente AUGTYRO devido a DPI/pneumonite.

Dispneia

Entre os 565 doentes tratados com AUGTYRO, ocorreu dispneia em 31,3% (177/565) dos doentes, de grau 3 em 5,1% (29/565). A mediana de tempo para o aparecimento da dispneia foi de 43 dias (intervalo: 1 dia a 2,1 anos). A resolução ocorreu em 75 doentes (42,4%) com uma mediana de tempo para resolução de 35,6 semanas (intervalo: 0,1 semanas a 269,1+ semanas). Foi necessária uma redução da dose em 1,6% (9/565) dos doentes, 6,5% (37/565) necessitaram de interrupções da dose e 1,1% (6/565) dos doentes necessitou de descontinuar AUGTYRO devido a dispneia.

Hepatotoxicidade

Entre os 565 doentes tratados com AUGTYRO, ocorreu alanina transaminase aumentada (ALT) em 22,1% (125/565) dos doentes, aspartato aminotransferase aumentada (AST) em 20,9% (118/565), incluindo ALT aumentada de grau 3 em 1,8% (10/565) e AST aumentada em 2,5% (14/565). A mediana de tempo para o aparecimento foi de 19 dias (intervalo: 1 dia a 2,9 anos). A resolução ocorreu em 120 doentes (78,9%) com uma mediana de tempo para resolução de 5 semanas (0,7+ semanas a 92,0+ semanas). Foi necessária uma interrupção da dose em 3% (17/565) dos doentes, 1,2% (7/565) dos doentes necessitaram de redução da dose.

Alterações da visão

Entre os 565 doentes que receberam AUGTYRO, ocorreram alterações da visão em 14,2% (80/565) dos doentes, incluindo alterações da visão de grau 3 em 0,5% (3/565). As alterações da visão incluíram visão turva (4,1%), insuficiência visual (2,3%) e olho seco (1,6%). A resolução ocorreu em 34 doentes (42,5%) com um intervalo de tempo para resolução de 0,1 semanas a 226,9+ semanas. Foi necessária uma interrupção da dose em 1,2% (7/565) dos doentes, 0,2% (1/565) dos doentes

necessitaram de redução da dose e 0,2% (1/565) dos doentes descontinuaram permanentemente AUGTYRO devido a alterações da visão.

Fraqueza muscular

AUGTYRO pode causar fraqueza muscular com ou sem elevação da creatinafosfoquinase (CPK). Entre os 565 doentes tratados com AUGTYRO, ocorreu fraqueza muscular em 21,6% (122/565) dos doentes, de grau 3 em 1,9% (11/565). A mediana de tempo para o aparecimento de fraqueza muscular foi de 39 dias (intervalo: 1 dia a 3,4 anos). A resolução ocorreu em 49 doentes (40,2%) com uma mediana de tempo para resolução de 86,6 semanas (0,3 semanas a 236,6+ semanas). Foi necessária uma interrupção da dose em 5,5% (31/565) dos doentes, 4,8% (27/565) dos doentes necessitaram de redução da dose e 0,9% (5/565) dos doentes descontinuaram permanentemente AUGTYRO devido a fraqueza muscular.

População pediátrica

A segurança de AUGTYRO foi avaliada em 38 doentes pediátricos (incluindo 22 doentes pediátricos com idade < 12 anos, 14 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos e 2 doentes com idade ≥ 18 anos) com tumores avançados ou metastáticos que contêm fusões dos genes *ALK*, *ROS1* ou *NTRK1-3* no estudo CARE de fase I/II, sem ocultação, de braço único, multicêntrico e multicoortes. Dos 14 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos, 7 eram *NTRK* positivos.

As reações adversas observadas em doentes pediátricos foram comparáveis em frequência e intensidade às observadas em adultos, com exceção das fraturas esqueléticas que foram observadas com maior frequência em doentes pediátricos (18,4%) do que em adultos (3,5%). Não foram evidentes diferenças no espetro de reações adversas notificadas em adultos e na população pediátrica, não tendo sido observadas reações adversas novas ou inesperadas. Os acontecimentos notificados na população adulta podem também ser observados em crianças e adolescentes. As reações adversas mais frequentes em doentes pediátricos foram obstrução, fadiga e cefaleia. As reações adversas de grau ≥ 3 mais frequentes em doentes pediátricos foram peso aumentado, diarreia e fraturas esqueléticas.

Idosos

Dos 565 doentes que receberam AUGTYRO, 25% tinham idade igual ou superior a 65 anos e 6% tinham idade igual ou superior a 75 anos. A frequência das reações adversas foi geralmente semelhante para os doentes com idade < 65 anos e para os doentes com idade ≥ 65 anos. As frequências das reações adversas graves foram mais elevadas em doentes com idade entre os 65 e os 75 anos (48%) e ≥ 75 anos (63%) em comparação com doentes com idade entre os 18 e os 65 anos (37%). As reações adversas graves mais frequentes em doentes com idade ≥ 65 anos foram pneumonia, dispneia e derrame pleural. A taxa de descontinuações foi mais elevada em doentes com idade entre os 65 e os 75 anos (16%) e ≥ 75 anos (23%) em comparação com doentes com idade entre os 18 e os 65 anos (9%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem com AUGTYRO é limitada. Os sintomas de sobredosagem não estão estabelecidos. Em caso de sobredosagem, os médicos devem adotar medidas gerais de apoio e tratar de forma sintomática.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EX28

Mecanismo de ação

Repotrectinib é um inibidor do proto-oncogene da proteína tirosina cinase *ROS1*, das tirosinas cinases recetoras de tropomiosina (TRK) TRKA, TRKB, TRKC e da cinase do linfoma anaplásico (ALK) com valores IC 50 de 0,05 a 1,04 nM.

As proteínas de fusão que incluem os domínios *ROS1* ou TRK podem impulsionar o potencial tumorigénico através da hiperativação das vias de sinalização a jusante, conduzindo a uma proliferação celular sem restrições. Repotrectinib demonstrou inibição *in vitro* e *in vivo* de linhas celulares que expressam os oncogenes de fusão visados *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC e as mutações correspondentes (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R} e TRKC^{G623R}). Repotrectinib liga-se no interior do limite da bolsa de ligação ao ATP e evita a interferência estérica da frente do solvente e das mutações *gatekeeper*.

Eletrofisiologia cardíaca

A análise dos dados do ECG de 334 doentes do estudo TRIDENT-1 de fase 2, que receberam AUGTYRO na dose recomendada (estado prandial desconhecido), demonstrou que o limite do intervalo de confiança (IC) superior de 90% da alteração média do QTcF em relação ao basal (Δ QTcF) excedeu 10 milissegundos (ms) em algumas estimativas de pontos temporais, mas manteve-se < 20 ms.

Os doentes com risco aumentado de prolongamento do QTc não foram incluídos no TRIDENT-1.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de repotrectinib foi avaliada em doentes adultos com tumores sólidos que contêm rearranjos *ROS1* ou *NTRK1-3* num estudo clínico de fase I/II, multicêntrico, de braço único, sem ocultação e multicoortes (TRIDENT-1). Os doentes receberam várias doses e esquemas de repotrectinib (156 [91%] receberam 160 mg de repotrectinib por via oral uma vez por dia durante os primeiros 14 dias de tratamento, seguidos de 160 mg por via oral duas vezes por dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável).

O critério de avaliação primário de eficácia foi a taxa de resposta global (ORR) por revisão central independente e em ocultação (BICR) de acordo com a v1.1 dos *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST). Os critérios de avaliação secundários foram a duração da resposta (DOR), a sobrevivência livre de progressão (PFS) por BICR de acordo com os RECIST v1.1 e a sobrevivência global (OS). A resposta intracraniana de acordo com os RECIST v1.1 modificado foi avaliada por BICR. As avaliações tumorais com imagiologia foram efetuadas pelo menos a cada 8 semanas.

CPNPC ROS1 positivo

A eficácia de repotrectinib foi avaliada num subgrupo de doentes adultos com CPNPC *ROS1* positivo localmente avançado ou metastático, agrupada a partir da fase I/II do TRIDENT-1. Era necessário que os doentes tivessem um índice de desempenho do ECOG ≤ 1 , doença mensurável de acordo com os RECIST v 1.1 e ≥ 8 meses de seguimento desde a primeira dose. A identificação de fusões *ROS1* em amostras tumorais foi determinada de forma prospectiva em laboratórios locais utilizando testes de sequenciação de nova geração (NGS), reação em cadeia da polimerase (PCR) ou hibridização fluorescente *in situ* (FISH). Todos os tumores *ROS1* positivos por testes FISH locais exigiram confirmação laboratorial central utilizando um teste NGS validado de forma analítica. As fusões de

ROS1 foram identificadas por NGS em 57%, FISH em 22% e PCR em 21% dos doentes. Todos os doentes foram avaliados quanto a lesões do SNC no basal.

Entre os 121 doentes nunca tratados com inibidor de *ROS1*, a mediana de idades era de 57 anos (intervalo: 28 a 93), 23% e 5% tinham idade igual ou superior a 65 anos e idade igual ou superior a 75 anos, respetivamente. A maioria dos doentes eram mulheres (56%), asiáticas (60%) ou caucasianas (30%) e nunca tinham fumado (63%). O índice de desempenho do ECOG no basal foi 0 (38%) e 1 (62%). No basal, 92% dos doentes tinham doença metastática, 25% dos doentes tinham metástases no SNC por BICR; 97% dos doentes tinham adenocarcinoma; 26% dos doentes tinham feito quimioterapia prévia à base de platina para doença localmente avançada ou metastática.

Entre os 107 doentes que tinham recebido 1 TKI *ROS1* prévio (crizotinib [77%], entrectinib [21%] e ceritinib [3%]) sem quimioterapia prévia à base de platina, a mediana de idades era de 57 anos (intervalo: 33 a 81), 29% e 8% tinham idade igual ou superior a 65 anos e idade igual ou superior a 75 anos, respetivamente. A maioria dos doentes eram mulheres (74%), asiáticas (42%) ou caucasianas (49%); nunca tinham fumado (68%); e o índice de desempenho do ECOG era de 0 (34%) e 1 no basal (66%). No basal, 98% dos doentes tinham doença metastática, 40% tinham metástases no SNC por BICR e 96% tinham adenocarcinoma.

Os resultados de eficácia encontram-se resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia em doentes com CPNPC *ROS1* positivo de acordo com a avaliação BICR

Critérios de eficácia	Doentes nunca tratados com inibidor de <i>ROS1</i> (N = 121)	Doentes previamente tratados com inibidor de <i>ROS1</i> (N = 107)
Taxa de resposta global confirmada, % (IC 95%)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Taxa de resposta completa N (%)	15 (12)	8 (8)
Taxa de resposta parcial N (%)	78 (65)	44 (41)
Mediana de duração da resposta (mDOR) em meses (IC 95%)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Intervalo (meses)	1,4+ – 49,7+	1,8+ – 31,4
Resposta duradoura aos 12 meses % (IC 95%)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
Resposta duradoura aos 18 meses % (IC 95%)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
Resposta duradoura aos 24 meses % (IC 95%)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

Os pontos de referência da DOR são definidos por estimativas K-M.

O seguimento mínimo foi de 7 meses.

+ indica resposta em curso.

NE: não estimado

A mediana de tempo para resposta foi de 1,84 (intervalo 1,5; 7,4) meses para os doentes nunca tratados com TKI e de 1,84 (intervalo 1,6; 22,1) meses para os doentes previamente tratados com TKI.

Entre os 121 doentes nunca tratados com TKI, 14 tinham metástases mensuráveis no SNC no basal, conforme avaliado por BICR (4 doentes sofreram uma intervenção no SNC no prazo de 60 dias após a primeira dose do tratamento do estudo), e foi observada uma resposta intracraniana em 12 doentes (3 RC e 9 RP), para uma ORR intracraniana de 86% (IC 95%: 57; 98). Entre os 107 doentes previamente tratados com TKI sem quimioterapia prévia à base de platina, 23 tinham metástases mensuráveis no SNC no basal, conforme avaliado por BICR (7 doentes sofreram uma intervenção no SNC no prazo de 60 dias após a primeira dose do tratamento do estudo), e foi observada uma resposta intracraniana em 10 doentes (2 RC e 8 RP), para uma ORR intracraniana de 44% (IC 95%: 23; 66).

Em 35 doentes TKI *ROS1* previamente tratados com mutação da frente do solvente, a ORR era de 51,4% (IC 95%: 34,0; 68,6).

Tumores sólidos positivos para a fusão do gene NTRK

A eficácia de repotrectinib foi avaliada numa população de doentes com tumores sólidos positivos para a fusão do gene *NTRK* localmente avançados (não elegíveis para cirurgia, radioterapia ou terapia com várias modalidades) ou metastáticos, agrupada a partir da fase I/II. Era necessário que os doentes tivessem um índice de desempenho do ECOG ≤ 1 , doença mensurável de acordo com os RECIST v 1.1 e ≥ 8 meses de seguimento desde a primeira dose. A identificação de fusões do gene *NTRK* em amostras tumorais foi determinada de forma prospectiva em laboratórios locais utilizando testes NGS, PCR ou FISH. Todos os tumores positivos para a fusão do gene *NTRK* 1-3 por testes FISH locais exigiram confirmação laboratorial central utilizando um teste NGS validado de forma analítica. As fusões de *NTRK* foram identificadas por NGS em 96%, FISH em 2,5% e PCR em 1,7% dos doentes. Todos os doentes foram avaliados quanto a lesões do SNC no basal.

Entre os 51 doentes que nunca receberam TKI na fase I/II, a mediana de idades era de 61 anos (intervalo: 25 a 84), 41% e 12% tinham idade igual ou superior a 65 anos e idade igual ou superior a 75 anos, respetivamente. A maioria dos doentes eram mulheres (53%), asiáticas (51%) ou caucasianas (25%). O índice de desempenho do ECOG no basal foi 0 (45%) e 1 (55%). No basal, 96% dos doentes tinham doença metastática e 20% dos doentes tinham metástases no SNC por BICR.

Os tumores mais frequentes eram CPNPC (53%), cancro da tiroide (12%), cancro das glândulas salivares (10%) e sarcoma dos tecidos moles (6%).

Entre os 69 doentes previamente tratados com TKI na fase I/II, 17% dos doentes tinham recebido 2 terapêuticas TKI prévias, 52% dos doentes tinham recebido larotrectinib e 46% entrectinib, a mediana de idades era de 56 anos (intervalo: 18 a 81); 36% e 7% tinham idade igual ou superior a 65 anos e idade igual ou superior a 75 anos, respetivamente. Os doentes eram mulheres (48%), asiáticas (30%) ou caucasianas (58%). O índice de desempenho do ECOG no basal foi 0 (39%) e 1 (61%). No basal, 91% dos doentes tinham doença metastática e 23% dos doentes tinham metástases no SNC por BICR. Os tumores mais frequentes eram CPNPC (25%), cancro das glândulas salivares (17%), sarcoma dos tecidos moles (15%) e cancro da tiroide (10%).

A ORR e a DOR foram avaliadas por BICR e de acordo com os RECIST v1.1. A resposta intracraniana de acordo com os RECIST v1.1 modificado foi avaliada por BICR. As avaliações tumorais com imagiologia foram efetuadas pelo menos a cada 8 semanas. As populações primárias de eficácia incluíram 51 doentes que nunca tinham recebido inibidor de TKI e 69 doentes que tinham recebido 1 inibidor de TKI prévio. Os resultados de eficácia com um seguimento mínimo de 8 meses encontram-se resumidos na Tabela 6.

Tabela 6: Eficácia global por BICR em adultos com tumores positivos para a fusão do gene *NTRK*

Critérios de eficácia	Doentes nunca tratados com TKI (n = 51)	Doentes previamente tratados com TKI (n = 69)
Taxa de resposta global confirmada, % (IC 95%)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Resposta completa N (%)	8 (16)	2 (3)
Resposta parcial N (%)	22 (43)	31 (45)
Mediana de duração da resposta em meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Intervalo (meses)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
Resposta duradoura aos 6 meses % (IC 95%)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)

Critérios de eficácia	Doentes nunca tratados com TKI (n = 51)	Doentes previamente tratados com TKI (n = 69)
Resposta duradoura aos 9 meses % (IC 95%)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
Resposta duradoura aos 12 meses % (IC 95%)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

Os IC 95% baseiam-se na metodologia de Kaplan-Meier utilizando a estimativa da variância de Greenwood

Os pontos de referência da DOR são definidos por estimativas K-M

O seguimento mínimo foi de 8 meses

+ indica resposta em curso

NE: não estimado

A mediana de tempo para resposta foi de 1,8 (intervalo 1,6; 7,3) meses para os doentes nunca tratados com TKI e de 1,9 (intervalo 1,7; 3,7) meses para os doentes previamente tratados com TKI.

Em 30 doentes previamente tratados com *NTRK* TKI com mutação da frente do solvente no basal, a ORR foi de 53% (IC 95%: 34,3; 71,7).

A ORR e a DOR por tipo de tumor em doentes adultos com tumores sólidos positivos para a fusão do gene *NTRK* são apresentadas na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7: Resultados de eficácia em tumores sólidos positivos para a fusão do gene *NTRK* nunca tratados com TKI

Tipo de tumor	Doentes (N = 51)	ORR		DOR Intervalo (meses)
		n (%)	IC 95%	
CPNPC	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Cancro da tiroide	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Cancro das glândulas salivares	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Sarcoma, tecidos moles	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Outros*	3	DE, DE, DE	NA	NA
Cancro colorretal	2	RC, DE	NA	7,5+
Cancro da mama	2	DP, DP	NA	NA
Glioblastoma	1	DE	NA	NA
Colangiocarcinoma	1	DP	NA	NA
Tumor da bainha do nervo periférico	1	RP	NA	23,0+

* Inclui cancro do esófago, cancro da próstata e cancro da cabeça e do pescoço

DP: doença progressiva; RP: resposta parcial; DE: doença estável; NA: não aplicável

+ indica resposta em curso

Tabela 8: Resultados de eficácia em tumores sólidos positivos para a fusão do gene *NTRK* previamente tratados com TKI

Tipo de tumor	Doentes (N = 69)	ORR		DOR Intervalo (meses)
		n (%)	IC 95%	
CPNPC	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Cancro das glândulas salivares	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Sarcoma, tecidos moles	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Cancro da tiroide	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Outros*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Cancro colorretal	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastoma	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Tumor neuroendócrino	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Cancro do pâncreas	3	DP, DP, DE	NA	NA

Tipo de tumor	Doentes (N = 69)	ORR		DOR Intervalo (meses)
		n (%)	IC 95%	
Colangiocarcinoma	2	RP, DP	NA	1,8
Tumor da bainha do nervo periférico	2	RP, RP	NA	5,5; 11,1
Cancro da mama	1	RP	NA	15,6+

* Inclui cancro da vesícula biliar, cancro do colo do útero, tumor estromal gastrointestinal, mucoepidermoide e cancro primário desconhecido

DP: doença progressiva; RP: resposta parcial; DE: doença estável; NA: não aplicável

+ indica resposta em curso

Devido à raridade dos cancros positivos para a fusão do gene *NTRK*, os doentes foram estudados em vários tipos de tumores, com um número limitado de doentes em alguns tipos de tumores, o que causa incerteza na estimativa da ORR por tipo de tumor. A ORR na população total pode não refletir a resposta esperada num tipo de tumor específico.

AUGTYRO foi avaliado em doentes pediátricos com tumores localmente avançados ou metastáticos que contêm alteração do gene *NTRK* no estudo CARE de fase I/II, sem ocultação, de braço único, multicêntrico e multicoortes. A eficácia foi avaliada em doentes que receberam AUGTYRO por via oral na dose de 160 mg uma vez por dia, ou 160 mg uma vez por dia durante 14 dias, seguidos de 160 mg duas vezes por dia ou dose equivalente para adultos, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Era necessário que os doentes tivessem uma pontuação de Lansky (< 16 anos) ou Karnofsky (\geq 16 anos) de pelo menos 50 e doença mensurável de acordo com os RECIST v1.1 ou *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria* (RANO). Era necessário que os doentes com um tumor primário do SNC ou metástases no SNC estivessem neurologicamente estáveis e a tomar uma dose estável ou decrescente de esteroides durante, pelo menos, 14 dias antes da inclusão.

A identificação de fusões dos genes *NTRK1-3* em amostras tumorais foi determinada de forma prospectiva em laboratórios locais utilizando testes NGS, PCR ou FISH. Todos os tumores positivos para a fusão do gene *NTRK* por testes FISH locais exigem confirmação laboratorial central retrospectiva utilizando um teste NGS validado de forma analítica.

Os critérios de avaliação primários de eficácia foram ORR por BICR de acordo com RECIST v1.1 ou RANO e os critérios de avaliação secundários de eficácia foram DOR e PFS por BICR de acordo com RECIST v1.1 ou RANO e OS. As avaliações tumorais com imagiologia foram efetuadas pelo menos a cada 8 semanas.

Treze doentes pediátricos *NTRK* positivos (faixa etária: 1 ano a 15 anos de idade; 5 tinham 12 a 17 anos de idade) tinham doença mensurável no basal por BICR e pelo menos um exame pós-basal foram avaliados no estudo CARE. Destes, 5 nunca tinham sido tratados com TKINTRK (3 tumores do SNC e 2 tumores sólidos) e 8 tinham recebido terapia com TKINTRK prévio (3 tumores do SNC e 5 tumores sólidos).

Dos 5 doentes nunca tratados com TKI, observou-se 1 resposta completa e 2 respostas parciais. Entre os 8 doentes previamente tratados com TKI, registaram-se 2 respostas parciais.

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com AUGTYRO em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para a fusão do gene *NTRK* (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos (FC) de repotrectinib foram caracterizados em doentes com tumores sólidos positivos para a fusão do gene *NTRK*, com CPNPC *ROS1* positivo e em indivíduos saudáveis. Os aumentos da concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) e da área sob a curva ao longo do tempo até ao infinito ($AUC_{0-\text{inf}}$) de repotrectinib foram aproximadamente proporcionais à dose (mas menos do que lineares) com declives estimados de 0,78 e 0,70, respetivamente, no intervalo de dose única de 40 mg a 240 mg. A FC no estado estacionário foi dependente do tempo devido à autoindução do CYP3A4. A concentração média ($C_{\text{méd}}$) no estado estacionário do regime de dosagem de 160 mg duas vezes por dia é semelhante à $C_{\text{máx}}$ após a administração de uma dose única de 160 mg.

A média geométrica estimada (CV%) da $C_{\text{máx}}$ de repotrectinib no estado estacionário é de 572 ng/ml (38,3%), a $C_{\text{mín}}$ é de 158 ng/ml (57,7%), e a $C_{\text{méd}}$ (AUC_{0-12h} dividida pelo intervalo de dosagem) é de 347 ng/ml (42,3%) para 160 mg duas vezes por dia.

Absorção

Após a administração oral de doses únicas ascendentes de repotrectinib que variaram de 40 mg a 240 mg, repotrectinib apresentou uma rápida absorção com $C_{\text{máx}}$ aproximadamente 2 a 3 horas após a dose em condições de jejum. A biodisponibilidade absoluta média geométrica (CV%) de repotrectinib é de 45,7% (19,6%).

Uma refeição com alto teor lipídico e calórico (916 calorias, 56% de lípidos) aumentou a $AUC_{0-\text{inf}}$ de repotrectinib em 56% e a $C_{\text{máx}}$ em 149% após uma dose oral única de 160 mg (administrada em cápsulas de 40 mg). Noutro estudo, uma refeição com alto teor lipídico e calórico aumentou a $AUC_{0-\text{inf}}$ em 42% e a $C_{\text{máx}}$ em 110% após uma dose oral única de 160 mg (administrada em cápsulas de 160 mg). Foram observados aumentos semelhantes ($AUC_{0-\text{inf}}$ em 36% e $C_{\text{máx}}$ em 124%) com uma refeição com baixo teor lipídico e calórico.

A concentração máxima de repotrectinib ocorreu aproximadamente 4 a 6 horas após uma dose oral única de 40 mg a 160 mg em condições com alimentos (refeição com alto teor lipídico).

Distribuição

A ligação de repotrectinib às proteínas plasmáticas humanas foi de 95,4% *in vitro*. A relação sangue-plasma foi de 0,56 *in vitro*. A média geométrica (CV%) do volume de distribuição aparente (V_z/F) foi de 432 l (55,9%) em doentes com cancro após uma dose oral única de 160 mg de repotrectinib.

Biotransformação

Repotrectinib é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 para formar metabolitos hidroxilados seguidos de glucuronidação secundária. Nenhum metabolito excedeu 10% da radioatividade total circulante relacionada com o fármaco.

Eliminação

A eliminação de repotrectinib é dependente do tempo devido à autoindução do CYP3A4.

A média geométrica (CV%) da depuração oral aparente (CL/F) foi de 15,9 l/h (45,5%) em doentes com cancro após uma dose oral única de 160 mg de repotrectinib. Com base na análise FC populacional, a semivida terminal média (DP) da dose única ($t_{1/2}$) foi estimada em 68,6 (29,6) horas e a semivida terminal no estado estacionário $t_{1/2}$ foi estimada em 44,5 (20,8) horas em doentes com cancro.

Após uma dose oral única de 160 mg de [^{14}C] de repotrectinib, 4,84% (0,56% sob a forma inalterada) da radioatividade foi recuperada na urina e 88,8% (50,6% sob a forma inalterada) nas fezes.

Farmacocinética em populações especiais

Compromisso renal

Na análise FC populacional, o compromisso renal ligeiro (eGFR CKD EPI 60 a 90 ml/min, n = 139) ou moderado (eGFR CKD EPI 30 a 60 ml/min, n = 27) não influenciou a depuração de repotrectinib. Repotrectinib não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/min).

Compromisso hepático

Na análise FC populacional, o compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > 1,0 a 1,5 vezes o LSN ou AST > LSN, n = 59) não influenciou a depuração de repotrectinib. A farmacocinética de repotrectinib não foi estabelecida em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes o LSN) ou grave (bilirrubina total > 3 vezes o LSN).

Efeitos da idade, peso corporal, raça e género

Na análise FC populacional, não foram identificadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de repotrectinib com base no género, idade (18 anos a 93 anos), peso corporal (39,5 kg a 169 kg) ou raça (asiática e caucasiana) em adultos.

Pediatria

Estavam disponíveis dados FC de doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos (n = 13, idade de 13 a 15 anos, peso corporal de 46,4 a 76,7 kg). Com base em simulações FC populacionais, os adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos têm uma exposição sistémica semelhante à dos adultos quando lhes é administrada a dose para adultos de 160 mg uma vez por dia durante 14 dias, seguida de 160 mg duas vezes por dia.

Estudos in vitro

Enzimas CYP: repotrectinib induz CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 e CYP2C9, e inibe CYP3A4/5 (trato GI), CYP2C8 e CYP2C9.

Outras vias metabólicas: repotrectinib inibe a UGT1A1.

Sistemas transportadores: repotrectinib inibe a gp-P, BCRP, OATP1B1, MATE1 e MATE2-K. Repotrectinib é um substrato da gp-P e um potencial substrato da MATE2-K e da BCRP.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com repotrectinib.

Genotoxicidade

Repotrectinib não foi mutagénico *in vitro* no ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames).

Repotrectinib causou formações de micronúcleos através de um mecanismo aneugénico em células linfoblastoides humanas TK6 *in vitro* e na medula óssea de ratos *in vivo* em doses > 100 mg/kg de dose nominal. A exposição de animais no nível sem efeitos observados (NOEL) para a aneugenicidade

foi aproximadamente 3,4 vezes superior à exposição humana na dose clínica recomendada (com base na AUC).

Toxicidade reprodutiva

Num estudo preliminar de desenvolvimento embriofetal em ratos, foram observados efeitos teratogénicos e embriofetais (malformação externa fetal de membros posteriores com má rotação e diminuição do peso fetal) e efeitos maternos (crostas e abrasões cutâneas nas regiões cervical e torácica e aumento do peso corporal) em ratos prenhes a exposições inferiores a 2 vezes a exposição humana na dose clínica recomendada.

Não foram efetuados estudos de fertilidade específicos com repotrectinib. Não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em estudos de toxicologia geral realizados em ratos e macacos em qualquer nível de dose testado, o que equivaleu a exposições em ratos de até 2 vezes e 2,6 vezes em machos e fêmeas, respectivamente, e exposições em macacos que estavam abaixo da exposição humana na dose clínica recomendada.

Estudos de toxicidade por dose repetida

Após a administração oral de repotrectinib em doses repetidas diariamente durante até 3 meses, as principais toxicidades observadas em ratos com níveis de exposição < 3 vezes a exposição humana foram crostas/ulcerações cutâneas, efeitos no SNC (ou seja, ataxia e tremores), diminuição dos parâmetros de hemácias e hipocelularidade da medula óssea.

As principais toxicidades observadas em macacos com margens de exposição inferiores à exposição clínica foram vômitos, fezes líquidas, inflamação subaguda/crônica mínima e/ou hiperplasia mínima a ligeira das glândulas mucosas no intestino grosso e diminuição dos parâmetros de hemácias. As ulcerações cutâneas foram consideradas secundárias à inibição de *NTRK*, resultando em perda de sensibilidade e lesões corporais.

Estudos de toxicidade em ratos juvenis

No geral, os ratos juvenis foram tratados e avaliados durante 58 dias (a partir do 12.º dia pós-natal [PND] até ao 70.º PND) em estudos de toxicidade por dose repetida. Foi observada mortalidade relacionada com o SNC entre o 13.º PND e o 15.º PND (aproximadamente equivalente a lactantes) a níveis de exposição ≥ 1,5 vezes a exposição humana na adolescência. Foram observados efeitos reduzidos no crescimento (diminuição do peso corporal, do consumo de alimentos e do comprimento do fêmur) a níveis de exposição ≥ 0,1 vezes a exposição humana na adolescência.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Laurilsulfato de sódio
Croscarmelose sódica
Sílica coloidal anidra
Esterato de magnésio (apenas para cápsulas de 160 mg)

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Azul brilhante (E133 – apenas para cápsulas de 160 mg)

Tinta de impressão (cápsula de 40 mg)

Goma-laca (E904)

Laca alumínica de carmim de índigo (E132)

Tinta de impressão (cápsula de 160 mg)

Goma-laca (E904)

Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

AUGTYRO 40 mg cápsulas

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com fechos de polipropileno (PP) de 2 peças de rosca contínua resistente a crianças (CRCT).

Cada frasco contém 60 cápsulas, acondicionado numa embalagem de cartão.

Cada frasco contém 120 cápsulas, acondicionado numa embalagem de cartão.

Cada embalagem contém um frasco.

AUGTYRO 160 mg cápsulas

Blister transparente de PVC/policlorotrifluoroetileno com tampa de pressão em folha de alumínio.

Embalagens de 20 ou 60 cápsulas com 10 cápsulas em placas de blister.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Augtyro 40 mg cápsulas

EU/1/24/1883/001 (60 cápsulas)

EU/1/24/1883/002 (120 cápsulas)

Augtyro 160 mg cápsulas

EU/1/24/1883/003 (20 cápsulas)

EU/1/24/1883/004 (60 cápsulas)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmar adicionalmente a eficácia independente da histologia, a eficácia apesar de mutações de resistência e as respostas IC de repotrectinib em adultos, o Titular da AIM deve apresentar o CSR final do ensaio em curso em fase 1/2 TRIDENT-1 (todas as coortes).	T1 2029
Para investigar mais aprofundadamente a eficácia e segurança a longo prazo em doentes pediátricos com tumores sólidos que expressam uma fusão do gene <i>NTRK</i> , o Titular da AIM deve apresentar os resultados da análise final de segurança e eficácia do estudo em curso de Fase 1/2, sem ocultação, de segurança, tolerabilidade, farmacocinética e atividade antitumoral de repotrectinib em doentes pediátricos e jovens adultos com tumores malignos avançados ou metastáticos que contêm alterações dos genes <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> ou <i>NTRK1-3</i> (CARE).	T4 2030

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM PARA FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AUGTYRO 40 mg cápsulas
repotrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de repotrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula

60 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1883/001

EU/1/24/1883/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

AUGTYRO 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AUGTYRO 40 mg cápsulas
repotrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de repotrectinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula

60 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM PARA BLISTER**

1. NOME DO MEDICAMENTO

AUGTYRO 160 mg cápsulas
repotrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 160 mg de repotrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

20 cápsulas
60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1883/003

EU/1/24/1883/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

AUGTYRO 160 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

AUGTYRO 160 mg cápsulas
repotrectinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

AUGTYRO 40 mg cápsulas AUGTYRO 160 mg cápsulas repotrectinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é AUGTYRO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AUGTYRO
3. Como tomar AUGTYRO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AUGTYRO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é AUGTYRO e para que é utilizado

O que é AUGTYRO

AUGTYRO é um medicamento contra o cancro que contém a substância ativa repotrectinib.

Para que é utilizado AUGTYRO

AUGTYRO é utilizado para o tratamento de:

- adultos com um tipo de cancro do pulmão chamado “cancro do pulmão de não pequenas células” (CPNPC) que é causado por uma alteração no gene *ROS1* ou,
- adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos com tumores sólidos (cancro) em várias partes do corpo causados por uma alteração no gene *NTRK*.

Cancro do pulmão de não pequenas células *ROS1* positivo

AUGTYRO é utilizado quando:

- um teste demonstrou que as suas células cancerígenas têm uma alteração num gene chamado “*ROS1*” (ver “Como funciona AUGTYRO” abaixo), e
- o seu cancro está avançado, por exemplo, espalhou-se para outras partes do corpo (metastático).

Cancro de tumor sólido com fusão do gene *NTRK* positivo

AUGTYRO é utilizado quando:

- um teste demonstrou que as suas células cancerígenas têm uma alteração num gene chamado “*NTRK*” e se espalharam dentro do órgão afetado ou para outros órgãos do corpo, ou se é

provável que a cirurgia para remover o cancro resulte em complicações graves (ver “Como funciona AUGTYRO” abaixo), e

- tiver recebido tratamento prévio com medicamentos chamados inibidores de *NTRK*, ou
- não tiver recebido tratamento com medicamentos chamados inibidores de *NTRK* e outros tratamentos não são adequados para si.

Como funciona AUGTYRO

AUGTYRO bloqueia a ação de proteínas que não funcionam corretamente em resultado de alterações nos genes *NTRK* ou *ROS1* que as produzem. Estas proteínas anormais podem fazer com que as células cancerígenas cresçam de forma incontrolável. Ao bloquear as proteínas anormais, AUGTYRO pode abrandar ou parar o crescimento das células cancerígenas e pode ajudar a reduzir o cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar AUGTYRO

Não tome AUGTYRO

- se tem alergia ao repotrectinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar AUGTYRO.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar AUGTYRO se:

- tiver tido recentemente tonturas, amnésia, estado confusional, alucinações, mudanças do estado mental, perda de coordenação muscular ou marcha descoordenada ou instável.
- já teve outros problemas pulmonares. Informe imediatamente o seu médico se tiver quaisquer novos sintomas ou se estes se agravarem, incluindo falta de ar, tosse ou febre.
- tem antecedentes de ossos fraturados ou uma condição que possa aumentar o risco de partir ossos.
- tem problemas de fígado.

Outros medicamentos e AUGTYRO

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos para:

- a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA)/infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), como ritonavir, saquinavir, efavirenz
- infeções fúngicas (antifúngicos), como cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- parar convulsões ou ataques (antiepiléticos), como carbamazepina ou fenitoína
- a tuberculose, como rifampicina
- a depressão, como bupropiona, fluvoxamina ou um medicamento à base de plantas, o hipericão (*Hypericum perforatum*)
- cancos, como apalutamida, everolimus
- suprimir o sistema imunitário ou para evitar que o corpo rejeite um transplante de órgão, como sirolimus, tacrolimus, ciclosporina, sulfassalazina
- articulações inflamadas ou doença autoimune das articulações (artrite reumatoide) – metotrexato
- dores fortes, como alfentanilo, fentanilo
- a tensão arterial elevada, como verapamilo, nifedipina, felodipina, valsartan
- diminuir os níveis de colesterol no sangue, como lovastatina, simvastatina, rosuvastatina
- diminuir os níveis de açúcar no sangue, como repaglinida, tolbutamida, metformina
- o refluxo gástrico (azia), como cisaprida, omeprazol
- prevenir a formação de coágulos sanguíneos, como varfarina, dabigatran etexilate

- problemas cardíacos, como digoxina, edoxabano
- alergias, como fexofenadina
- contraceção – se estiver a utilizar contracetivos orais hormonais, também tem de utilizar um método contracetivo de barreira fiável (consulte Gravidez e amamentação).

AUGTYRO com alimentos e bebidas

Não beba sumo de toranja nem coma toranja ou laranjas amargas durante o tratamento com AUGTYRO. Pode aumentar a quantidade do medicamento no sangue para um nível prejudicial.

Gravidez e amamentação

Mulheres e contraceção

Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento porque pode prejudicar o bebé. Se puder engravidar, tem de utilizar um método contracetivo altamente eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 2 meses após parar o tratamento.

Desconhece-se se AUGTYRO pode reduzir o efeito dos medicamentos contracetivos (pílulas ou contracetivos hormonais implantados). Se utiliza contracetivos hormonais, deve utilizar um método contracetivo não hormonal adicional e fiável, como um método de barreira (por exemplo, preservativo), para não engravidar enquanto estiver a tomar AUGTYRO e durante 2 meses após ter parado o tratamento.

Fale com o seu médico sobre os métodos contracetivos adequados para si e para o seu parceiro.

Homens e contraceção

A sua parceira deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento porque pode prejudicar o bebé. Se a sua parceira puder engravidar, deve usar preservativos durante o tratamento e durante pelo menos 4 meses após parar o tratamento.

Fale com o seu médico sobre os métodos contracetivos adequados para si e para a sua parceira.

Gravidez

- Não tome AUGTYRO se estiver grávida, pois pode prejudicar o bebé.
- Se for uma mulher que pode engravidar, o seu médico realizará um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com AUGTYRO.
- Se engravidar enquanto estiver a tomar o medicamento ou durante os 2 meses após a última dose, informe imediatamente o seu médico.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento. Isto porque não se sabe se AUGTYRO pode passar para o leite materno e, por conseguinte, se pode prejudicar o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

AUGTYRO pode afetar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. AUGTYRO pode causar-lhe:

- sensação de tonturas
- perturbações do equilíbrio ou da coordenação
- desmaios (perda de consciência)
- sensação de cansaço
- alterações do estado mental, sensação de confusão ou ver coisas que não existem (alucinações)
- visão turva

Nestas situações, não deve conduzir, utilizar uma bicicleta nem usar máquinas até que os sintomas desapareçam. Fale com o seu médico ou farmacêutico para saber se pode conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

AUGTYRO contém sódio

AUGTYRO contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar AUGTYRO

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

A dose recomendada é 160 mg uma vez por dia durante os 14 primeiros dias, seguida de 160 mg duas vezes por dia até que o seu médico lhe diga o contrário.

Dependendo da resposta ao tratamento, o seu médico pode sugerir uma dose mais baixa ou mesmo interromper o tratamento por um curto período de tempo. Para doses mais baixas, é possível que seja necessário tomar uma dose de 120 mg (três cápsulas de 40 mg) ou uma dose de 80 mg (duas cápsulas de 40 mg).

Tome este medicamento exatamente como está descrito neste folheto, ou de acordo com as indicações do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Como tomar AUGTYRO

Tome AUGTYRO por via oral, com ou sem alimentos. Engula cada cápsula inteira. Não abra, esmague nem dissolva o conteúdo das cápsulas.

Se tomar mais AUGTYRO do que deveria

Se tomar mais AUGTYRO do que deveria, fale com um médico ou dirija-se imediatamente a um hospital. Leve consigo a embalagem do medicamento e este folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar AUGTYRO

Caso se tenha esquecido de uma dose ou tenha vomitado depois de tomar uma dose, tome a dose seguinte conforme prescrito. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar AUGTYRO

Não pare de tomar este medicamento sem primeiro falar com o seu médico. É importante tomar AUGTYRO todos os dias durante o tempo que o seu médico o prescrever. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico se detetar algum dos seguintes sintomas após ter tomado AUGTYRO:

- sente-se tonto, confuso, tem alterações de humor, alucinações (ver coisas que não existem) ou problemas de memória (alterações cognitivas) ou perde a coordenação muscular, anda de forma descoordinada ou instável (ataxia)

- tem falta de ar (dispneia), tosse, febre (pirexia) ou problemas que causem cicatrizes nos pulmões
- nota qualquer dor nas articulações, dor óssea, deformações ou alterações na sua capacidade locomotora, pois pode ser sinal de fraturas

O seu médico pode reduzir a dose, interromper o tratamento por um curto período de tempo ou parar completamente o tratamento.

Outros efeitos indesejáveis incluem

Adultos

Efeitos indesejáveis **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- infecção dos pulmões
- diminuição do número de glóbulos vermelhos saudáveis que transportam o oxigénio pelo corpo (anemia)
- tonturas
- perda de coordenação muscular, andar instável (ataxia)
- alterações significativas nos padrões de pensamento (alterações cognitivas)
- sensações do tipo dormência, e formigueiro (parestesia)
- inflamação (inchaço e vermelhidão) ou degeneração dos nervos periféricos (os nervos fora do cérebro e da espinha medula) causando dormência, formigueiro, ardor (neuropatia sensitiva periférica)
- perturbações do sono
- dores de cabeça
- alteração do paladar (disgeusia)
- ver flashes de luz, visão turva, sensibilidade à luz, moscas volantes ou visão dupla (alterações da visão)
- falta de ar
- tosse
- vontade de vomitar (náuseas)
- vômito
- prisão de ventre
- diarreia
- fraqueza muscular
- dores nas pernas e/ou braços
- dores nas articulações (artralgia)
- dor muscular (mialgia)
- dorsalgia
- febre
- sensação de cansaço (fadiga)
- apetite diminuído
- tumefação dos tornozelos, pés e mãos
- aumento do nível sanguíneo da enzima (creatinafosfoquinase) do músculo
- aumento de peso
- aumento das quantidades das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase

Efeitos indesejáveis **frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- aumento do nível sanguíneo da enzima (ácido úrico) (hiperuricemias)
- inflamação e problemas que causam cicatrizes nos pulmões
- líquido à volta dos pulmões (derrame pleural)
- dor no abdómen
- fraturas ósseas
- aumento da quantidade de enzimas hepáticas gamaglutamiltransferase ou fosfatase alcalina no sangue

- diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos chamados linfócitos
- diminuição do nível de glóbulos brancos
- diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos chamados neutrófilos
- queda

Doentes com idade igual ou inferior a 18 anos

Efeitos indesejáveis **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diminuição do número de glóbulos vermelhos saudáveis que transportam o oxigénio pelo corpo (anemia)
- apetite aumentado
- níveis elevados de potássio no sangue
- aumento do nível sanguíneo da enzima (ácido úrico) (hiperuricemias)
- tonturas
- perda de coordenação muscular, andar instável (ataxia)
- alterações significativas nos padrões de pensamento (alterações cognitivas)
- sensações do tipo dormência, e formigueiro (parestesia)
- perturbações do sono
- cefaleia
- alteração do paladar (disgeusia)
- ver flashes de luz, visão turva, sensibilidade à luz, moscas volantes ou visão dupla (alterações da visão)
- falta de ar
- tosse
- vontade de vomitar (náuseas)
- vômito
- obstipação
- diarreia
- dor no abdómen
- fraturas ósseas
- dores nas articulações (artralgia)
- febre
- sensação de cansaço (fadiga)
- aumento do nível sanguíneo da enzima (creatinafosfoquinase) do músculo
- aumento de peso
- diminuição do número de glóbulos brancos chamados linfócitos
- diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos
- diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos chamados neutrófilos
- aumento das quantidades das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase ou fosfatase alcalina no sangue

Efeitos indesejáveis **frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infecção dos pulmões
- inflamação (tumefação e vermelhidão) ou degeneração dos nervos periféricos (os nervos fora do cérebro e da espinha medula) causando dormência, formigueiro, ardor (neuropatia sensitiva periférica)
- líquido à volta dos pulmões (derrame pleural)
- sensações como dormência e formigueiro nos lábios, na língua ou em toda a boca (parestesia oral), dor muscular (mialgia)
- fraqueza muscular
- queda

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos

indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar AUGTYRO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no frasco ou no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AUGTYRO

A substância ativa é repotrectinib.

AUGTYRO 40 mg: cada cápsula contém 40 mg de repotrectinib

AUGTYRO 160 mg: cada cápsula contém 160 mg de repotrectinib

Os outros componentes são:

- *Conteúdo da cápsula*: celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio (apenas cápsulas de 160 mg) (ver secção 2).
- *Invólucro da cápsula*: gelatina, dióxido de titânio (E171), azul brilhante (E133 – apenas cápsulas de 160 mg).
- Tinta de impressão (cápsulas de 40 mg): goma-laca (E904) e laca alumínica de carmim de índigo (E132)
- Tinta de impressão (cápsulas de 160 mg): goma-laca e dióxido de titânio.

Qual o aspeto de AUGTYRO e conteúdo da embalagem

As cápsulas de AUGTYRO 40 mg são de cor branca opaca com “REP 40” impresso a azul.

As cápsulas de AUGTYRO 160 mg são de cor azul opaca com “REP 160” impresso a branco.

AUGTYRO 40 mg é fornecido numa embalagem contendo um frasco com 60 ou 120 cápsulas.

AUGTYRO 160 mg é acondicionado em placas de blister contendo 10 cápsulas. Cada embalagem contém 20 ou 60 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Polka

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

• Autorização de Introdução no Mercado condicional

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.