

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AUGTYRO 40 mg capsule
AUGTYRO 160 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

AUGTYRO 40 mg capsule

Fiecare capsulă conține repotrectinib 40 mg.

AUGTYRO 160 mg capsule

Fiecare capsulă conține repotrectinib 160 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă (capsulă)

AUGTYRO 40 mg capsule

Capsulă gelatinoasă, de mărime 0 (21,7 mm lungime), cu corp și capac opac de culoare albă și având textul „REP 40” inscripționat cu cerneală albastră pe capac.

AUGTYRO 160 mg capsule

Capsulă gelatinoasă, de mărime 0 (21,7 mm lungime), cu corp și capac opac de culoare albastră și având textul „REP 160” inscripționat cu cerneală albă pe capac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

AUGTYRO administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) *ROS1*-pozitiv, avansat.

AUGTYRO administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani și peste, cu tumori solide avansate care exprimă o fuziune a genei *NTRK* și

- care au utilizat anterior un inhibitor NTRK, sau
- care nu au utilizat anterior un inhibitor NTRK și în cazul cărora opțiunile de tratament care nu vizează NTRK oferă beneficii clinice limitate sau au fost epuizate (vezi pct. 4.4 și 5.1)

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu AUGTYRO trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Testarea ROS1

Selecția pacienților pentru tratamentul cu repotrectinib, pe baza statusului ROS1-pozitiv în NSCLC, trebuie efectuată cu ajutorul unui dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (IVD) cu marcaj CE, cu scopul prevăzut corespunzător. Dacă nu este disponibil dispozitivul pentru IVD cu marcaj CE, trebuie utilizat un test validat alternativ (vezi pct. 4.1 și 5.1).

Testarea NTRK

Selecția pacienților pentru tratamentul cu repotrectinib, pe baza statusului NTRK-pozitiv în tumori solide, trebuie efectuată cu ajutorul unui dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (IVD) cu marcaj CE, cu scopul prevăzut corespunzător. Dacă nu este disponibil dispozitivul pentru IVD cu marcaj CE, trebuie utilizat un test validat alternativ (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Doze

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, ROS1-pozitiv

Doza recomandată pentru adulți este de 160 mg repotrectinib, administrată o dată pe zi timp de 14 zile, urmată de doza de 160 mg repotrectinib, administrată de două ori pe zi, până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul NTRK

Doza recomandată pentru adulți și pentru adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani și peste este de 160 mg repotrectinib, administrată o dată pe zi timp de 14 zile, urmată de doza de 160 mg repotrectinib, administrată de două ori pe zi, până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Doză omisă

Dacă o doză este omisă sau dacă un pacient prezintă vărsături în orice moment după administrarea unei doze, dozele ulterioare trebuie continuate conform prescripției. Nu trebuie luate două doze în același timp.

Modificări ale dozei în caz de reacții adverse

Reduceri recomandate ale dozelor în caz de reacții adverse sunt prezentate în Tabelul 1:

Tabelul 1: Reducerile recomandate ale dozelor în caz de reacții adverse

Doză prescrisă	Reducerea dozei	
	Prima apariție	A doua apariție
160 mg o dată pe zi	120 mg o dată pe zi	80 mg o dată pe zi
160 mg de două ori pe zi	120 mg de două ori pe zi	80 mg de două ori pe zi

Modificările recomandate ale dozelor în cazul anumitor reacții adverse sunt prezentate în Tabelul 2 (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tabelul 2: Modificările recomandate ale dozelor în cazul anumitor reacții adverse

Reacții adverse	Severitate*	Modificarea dozei
Efecte asupra sistemului nervos central	Intolerabile de Grad 2	- Întrerupere temporară până când se ajunge la un grad mai mic decât sau egal cu gradul 1 sau la nivelul inițial. - Continuare cu aceeași doză sau cu o doză redusă, după cum este adecvat clinic.
	Grad 3	- Întrerupere temporară până când se ajunge la un grad mai mic decât sau egal cu gradul 1 sau la nivelul inițial. - Continuare cu o doză redusă.
	Grad 4	Oprire definitivă.
Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită	Orice grad	- Întrerupere temporară dacă se suspectează BPI/pneumonită. - Oprire definitivă dacă BPI/pneumonita este confirmată.
Alte reacții adverse relevante din punct de vedere clinic	Intolerabile de Grad 2	- Întrerupere temporară până când se ajunge la un grad mai mic decât sau egal cu gradul 1 sau la nivelul inițial. - Continuare cu aceeași doză sau cu o doză redusă dacă remisia are loc în decurs de 4 săptămâni.
	Grad 3 sau 4	- Întrerupere temporară până la remisie sau până la ameliorarea reacției adverse până la recuperare sau până la ameliorarea până la gradul 1 sau până la nivelul inițial. - Continuare cu aceeași doză sau cu o doză redusă dacă remisia are loc în decurs de 4 săptămâni. - Oprire definitivă dacă reacția adversă nu se remite în decurs de 4 săptămâni. - Oprire definitivă în caz de evenimente recurente de gradul 4.

*Grad evaluat conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse, ale institutului NCI, versiunea 4.0

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. AUGTYRO nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie totală $> 1,0$ până la $1,5$ ori LSN sau AST $>$ LSN) AUGTYRO nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubinemie totală $> 1,5$ până la 3 ori LSN) sau severă (bilirubinemie totală > 3 ori LSN) și AUGTYRO nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată/severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea AUGTYRO la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu NSCLC ROS1-pozitiv nu au fost stabilite.

Siguranța și eficacitatea AUGTYRO la copii cu vârsta sub 12 ani cu tumori solide *NTRK*-pozitive nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

AUGTYRO este pentru administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi, la aceeași oră în fiecare zi. Capsulele nu trebuie deschise, zdrobite, mestecate și conținutul capsulei nu trebuie dizolvat.

AUGTYRO poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2), dar nu trebuie luat cu grepfrut, suc de grepfrut sau portocale de Sevilla (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea în cazul diferitelor tipuri de tumori

Beneficiul medicamentului AUGTYRO a fost stabilit în cadrul unor studii cu un singur braț, care au inclus pacienți adulți (N = 88) ale căror tumori prezentau fuziuni de gene de tipul *NTRK*. Efectele favorabile ale medicamentului AUGTYRO au fost demonstrate pe baza ratei generale de răspuns și a duratei de răspuns în cazul unui număr limitat de tipuri de tumori. Efectul poate fi diferit din punct de vedere cantitativ, în funcție de tipul tumorii, precum și de modificările genomice concomitente (vezi pct. 5.1).

Sistem nervos central (SNC)

La pacienții cărora li s-a administrat AUGTYRO a fost raportat un spectru larg de reacții adverse la nivelul SNC, incluzând amețală, ataxie și tulburări cognitive (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie informați cu privire la aceste riscuri asociate cu AUGTYRO, deoarece acestea pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie instruiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă reacții adverse la nivelul SNC (vezi pct. 4.7). Administrarea AUGTYRO trebuie întreruptă temporar și apoi continuată cu aceeași doză sau cu o doză redusă după ameliorare sau oprită definitiv, în funcție de severitate (vezi pct. 4.2).

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

Pacienții trebuie instruiți să raporteze simptomele de BPI/pneumonită, care pot include dificultăți la respirație (dispnee), tuse, wheezing, durere sau constricție toracică și hemoptizie. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor pulmonare, nou apărute sau agravate, sugestive pentru BPI/pneumonită. Administrarea AUGTYRO trebuie întreruptă la pacienții cu suspiciune de BPI/pneumonită și oprită definitiv dacă BPI/pneumonita este confirmată (vezi pct. 4.2).

Fracturi de schelet

La pacienții adulți, adolescenți și copii cărora li s-a administrat AUGTYRO în cadrul studiilor clinice au fost raportate fracturi de schelet. La pacienții adulți, adolescenți și copii, unele fracturi au survenit în contextul unei căderi sau al altor traume la nivelul zonei afectate. La unii pacienți au fost raportate anomalii radiologice, care pot indica implicare tumorală. Atât la pacienții adulți, cât și la copii și adolescenți, cele mai multe fracturi au fost fracturi la nivelul extremităților inferioare (de exemplu, fibulă, tibie sau oasele piciorului). Pacienții cu semne sau simptome de fracturi (de exemplu, durere, modificări ale mobilității, deformare) trebuie evaluați cu promptitudine.

Hepatotoxicitate

La pacienții cărora li s-a administrat AUGTYRO a fost raportată hepatotoxicitate iatrogenă (vezi pct. 4.8). Analizele funcției hepatice, inclusiv ALT, AST și bilirubina, trebuie monitorizate conform indicațiilor clinice.

Insuficiență hepatică

AUGTYRO nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. AUGTYRO nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, din cauza riscului potențial de supraexpunere și a riscului crescut de evenimente adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Contracepția la femei și bărbați

AUGTYRO poate dăuna fătului atunci când este administrat unei femei gravide (vezi pct. 5.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să facă un test de sarcină sub supraveghere medicală înaintea inițierii tratamentului cu AUGTYRO. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficacitate crescută pe durata tratamentului cu AUGTYRO și timp de 2 luni după administrarea dozei finale.

AUGTYRO poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică, inclusiv a contraceptivelor orale (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Pacienții bărbați cu parteneri de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească prezervative în timpul tratamentului cu AUGTYRO și timp de 4 luni după administrarea dozei finale (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung a utilizării AUGTYRO la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Interacțiuni cu alte medicamente

Administrarea concomitentă de AUGTYRO cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A/gp P crește concentrațiile plasmatice de repotrectinib (vezi pct. 4.5), ceea ce poate crește riscul de reacții adverse. Administrarea concomitentă de AUGTYRO cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A/gp P trebuie evitată.

În timpul tratamentului cu AUGTYRO, trebuie evitat consumul de grepfrut și de produse pe bază de grepfrut.

Administrarea concomitentă de AUGTYRO cu un inductor puternic sau moderat al CYP3A/gp P scade concentrațiile de repotrectinib (vezi pct. 4.5), ceea ce poate reduce eficacitatea AUGTYRO. Administrarea concomitentă trebuie evitată.

Excipienți

AUGTYRO conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pe baza datelor *in vitro*, repotrectinib este un substrat pentru CYP3A4 și gp P.

Efectele altor medicamente asupra repotrectinib

Efectul inhibitorilor CYP3A4 și al inhibitorilor gp P asupra repotrectinib

Administrarea orală concomitentă de doze repetate de itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A4 și gp P) cu o doză unică de 80 mg de repotrectinib a crescut ASC_{0-inf} a repotrectinib de 5,9 ori și C_{max} de 1,7 ori. Administrarea concomitentă de AUGTYRO cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 sau gp P (inclusiv, dar fără limitare la, ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, verapamil, nifedipină, felodipină, fluvoxamină, grepfrut sau portocale de Sevilla) crește concentrațiile plasmatice de repotrectinib și, prin urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Efectul inductorilor CYP3A4 și gp P asupra repotrectinib

Administrarea orală concomitentă de doze repetate de rifampicină (un inductor puternic al CYP3A4 și gp P) cu o doză unică de 160 mg de repotrectinib a redus ASC_{0-inf} a repotrectinib cu 92% și C_{max} cu 79%. Administrarea concomitentă de AUGTYRO cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 sau gp P (inclusiv, dar fără limitare la, carbamazepină, fenitoină, rifampicină, sunătoare - *Hypericum perforatum*, apalutamidă, ritonavir) scade concentrațiile plasmatice de repotrectinib și, prin urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Efectele repotrectinib asupra altor medicamente

Efectul repotrectinib asupra substraturilor CYP3A4

Repotrectinib este un inductor moderat al CYP3A4. Administrarea concomitentă a 160 mg de repotrectinib o dată pe zi timp de 14 zile, urmată de administrarea de două ori pe zi timp de 7 zile, a redus ASC_{0-inf} cu 69% și C_{max} cu 48% ale midazolam utilizat oral ca doză unică (un substrat al CYP3A4). Se recomandă prudență când se administrează substraturi ale CYP3A4 (inclusiv, dar fără limitare la, cisapridă, ciclosporină, fentanil, tacrolimus, alfentanil, sirolimus, everolimus, lovastatină și simvastatină) concomitent cu repotrectinib, din cauza riscului de eșec terapeutic.

Efectul repotrectinib asupra substraturilor CYP2B6

Studiile *in vitro* indică faptul că repotrectinib este un inductor al CYP2B6. Administrarea concomitentă de AUGTYRO cu substraturi sensibile ale substraturilor CYP2B6 (inclusiv, dar fără limitare la, bupropionă, efavirenz) poate reduce expunerea la acestea.

Efectul repotrectinib asupra substraturilor enzimelor reglate de PXR

Studiile *in vitro* indică faptul că repotrectinib poate induce enzimele reglate de receptorul pregnan X (PXR), care includ CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și UGT. Datele *in vitro* indică, de asemenea, faptul că repotrectinib inhibă CYP2C8, CYP2C9 și UGT1A1. Nu se cunoaște efectul net *in vivo* al inducției și inhibării sau relevanța clinică a acestuia. Administrarea concomitentă de AUGTYRO cu substraturi ale CYP2C8, CYP2C9 sau CYP2C19 (inclusiv, dar fără limitare la, repaglinidă, warfarină, tolbutamidă sau omeprazol) poate modifica expunerea la acestea.

Efectul repotrectinib asupra altor substraturi ale transportorilor

Datele *in vitro* indică faptul că repotrectinib inhibă gp P, proteina rezistentă la tratamentul pentru cancerul mamar (BCRP), polipeptida organică anionică transportoare (OATP1B1), proteina de extruziune multi-medicamente și toxine (MATE1) și MATE2-K. Administrarea concomitentă de AUGTYRO cu substraturi sensibile ale gp P (inclusiv, dar fără limitare la, dabigatran etexilat, digoxină, edoxaban sau fexofenadină), BCRP (inclusiv, dar fără limitare la, metotrexat, rosuvastatină, sulfasalazină), OATP1B1 (inclusiv, dar fără limitare la, valsartan, statine), MATE1 sau MATE2-K (inclusiv, dar fără limitare la, metformin) poate crește expunerea la acestea. Relevanța clinică nu este cunoscută.

Contraceptive orale

Repotrectinib este un inductor moderat al CYP3A4, care poate reduce expunerea la progestativ sau estrogen într-o măsură care ar putea reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică, inclusiv a contraceptivelor orale. Astfel, femeilor care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică li se recomandă să utilizeze o metodă de tip barieră (vezi pct. 4.6).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să facă un test de sarcină sub supraveghere medicală înaintea inițierii tratamentului cu AUGTYRO.

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficacitate crescută pe durata tratamentului cu AUGTYRO și timp de cel puțin 2 luni după administrarea dozei finale. AUGTYRO poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică, inclusiv a contraceptivelor orale. Dacă se utilizează mijloace de contracepție hormonală, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie instruite să utilizeze o metodă contraceptivă suplimentară de tip barieră (vezi pct. 4.5).

Pacienții bărbați cu partener de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească prezervative în timpul tratamentului cu AUGTYRO și timp de 4 luni după administrarea dozei finale.

Sarcina

Nu sunt disponibile date despre utilizarea AUGTYRO la femeile gravide. Pe baza studiilor la animale și a mecanismului de acțiune, repotrectinib poate dăuna fătului atunci când este administrat femeilor gravide. AUGTYRO nu trebuie utilizat decât dacă starea clinică a femeii necesită tratament cu AUGTYRO. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficacitate crescută (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă repotrectinib sau metaboliții săi se excretă în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu AUGTYRO și timp de 10 zile după administrarea dozei finale.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu repotrectinib (vezi pct. 5.3). Efectul repotrectinib asupra fertilității la bărbați și femei este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

AUGTYRO are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați cu privire la potențialele efecte asupra SNC și tulburări de vedere asociate cu AUGTYRO, deoarece aceste efecte pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie instruiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă reacții adverse la nivelul SNC și tulburări de vedere (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la adulți au fost amețea (65%), disgeuzia (57%), constipația (39%), parestezia (39%), anemia (38%) și dispneea (31%). Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost pneumonia (6,2%), dispneea (3,5%), efuziunea pleurală (3,0%), pirexia (1,2%), slăbiciunea musculară (1,1%), anemia (1,1%) și pneumonita (1,1%). Reacțiile adverse de grad ≥ 3 au survenit la 43% dintre pacienți, iar anemia (8,8%), dispneea (6,7%), pneumonia (5,7%), creșterea valorilor serice ale creatinfosfokinazei (3,4%), creșterea în greutate (3,2%), creșterea valorilor serice ale aspartat

aminotransferazei (2,7%), efuziunea pleurală (2,3%) și scăderea numărului de neutrofile (2,1%) au fost cele mai frecvent raportate. Oprirea definitivă a tratamentului din cauza unei reacții adverse a fost necesară la 6,2% dintre pacienți.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelele 3 și 4 sumarizează reacțiile adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat AUGTYRO în studiul TRIDENT-1 la adulți (n = 565) și, respectiv, în studiul CARE (n = 38) care a inclus copii și adolescenți. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Dacă nu se specifică altfel, frecvența reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse din orice cauză identificate la pacienții expuși la AUGTYRO cu o durată mediană de 7,6 luni în cadrul studiului clinic. Vezi pct. 5.1 pentru informații privind studiul clinic principal.

Tabelul 3: Reacțiile adverse survenite la pacienții adulți cărora li s-a administrat AUGTYRO

		% Toate gradele	% Grad ≥ 3
Infecții și infestări			
Foarte frecvente	pneumonie	10,3	5,7
Tulburări hematologice și limfatice			
Foarte frecvente	anemie	38,1	8,8
Tulburări metabolice și de nutriție			
Frecvente	hiperuricemie ^a	5,0	0,7
Tulburări ale sistemului nervos			
Foarte frecvente	amețeală ^b	65,5	3,2
	ataxie ^c	29,0	0,5
	tulburări cognitive ^d	22,3	1,2
	parestezie ^e	39,1	0,7
	neuropatie senzitivă periferică ^f	20,2	1,1
	tulburări de somn ^g	17,3	0,2
	cefalee	20,0	0,4
	disgeuzie ^h	56,5	0
Tulburări oculare			
Foarte frecvente	tulburări de vedere ⁱ	14,2	0,5
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Foarte frecvente	dispnee	31,3	6,7
	tuse	18,9	0,2
Frecvente	pneumonită ^j	3,2	0,9
	efuziune pleurală	7,1	2,3
Tulburări gastro-intestinale			
Foarte frecvente	greață	20,7	1,2
	vărsături	14,5	1,1
	constipație	39,3	0,2
	diaree	15,0	0,9
Frecvente	dureri abdominale	7,3	0,5

		% Toate gradele	% Grad ≥ 3
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Foarte frecvente	slăbiciune musculară	21,6	1,9
	durere la nivelul extremităților	11,9	0,4
	artralgie	15,2	0,4
	mialgie	12,2	0,5
	dureri de spate	10,1	0,5
Frecvente	fracturi de schelet ^k	3,5	0,5
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Foarte frecvente	pirexie	12,7	0,7
	fatigabilitate	24,8	1,2
	scădere a poftei de mâncare	11,3	0,4
	edem periferic	11,7	0
Investigații diagnostice			
Foarte frecvente	creștere a valorilor serice ale creatinfosfokinazei	17,5	3,4
	creștere în greutate	14,7	3,2
	creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei	22,1	1,9
	creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei	20,9	2,7
Frecvente	scădere a numărului de limfocite	4,6	1,6
	scădere a numărului de leucocite	9,0	0,9
	scădere a numărului de neutrofile	8,0	2,1
	creștere a valorilor serice ale gama-glutamyltransferazei	6,7	1,2
	creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline	8,3	1,1
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			
Frecvente	cădere	4,6	0,5

^a Hiperuricemie (hiperuricemie, concentrații crescute de acid uric în sânge)

^b Amețeală (amețeală, vertij, amețeală posturală, amețeală la efort, vertij pozițional)

^c Ataxie (ataxie, tulburări de mers, tulburări de echilibru, ataxie cerebeloasă, coordonare anormală, nistagmus)

^d Tulburări cognitive (afectare a memoriei, perturbări ale atenției, tulburare cognitivă, stare de confuzie, delir, amnezie, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție, afazie, stare alterată de conștiință, nivel scăzut de conștiință, bradifrenie, iluzii, disgrafie, halucinații, dizabilitate intelectuală, tulburări mintale, modificări ale statusului mental, decompensare neurologică)

^e Parestezie (parestezie, hipoestezie, disestezie, senzație de arsură, anestezie, furnicături)

^f Neuropatie senzitivă periferică (nevralgie, neuropatie periferică, neuropatie senzitivă periferică, neuropatie motorie periferică, neuropatie senzori-motorie periferică, polineuropatie)

^g Tulburări de somn (somniază, insomnie, hipersomnie, sindrom de apnee în somn, tulburări de somn, vise anormale, narcolepsie, sindrom de apnee obstructivă în somn, sforăit)

^h Disgeuzie (disgeuzie, tulburări ale gustului, ageuzie, tulburări senzoriale, alodinie, hipogeuzie, pierdere senzorială)

ⁱ Tulburări de vedere (vedere încețoșată, afectare a vederii, uscăciune a ochilor, fotofobie, defect de câmp vizual, conjunctivită, diplopie, dureri oculare, edem periorbital, astenopie, cataractă, hematoc ocular, reacție de fotosensibilitate, acuitate vizuală redusă, flocoane intravitroase, blefarospasm, cataractă nucleară, daltonism, infecție oculară, edem ocular, tumefacție oculară, tulburări ale pleoapelor, leziuni ale pleoapelor, prurit al pleoapei, glaucom, iridociclită, miopie, orbire nocturnă, herpes zoster oftalmic, edem orbital)

^j Pneumonită (pneumonită, boală pulmonară interstițială)

^k Fracturi de schelet (fractură la nivelul oaselor piciorului, fractură costală, fractură patologică, fractură de acetabul, fractură de gleznă, fractură de femur, fractură de fibulă, fractură de compresie vertebrală, fractură de stern, fractură la nivelul membrelor superioare)

Tabelul 4: Reacții adverse survenite la copii și adolescenți cu vârsta ≤ 18 ani cărora li s-a administrat AUGTYRO în studiul CARE*

		% Toate gradele	% Grad ≥ 3
Infecții și infestări			
Frecvente	pneumonie	5,3	2,6
Tulburări hematologice și limfatice			
Foarte frecvente	anemie	50,0	15,8
Tulburări metabolice și de nutriție			
Foarte frecvente	creștere a poftei de mâncare	13,2	0
	hiperpotasemie	10,5	0
	hiperuricemie ^a	15,8	0
Tulburări ale sistemului nervos			
Foarte frecvente	amețeală	21,1	0
	ataxie ^b	15,8	0
	tulburări cognitive ^c	10,5	0
	parestezie	13,2	0
	tulburări de somn ^d	18,4	2,6
	cefalee	31,6	0
	disgeuzie ^e	26,3	0
Frecvente	neuropatie senzitivă periferică ^f	5,3	0
Tulburări oculare			
Foarte frecvente	tulburări de vedere ^g	10,5	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Foarte frecvente	dispnee	15,8	2,6
	tuse	26,3	0
Frecvente	efuziune pleurală	5,3	2,6
Tulburări gastro-intestinale			
Foarte frecvente	greață	28,9	0
	vărsături	21,1	0
	constipație	39,5	2,6
	diaree	18,4	5,3
	dureri abdominale	15,8	2,6
Frecvente	parestezie orală	7,9	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Foarte frecvente	fracturi de schelet ^h	18,4	5,3
	artralgie	10,5	0
Frecvente	mialgie	7,9	0
	slăbiciune musculară	7,9	0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Foarte frecvente	pirexie	26,3	0
	fatigabilitate	36,8	2,6

		% Toate gradele	% Grad ≥ 3
Investigații diagnostice			
Foarte frecvente	creștere a valorilor serice ale creatinfosfokinazei	15,8	0
	creștere în greutate	26,3	15,8
	scădere a numărului de limfocite	18,4	0
	scădere a numărului de leucocite	23,7	0
	scădere a numărului de neutrofile	21,1	2,6
	creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei	23,7	2,6
	creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline	13,2	0
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			
Frecvente	cădere	7,9	0

^a Hiperuricemie (hiperuricemie, concentrații crescute de acid uric în sânge)

^b Ataxie (tulburări de mers, ataxie)

^c Tulburări cognitive (afazie, stare de confuzie, afectare a memoriei, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție, nivel scăzut de conștiință)

^d Tulburări de somn (somnolență, insomnie, sindrom de apnee obstructivă în somn)

^e Disgeuzie (disgeuzie, alodinie)

^f Neuropatie senzitivă periferică (neuropatie senzitivă periferică, neuropatie motorie periferică)

^g Tulburări de vedere (vedere încețoșată, dureri oculare, hemianopie omonimă, fotofobie, afectare a vederii)

^h Fracturi de schelet (fractură de gleznă, fractură la nivelul oaselor piciorului, fractură de stres, fractură de fibulă, fractură, fractură de tibie)

* Frecvențele includ date de la doi pacienți adulți

Descrierea unor reacții adverse selecționate

Amețeală

Dintre cei 565 pacienți adulți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de AUGTYRO în TRIDENT-1, amețeala (inclusiv amețeală, vertij, amețeală posturală, amețeală la efort și vertij pozițional) a fost raportată la 65,5% (370/565) dintre pacienți; amețeala de grad 3 a fost raportată la 3,2% (18/565) dintre pacienți.

Timpul median până la debut a fost de 7 zile (interval: între 1 zi și 2,1 ani). Remisia s-a obținut la 187 pacienți (50,5%), timpul median până la remitere fiind de 40,0 săptămâni (interval: între 0,1 săptămâni și 323,6+ săptămâni). Reducerea dozei a fost necesară la 11,5% (65/565) dintre pacienți și la 10,3% (58/565) a fost necesară întreruperea administrării AUGTYRO din cauza amețelii.

Ataxie

Ataxia (inclusiv ataxie, tulburări de mers, tulburări de echilibru, ataxie cerebeloasă și coordonare anormală) a fost raportată la 29,0% (164/565) dintre pacienți; ataxia de grad 3 a fost raportată la 0,5% (3/565) dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 17 zile (interval: între 1 zi și 3,1 ani). Remisia s-a obținut la 85 pacienți (51,8%), timpul median până la remitere fiind de 28,4 săptămâni (interval: între 0,4+ săptămâni și 257,6+ săptămâni). Reducerea dozei a fost necesară la 7,6% (43/565) dintre pacienți, la 5,0% (28/565) a fost necesară întreruperea administrării și la 0,2% (1/565) s-a oprit definitiv tratamentul cu AUGTYRO din cauza ataxiei.

Tulburări cognitive

Tulburările cognitive au fost raportate la 22,3% (126/565) dintre pacienți. Tulburările cognitive au inclus: afectare a memoriei (12,2%), perturbări ale atenției (10,3%), tulburare cognitivă (6,2%), stare de confuzie (2,1%), delir (1,2%), amnezie (0,9%), tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție, afazie (0,7% fiecare), nivel scăzut de conștiință (0,5%), stare alterată de conștiință, decompensare neurologică (0,4% fiecare), bradifrenie, iluzii, disgrafie, halucinații, dizabilitate intelectuală, tulburări mintale și modificări ale statusului mental (0,2% fiecare); tulburările cognitive de grad 3 au fost raportate la 1,2% (7/565) dintre pacienți. Timpul median până la debutul tulburărilor cognitive a fost de 37 zile (interval: între 1 zi și 2,1 ani). Remisia s-a obținut la 56 pacienți (44,4%), timpul median până la remitere fiind de 69,3 săptămâni (interval: între 0,1 săptămâni și 235,7+ săptămâni). Reducerea

dozei a fost necesară la 1,9% (11/565) dintre pacienți, la 1,6% (9/565) a fost necesară întreruperea administrării și la 0,9% (5/565) dintre pacienți s-a oprit definitiv tratamentul cu AUGTYRO din cauza reacțiilor adverse cognitive.

Incidența reacțiilor adverse raportate la nivelul SNC a fost similară la pacienții cu sau fără metastaze la nivelul SNC.

Fracturi de schelet

Fracturile de schelet (inclusiv: fractură la nivelul oaselor piciorului, fractură costală, fractură patologică, fractură de acetabul, fractură de gleznă, fractură de femur, fractură de fibulă, fractură de compresie vertebrală, fractură de stern, fractură la nivelul membrelor superioare) au fost raportate la 3,5% (20/565) dintre pacienți; fracturile de schelet de grad 3 au fost raportate la 0,4% (2/565) dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 5,6 luni (interval: între 10 zile și 2,5 ani). Remisia s-a obținut la 10 pacienți (50,0%), timpul median până la remitere fiind de 40 săptămâni (interval: între 0,1 săptămâni și 220,9+ săptămâni). Întreruperea administrării a fost necesară la 0,7% (4/565) dintre pacienți. Oprirea definitivă a tratamentului cu AUGTYRO a fost necesară la 0,2% (1/565) dintre pacienți din cauza fracturilor de schelet.

Fracturile de schelet (inclusiv: fractură de gleznă, fractură la nivelul oaselor piciorului, fractură, fractură de stres, fractură de tibie și fractură de fibulă) au fost raportate la 18,4% (7/38) dintre pacienții copii și adolescenți; fracturile de schelet de grad 3 au fost raportate la 5,3% (2/38) dintre pacienții copii și adolescenți. Timpul median până la debut a fost de 4,2 luni (interval: între 25 zile și 16,9 luni). Remisia s-a obținut la 57,1% (4/7) dintre pacienți, timpul până la remitere fiind de 10 zile - 6,7 luni. Întreruperea administrării a fost necesară la 10,5% (4/38) dintre pacienți. Oprirea definitivă a tratamentului cu AUGTYRO a fost necesară la 2,6% (1/38) dintre pacienții copii și adolescenți din cauza fracturilor de schelet.

BPI/pneumonită

Dintre cei 565 pacienți cărora li s-a administrat AUGTYRO, BPI/pneumonita a fost raportată la 3,2% (18/565) dintre pacienți; BPI/pneumonita de grad 3 a fost raportată la 0,9% (5/565) dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 56 zile (între 18 zile și 11,7 luni). Remisia s-a obținut la 12 pacienți (66,7%), timpul median până la remitere fiind de 7,4 săptămâni (interval: între 0,6 săptămâni și 67,7 săptămâni). Întreruperea administrării a fost necesară la 1,4% (8/565) dintre pacienți, la 0,5% (3/565) dintre pacienți a fost necesară reducerea dozei și la 0,9% (5/565) dintre pacienți s-a oprit definitiv tratamentul cu AUGTYRO din cauza BPI/pneumonitei.

Dispnee

Dintre cei 565 pacienți cărora li s-a administrat AUGTYRO, dispneea a survenit la 31,3% (177/565) dintre pacienți, gradul 3 fiind prezent la 5,1% (29/565) dintre pacienți. Timpul median până la debutul dispneei a fost de 43 zile (interval: între 1 zi și 2,1 ani). Remisia s-a obținut la 75 pacienți (42,4%), timpul median până la remitere fiind de 35,6 săptămâni (interval: între 0,1 săptămâni și 269,1+ săptămâni). Reducerea dozei a fost necesară la 1,6% (9/565) dintre pacienți, la 6,5% (37/565) a fost necesară întreruperea administrării și la 1,1% (6/565) s-a oprit definitiv tratamentul cu AUGTYRO din cauza dispneei.

Hepatotoxicitate

Dintre cei 565 pacienți cărora li s-a administrat AUGTYRO, creșterea valorilor serice ale alanin transaminazei (ALT) a survenit la 22,1% (125/565) dintre pacienți, creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) a survenit la 20,9% (118/565), incluzând creșterea de grad 3 a ALT la 1,8% (10/565) și a AST la 2,5% (14/565). Timpul median până la debut a fost de 19 zile (interval: între 1 zi și 2,9 ani). Remisia s-a obținut la 120 pacienți (78,9%), timpul median până la remitere fiind de 5 săptămâni (între 0,7+ săptămâni și 92,0+ săptămâni). Întreruperea administrării a fost necesară la 3% (17/565) dintre pacienți; la 1,2% (7/565) dintre pacienți a fost necesară reducerea dozei.

Tulburări de vedere

Dintre cei 565 pacienți cărora li s-a administrat AUGTYRO, modificări ale vederii au survenit la 14,2% (80/565) dintre pacienți, inclusiv tulburări de vedere de gradul 3 la 0,5% (3/565). Tulburările de

vedere au inclus: vedere încețoșată (4,1%), afectare a vederii (2,3%), uscăciune a ochilor (1,6%). Remisia s-a obținut la 34 pacienți (42,5%), intervalul de timp până la remitere fiind între 0,1 săptămâni și 226,9+ săptămâni. Întreruperea administrării a fost necesară la 1,2% (7/565) dintre pacienți, la 0,2% (1/565) dintre pacienți a fost necesară reducerea dozei și la 0,2% (1/565) dintre pacienți s-a oprit definitiv tratamentul cu AUGTYRO din cauza tulburărilor de vedere.

Slăbiciune musculară

AUGTYRO poate provoca slăbiciune musculară, cu sau fără creșterea valorilor serice ale creatinfosfokinazei (CPK). Dintre cei 565 pacienți cărora li s-a administrat AUGTYRO, slăbiciunea musculară a survenit la 21,6% (122/565) dintre pacienți, gradul 3 fiind prezent la 1,9% (11/565). Timpul median până la debutul slăbiciunii musculare a fost de 39 zile (interval: între 1 zi și 3,4 ani). Remisia s-a obținut la 49 pacienți (40,2%), timpul median până la remitere fiind de 86,6 săptămâni (între 0,3 săptămâni și 236,6+ săptămâni). Întreruperea administrării a fost necesară la 5,5% (31/565) dintre pacienți, la 4,8% (27/565) dintre pacienți a fost necesară reducerea dozei și la 0,9% (5/565) dintre pacienți s-a oprit definitiv tratamentul cu AUGTYRO din cauza slăbiciunii musculare.

Copii și adolescenți

Siguranța AUGTYRO a fost evaluată la 38 pacienți copii și adolescenți (inclusiv 22 copii cu vârstă < 12 ani, 14 copii și adolescenți cu vârste între 12 și 17 ani și 2 pacienți cu vârstă ≥ 18 ani) cu tumori avansate sau metastazate prezentând fuziuni de gene de tipul *ALK*, *ROS1* sau *NTRK1-3*, în studiul CARE deschis de fază I/II, cu un singur braț, multicentric, cu mai multe cohorte. Dintre cei 14 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, 7 pacienți au avut rezultat pozitiv pentru *NTRK*.

Reacțiile adverse observate la pacienții copii și adolescenți au fost comparabile ca frecvență și intensitate cu cele observate la adulți, cu excepția fracturilor de schelet, care au fost observate cu o frecvență mai mare la pacienții copii și adolescenți (18,4%), comparativ cu cele observate la adulți (3,5%). Nu au fost diferențe evidente în spectrul reacțiilor adverse raportate la adulți și la copii și adolescenți, fără reacții adverse noi sau neașteptate observate. Evenimentele raportate la populația adultă pot fi observate și la copii și adolescenți. Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții copii și adolescenți au fost constipația, fatigabilitatea și cefaleea. Cele mai frecvente reacții adverse de grad ≥ 3 la pacienții copii și adolescenți au fost creșterea în greutate, diareea și fracturile de schelet.

Vârstnici

Dintre cei 565 pacienți cărora li s-a administrat AUGTYRO, 25% aveau vârsta de 65 ani sau peste și 6% aveau vârsta de 75 ani sau peste. Frecvența reacțiilor adverse a fost în general similară la pacienții cu vârsta < 65 ani și la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Frecvențele reacțiilor adverse grave au fost mai mari la pacienții cu vârsta de 65-75 ani (48%) și la cei cu vârsta ≥ 75 ani (63%), comparativ cu pacienții cu vârsta de 18-65 ani (37%). Cele mai frecvente reacții adverse grave la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani au fost pneumonia, dispneea și efuziunea pleurală. Rata de oprire definitivă a tratamentului a fost mai mare la pacienții cu vârsta de 65-75 de ani (16%) și ≥ 75 ani (23%), comparativ cu pacienții cu vârsta de 18-65 ani (9%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există o experiență limitată privind supradozajul cu AUGTYRO. Simptomele supradozajului nu sunt stabilite. În caz de supradozaj, medicii trebuie să apeleze la măsurile generale de susținere și la tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori ai protein-kinazei, codul ATC: L01EX28

Mecanism de acțiune

Repotrectinib este un inhibitor al tirozin-protein-kinazei proto-oncogene *ROS1*, al receptorului tropomiozin tirozin-kinazelor (TRK) TRKA, TRKB, TRKC și al kinazei limfomului anaplastic (ALK), cu valori ale CI50 de 0,05 până la 1,04 nM.

Proteinele de fuziune care includ domeniile *ROS1* sau TRK pot stimula potențialul tumorigen prin hiperactivarea căilor de semnalizare descendente, conducând la proliferarea celulară necontrolată. Repotrectinib a demonstrat o inhibare *in vitro* și *in vivo* a liniilor de celule care exprimă oncogenele de fuziune țintite *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC și mutațiile corespondente acestora (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Repotrectinib se leagă în interiorul limitei regiunii de legare la ATP și evită interferența sterică, atât din partea mutației front-solvent, cât și a mutațiilor de tip gatekeeper.

Electrofiziologia cardiacă

Analiza datelor ECG provenite de la 334 pacienți din studiul TRIDENT-1 de fază 2 cărora li s-a administrat AUGTYRO în doza recomandată (status prandial necunoscut), a demonstrat că limita superioară a intervalului de încredere (ÎI) de 90% al modificării medii a QTcF față de valoarea inițială (Δ QTcF) a depășit 10 milisecunde (ms) pentru câteva estimări ale reperelor temporale, dar a rămas < 20 ms.

Pacienții cu risc crescut de prelungire a QTc nu au fost înrolați în TRIDENT-1.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea repotrectinib a fost evaluată la pacienții adulți cu tumori solide care prezintă rearanjări ale *ROS1* sau *NTRK1-3*, într-un studiu clinic de fază I/II, multicentric, cu un singur braț, deschis, cu mai multe cohorte (TRIDENT-1). Pacienților li s-au administrat diferite doze și scheme de tratament cu repotrectinib (la 156 [91%]) s-au administrat oral doze de repotrectinib de 160 mg o dată pe zi în primele 14 zile de tratament, urmat de administrarea orală de două ori pe zi de doze de 160 mg, până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost rata generală de răspuns (RGR) determinată prin analiză centrală independentă în regim orb (BICR), în conformitate cu Criteriile de evaluare a răspunsului tumorilor solide (RECIST) v1.1. Criteriile finale secundare au fost durata răspunsului (DR), supraviețuirea fără progresie (SFP) determinată prin BICR conform RECIST v1.1 și supraviețuirea generală (SG). Răspunsul intracranian conform criteriilor RECIST v1.1 modificate a fost evaluat prin BICR. Evaluările tumorale prin examen imagistic au fost efectuate la interval de cel puțin 8 săptămâni.

NSCLC ROS1-pozitiv

Eficacitatea repotrectinib a fost evaluată la un subgrup de pacienți adulți cu NSCLC *ROS1*-pozitiv, local avansat sau metastazat, cumulați din faza I/II a studiului TRIDENT-1. Pacienții trebuiau să aibă scorul de performanță ECOG ≤ 1 , boală măsurabilă conform RECIST v 1.1, ≥ 8 luni de urmărire medicală de la prima doză. Identificarea fuziunilor *ROS1* în speciamele tumorale a fost determinată prospectiv în laboratoare locale, utilizându-se teste de secvențiere de nouă generație (NGS), reacție în lanț a polimerazei (PCR) sau hibridizare fluorescență *in situ* (FISH). Toate tumorile *ROS1*-pozitive conform testării FISH locale au necesitat confirmare din partea laboratorului central, folosindu-se un

test NGS validat analitic. Fuziunile *ROS1* au fost identificate prin NGS la 57%, prin FISH la 22% și prin PCR la 21% dintre pacienți. Toți pacienții au fost evaluați pentru prezența leziunilor SNC la momentul inițial.

Cei 121 pacienți fără expunere anterioară la inhibitori *ROS1* aveau vârsta mediană de 57 ani (interval: 28 - 93), 23% aveau 65 ani sau peste și 5% aveau 75 ani sau peste. Majoritatea a fost reprezentată de pacienți de sex feminin (56%), asiatici (60%) sau caucazieni (30%) și care nu au fumat niciodată (63%). Scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (38%) și 1 (62%). La momentul inițial, 92% dintre pacienți aveau boală metastazată, 25% dintre pacienți aveau metastaze la nivelul SNC conform BICR; 97% dintre pacienți aveau adenocarcinom; 26% dintre pacienți urmaseră anterior tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină pentru boală local avansată sau metastazată.

Cei 107 pacienți care au utilizat anterior un inhibitor TKI *ROS1* (crizotinib 77%, entrectinib 21% și ceritinib 3%), fără chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină, aveau vârsta mediană de 57 ani (interval: 33-81), 29% aveau 65 ani sau peste și 8% aveau 75 ani sau peste. Majoritatea a fost reprezentată de pacienți de sex feminin (74%), asiatici (42%) sau caucazieni (49%) și care nu au fumat niciodată (68%); scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (34%) și 1 (66%). La momentul inițial, 98% dintre pacienți aveau boală metastazată, 40% aveau metastaze la nivelul SNC conform BICR și 96% aveau adenocarcinom.

Rezultatele privind eficacitatea sunt sumarizate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu NSCLC *ROS1*-pozitiv, conform evaluării prin BICR

Parametri de eficacitate	Pacienți fără expunere anterioară la inhibitori <i>ROS1</i> (N = 121)	Pacienți cu tratament anterior cu inhibitori <i>ROS1</i> (N = 107)
Rată generală de răspuns confirmată, % (Î 95%)	77 (68, 84)	49 (39, 59)
Rată de răspuns complet, N (%)	15 (12)	8 (8)
Rată de răspuns parțial, N (%)	78 (65)	44 (41)
Durată mediană a răspunsului (DRm), în luni (Î 95%)	33,6 (25,5, NE)	14,8 (7,6, NE)
Interval (luni)	1,4+ – 49,7+	1,8+ – 31,4
Răspuns durabil la 12 luni, % (Î 95%)	77 (68, 86)	53 (38, 68)
Răspuns durabil la 18 luni, % (Î 95%)	70 (60, 80)	44 (27, 61)
Răspuns durabil la 24 luni, % (Î 95%)	64 (52, 75)	38 (19, 56)

Reperle DR sunt după estimările K-M.

Perioada minimă de monitorizare a fost de 7 luni.

+ denotă un răspuns care continuă.

NE: neestimat

Timpul median până la răspuns a fost de 1,84 (interval 1,5, 7,4) luni pentru pacienții fără expunere anterioară la TKI și de 1,84 (interval 1,6, 22,1) luni pentru pacienții cu tratament anterior cu TKI.

În rândul celor 121 pacienți fără expunere anterioară la TKI, 14 au avut metastaze la nivelul SNC măsurabile la momentul inițial conform evaluării prin BICR (4 pacienți au avut intervenție la nivelul SNC în decurs de 60 zile după prima doză de tratament de studiu), iar răspunsul intracranian a fost observat la 12 pacienți (3 RC și 9 RP), pentru o rată RGR a răspunsului intracranian de 86% (Î 95%: 57, 98). În rândul celor 107 pacienți cu tratament anterior cu TKI, fără chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină, 23 au avut metastaze la nivelul SNC măsurabile la momentul inițial conform evaluării prin BICR (7 pacienți au avut intervenție la nivelul SNC în decurs de 60 zile după prima doză de tratament de studiu), iar răspunsul intracranian a fost observat la 10 pacienți (2 RC și 8 RP), pentru o rată RGR a răspunsului intracranian de 44% (Î 95%: 23, 66).

La 35 pacienți cu tratament anterior cu TKI ROS1 cu mutație în regiunea front-solvent, RGR a fost de 51,4% (Î 95%: 34,0, 68,6).

Tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul NTRK

Eficacitatea repotrectinib a fost evaluată la o populație de pacienți cu tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK* local avansate (neeligibili pentru intervenție chirurgicală, radioterapie sau terapie multimodală) sau metastazate, cumulați din faza I/II. Pacienții trebuiau să aibă scorul de performanță ECOG ≤ 1 , boală măsurabilă conform RECIST v 1.1 și ≥ 8 luni de monitorizare de la prima doză. Identificarea fuziunilor genei *NTRK* în speciunile tumorale a fost determinată prospectiv în laboratoare locale, utilizându-se teste NGS, PCR sau FISH. Toate tumorile pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK* 1-3 conform testării FISH locale au necesitat confirmare din partea laboratorului central, folosindu-se un test NGS validat analitic. Fuziunile *NTRK* au fost identificate prin NGS la 96%, prin FISH la 2,5% și prin PCR la 1,7% dintre pacienți. Toți pacienții au fost evaluați pentru prezența leziunilor SNC la momentul inițial.

Cei 51 pacienți fără expunere anterioară la TKI din faza I/II aveau vârsta mediană de 61 ani (interval: 25 - 84), 41% aveau 65 ani sau peste și 12% aveau 75 ani sau peste. Majoritatea a fost reprezentată de pacienți de sex feminin (53%), asiatici (51%) sau caucazieni (25%). Scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (45%) și 1 (55%). La momentul inițial, 96% dintre pacienți aveau boală metastazată și 20% dintre pacienți aveau metastaze la nivelul SNC conform BICR.

Cele mai frecvente tumori au fost NSCLC 53%, cancer tiroidian 12%, cancer de glande salivare 10% și sarcom de țesut moale 6%.

Dintre cei 69 pacienți cu tratament anterior cu TKI din faza I/II, 17% dintre pacienți au utilizat anterior 2 terapii cu TKI, 52% dintre pacienți au utilizat larotrectinib și 46% entrectinib; vârsta mediană a fost de 56 ani (interval: 18 - 81), 36% aveau 65 ani sau peste și 7% aveau 75 ani sau peste. Pacienții erau de sex feminin (48%), asiatici (30%) sau caucazieni (58%). Scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (39%) și 1 (61%). La momentul inițial, 91% dintre pacienți aveau boală metastazată și 23% dintre pacienți aveau metastaze la nivelul SNC conform BICR. Cele mai frecvente tumori au fost NSCLC 25%, cancer de glande salivare 17%, sarcom de țesut moale 15% și cancer tiroidian 10%.

RGR și DR au fost evaluate prin BICR și conform RECIST v1.1. Răspunsul intracranian conform criteriilor RECIST v1.1 modificate a fost evaluat prin BICR. Evaluările tumorale prin examen imagistic au fost efectuate la interval de cel puțin 8 săptămâni. Populațiile principale de evaluare a eficacității au inclus 51 pacienți fără expunere anterioară la inhibitori TKI și 69 pacienți cărora li se administrase anterior un inhibitor TKI. Rezultatele privind eficacitatea, cu o perioadă minimă de monitorizare de 8 luni, sunt summarize în Tabelul 6.

Tabelul 6: Eficacitatea generală evaluată prin BICR la adulții cu tumori pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK*

Parametri de eficacitate	Pacienți fără expunere anterioară la TKI (n = 51)	Pacienți cu tratament anterior cu TKI (n = 69)
Rată generală de răspuns confirmată, % (Î 95%)	59 (44, 72)	48 (36, 60)
Răspuns complet N (%)	8 (16)	2 (3)
Răspuns parțial N (%)	22 (43)	31 (45)
Durată mediană a răspunsului, în luni (Î 95%)	NE (NE, NE)	9,8 (7,36, 12,98)
Interval (luni)	0,0+, 43,9+	1,8, 26,5+
Răspuns durabil la 6 luni, % (Î 95%)	92,9 (83,3, 100,0)	72,7 (57,5, 87,9)

Parametri de eficacitate	Pacienți fără expunere anterioară la TKI (n = 51)	Pacienți cu tratament anterior cu TKI (n = 69)
Răspuns durabil la 9 luni, % (Î 95%)	89,1 (77,5, 100,0)	62,8 (46,0, 79,6)
Răspuns durabil la 12 luni, % (Î 95%)	89,1 (77,5, 100,0)	41,6 (23,8, 59,3)

Intervalele Î 95% se bazează pe metodologia Kaplan-Meier folosind estimarea varianței prin metoda Greenwood

Reperetele DR sunt după estimările K-M

Perioada minimă de monitorizare a fost de 8 luni

+ denotă un răspuns care continuă

NE: neestimat

Timpul median până la răspuns a fost de 1,8 (interval 1,6, 7,3) luni pentru pacienții fără expunere anterioară la TKI și de 1,9 (interval 1,7, 3,7) luni pentru pacienții cu tratament anterior cu TKI.

La 30 pacienți cu tratament anterior cu TKI NTRK, cu mutație în regiunea front-solvent la momentul inițial, RGR a fost de 53% (Î 95%: 34,3, 71,7).

RGR și DR în funcție de tipul tumorii, la pacienții adulți cu tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK*, sunt prezentate în Tabelul 7 de mai jos.

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea în tumorile solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK* fără expunere anterioară la TKI

Tip tumoral	Pacienți (N = 51)	RGR		DR
		n (%)	Î 95%	Interval (luni)
NSCLC	27	17 (63,0)	42,4, 80,6	0,0+, 31,3+
Cancer tiroidian	6	6 (100,0)	54,1, 100,0	4,7, 43,9+
Cancer de glande salivare	5	4 (80,0)	28,4, 99,5	12,9+, 31,4+
Sarcom, țesut moale	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	14,7+
Altul*	3	BS, BS, BS	NA	NA
Cancer colorectal	2	RP, BS	NA	7,5+
Cancer mamar	2	BP, BP	NA	NA
Glioblastom	1	BS	NA	NA
Colangiocarcinom	1	BP	NA	NA
Tumora a tecii nervoase periferice	1	RP	NA	23,0+

*Include cancerul esofagian, cancerul de prostată și cancerul de cap și gât

BP: boală progresivă; RP: răspuns parțial; BS: boală stabilă; NA: nu se aplică

+ denotă un răspuns care continuă

Tabelul 8: Rezultatele privind eficacitatea în tumorile solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK* cu tratament anterior cu TKI

Tip tumoral	Pacienți (N = 69)	RGR		DR
		n (%)	Î 95%	Interval (luni)
NSCLC	17	9 (52,9)	27,8, 77,0	1,9, 23,0+
Cancer de glande salivare	12	9 (75,0)	42,8, 94,5	3,7, 26,5+
Sarcom, țesut moale	10	1 (10,0)	0,3, 44,5	5,6
Cancer tiroidian	7	2 (28,6)	3,7, 71,0	2,0, 9,6
Altul*	5	2 (40,0)	5,3, 85,3	11,0+, 14,8+
Cancer colorectal	4	2 (50,0)	6,8, 93,2	9,2, 17,5
Glioblastom	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	23,5

Tip tumoral	Pacienți (N = 69)	RGR		DR
		n (%)	IÎ 95 %	Interval (luni)
Tumora neuroendocrină	3	3 (100,0)	29,2, 100,0	5,5, 9,1
Cancer pancreatic	3	BP, BP, BS	NA	NA
Colangiocarcinom	2	RP, BP	NA	1,8
Tumora a tecii nervoase periferice	2	RP, RP	NA	5,5, 11,1
Cancer mamar	1	RP	NA	15,6+

* Include cancerul vezicii biliare, cancerul de col uterin, tumora stromală gastrointestinală, mucoepidermoid și cancer primar necunoscut

BP: boală progresivă; RP: răspuns parțial; BS: boală stabilă; NA: nu se aplică

+ denotă un răspuns care continuă

Ca urmare a rarității cancerelor pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK*, au fost incluși în studii pacienți cu mai multe tipuri de tumori, existând un număr limitat de pacienți cu unele tipuri de tumori, fapt care a provocat incertitudine în estimarea RGR per tip de tumoră. RGR în rândul populației totale poate să nu reflecte răspunsul așteptat într-un anumit tip de tumoră.

AUGTYRO a fost evaluat la pacienți copii și adolescenți cu tumori local avansate sau metastazate cu modificare *NTRK* în studiul CARE de fază I/II, deschis, cu un singur braț, multicentric, cu mai multe cohorte. Eficacitatea a fost evaluată la pacienții cărora li s-a administrat AUGTYRO pe cale orală, fie în doză de 160 mg o dată pe zi, fie în doză de 160 mg o dată pe zi timp de 14 zile, urmat de administrarea unei doze de 160 mg de două ori pe zi sau a unei doze cu valoare echivalentă celei pentru adulți, până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Pacienții trebuiau să aibă un scor Lansky (< 16 ani) sau Karnofsky ($\geq$ 16 ani) de cel puțin 50 și boală măsurabilă conform criteriilor RECIST v1.1 sau conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în neuro-oncologie (RANO). Pacienții cu o tumoră primară la nivelul SNC sau cu metastaze la nivelul SNC trebuiau să fie stabili neurologic și să utilizeze o doză stabilă sau descrescătoare de steroizi pe o perioadă de cel puțin 14 zile înainte de înrolare.

Identificarea fuziunilor de gene de tipul *NTRK1-3* în speciemenle tumorale a fost determinată prospectiv în laboratoare locale, utilizându-se teste NGS, PCR sau FISH. Toate tumorile pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK* conform testării FISH locale necesită confirmare retrospectivă din partea laboratorului central, folosindu-se un test NGS validat analitic.

Criteriul final primar de evaluare a eficacității a fost RGR, evaluat prin BICR conform RECIST v1.1 sau RANO, iar criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au fost DR și SFP evaluate prin BICR conform RECIST v1.1 sau RANO și SG. Evaluările tumorale prin examen imagistic au fost efectuate la interval de cel puțin 8 săptămâni.

În studiul CARE au fost evaluați treisprezece pacienți copii și adolescenți cu test pozitiv pentru *NTRK* (interval de vârstă: între 1 an și 15 ani; 5 aveau vârsta de 12-17 ani), care aveau boală măsurabilă la momentul inițial prin BICR și cel puțin o scanare după momentul inițial. Dintre aceștia, 5 nu aveau expunere anterioară la TKI *NTRK* (3 tumori la nivelul SNC și 2 tumori solide) și la 8 se administrase anterior tratament cu TKI *NTRK* (3 tumori la nivelul SNC și 5 tumori solide).

În rândul celor 5 pacienți fără expunere anterioară la TKI, s-a observat 1 răspuns complet și 2 răspunsuri parțiale. În rândul celor 8 pacienți cu tratament anterior cu TKI, au existat 2 răspunsuri parțiale.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană

pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu AUGTYRO la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul tumorilor solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK*, local avansate sau metastazate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici (FC) pentru repotrectinib au fost caracterizați la pacienții cu tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK*, cu NSCLC *ROS1*-pozitiv și la voluntari sănătoși. Creșterile concentrației plasmatice maxime (C_{max}) și ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la 0 până la infinit (ASC_{0-inf}) pentru repotrectinib au fost aproximativ proporționale în funcție de doză (dar mai mici decât creșteri liniare), cu pante estimate de 0,78 și, respectiv, 0,70 în intervalul de doze unice de 40 mg până la 240 mg. FC la starea de echilibru a fost dependentă de timp din cauza autoinducerii CYP3A4. Valoarea concentrației plasmatice medii (C_{med}) la starea de echilibru pentru schema de administrare a dozei de 160 mg de două ori pe zi este similară cu valoarea C_{med} în cazul administrării unei doze unice de 160 mg.

Valorile estimate ale mediei geometrice (CV%) la starea de echilibru pentru repotrectinib sunt după cum urmează: C_{max} este 572 ng/ml (38,3%), C_{min} este 158 ng/ml (57,7%), iar C_{med} ($ASC_{0-12ore}$ împărțită la intervalul de administrare a dozelor) este 347 ng/ml (42,3%) pentru doza de 160 mg de două ori pe zi.

Absorbție

În urma administrării orale a unor doze unice crescătoare de repotrectinib, cuprinse între 40 mg și 240 mg, repotrectinib a prezentat o absorbție rapidă, cu C_{max} la aproximativ 2-3 ore de la administrarea în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea absolută a repotrectinib ca medie geometrică (CV%) este de 45,7% (19,6%).

O masă bogată în lipide și calorii (916 calorii, 56% lipide) a crescut ASC_{0-inf} a repotrectinib cu 56% și C_{max} cu 149% după administrarea orală a unei doze unice de 160 mg (administrată sub formă de capsule de 40 mg). Într-un alt studiu, o masă bogată în lipide și calorii a crescut ASC_{0-inf} cu 42% și C_{max} cu 110% după administrarea orală a unei doze unice de 160 mg (administrată sub formă de capsule de 160 mg). Creșteri similare (ASC_{0-inf} cu 36% și C_{max} cu 124%) au fost observate după o masă cu conținut scăzut de lipide și calorii.

Concentrația plasmatică maximă pentru repotrectinib a fost atinsă la aproximativ 4 până la 6 ore după utilizarea orală a unei doze unice de 40 mg până la 160 mg, în condiții de administrare fără repaus alimentar (masă bogată în lipide).

Distribuție

Legarea repotrectinib de proteinele plasmatice umane a fost de 95,4% *in vitro*. Raportul sânge-plasmă a fost de 0,56 *in vitro*. Volumul aparent de distribuție (V_z/F) ca medie geometrică (CV%) a fost de 432 l (55,9%) la pacienții cu cancer, după administrarea orală a unei doze unice de 160 mg de repotrectinib.

Metabolizare

Repotrectinib este metabolizat predominant de CYP3A4, pentru a forma metaboliți hidroxilați urmați de glucuronoconjugare secundară. Niciun metabolit nu a depășit 10% din radioactivitatea totală legată de medicamentul circulant.

Eliminare

Eliminarea repotrectinib este dependentă de timp, din cauza autoinducerii CYP3A4.

Clearance-ul oral aparent (Cl/F) ca medie geometrică (CV%) a fost de 15,9 l/oră (45,5%) la pacienții cu cancer, după administrarea orală a unei doze unice de 160 mg de repotrectinib. Pe baza analizei FC populaționale (FCpop), valoarea medie (AS) a timpului de înjumătățire terminal ($t_{1/2}$) în cazul utilizării unei doze unice a fost estimată ca fiind 68,6 (29,6) ore, iar $t_{1/2}$ terminal la starea de echilibru a fost estimat ca fiind 44,5 (20,8) ore la pacienții cu cancer.

După administrarea orală a unei doze unice de 160 mg de [^{14}C] repotrectinib, 4,84% (0,56% ca formă nemodificată) din radioactivitate a fost recuperată în urină și 88,8% (50,6% ca formă nemodificată) în materii fecale.

Farmacocinetica la grupele speciale de pacienți

Insuficiență renală

În analiza FCpop, insuficiența renală ușoară (RFGGe-CKD-EPI 60 până la 90 ml/min, n = 139) sau moderată (RFGGe-CKD-EPI 30 până la 60 ml/min, n = 27) nu a influențat clearance-ul repotrectinib. Repotrectinib nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (RFGGe-CKD-EPI < 30 ml/min).

Insuficiență hepatică

În analiza FCpop, insuficiența hepatică ușoară (bilirubinemie totală > de 1,0 până la 1,5 ori LSN sau AST > LSN, n = 59) nu a influențat clearance-ul repotrectinib. Farmacocinetica repotrectinib nu a fost stabilită la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubinemie totală > de 1,5 până la 3 ori LSN) sau severă (bilirubinemie totală > de 3 ori LSN).

Efectele vârstei, greutatei corporale, rasei și sexului

În analiza FCpop, nu au fost identificate diferențe relevante din punct de vedere clinic în farmacocinetica repotrectinib în funcție de sex, vârstă (18 ani până la 93 ani), greutate corporală (39,5 kg până la 169 kg) sau rasă (asiatică și caucaziană) la adulți.

Pediatrie

Datele FC au fost disponibile de la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste (n = 13, vârstă între 13 și 15 ani, greutate corporală între 46,4 și 76,7 kg). Pe baza simulărilor FCpop, adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste prezintă o expunere sistemică similară cu cea a adulților atunci când li se administrează doza pentru adulți de 160 mg o dată pe zi timp de 14 zile, urmată de doza de 160 mg administrată de două ori pe zi.

Studii in vitro

Enzime CYP: Repotrectinib induce CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 și inhibă CYP3A4/5 (tract GI), CYP2C8 și CYP2C9.

Alte căi metabolice: Repotrectinib inhibă UGT1A1.

Sisteme de transportori: Repotrectinib inhibă gp P, BCRP, OATP1B1, MATE1 și MATE2-K. Repotrectinib este un substrat pentru gp P și un substrat potențial pentru MATE2-K și BCRP.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii cu repotrectinib cu privire la carcinogenitate.

Genotoxicitate

Repotrectinib nu a fost mutagen *in vitro* la testul bacterian de mutație inversă (Ames).

Repotrectinib a provocat formațiuni de micronuclei printr-un mecanism aneugenic în celulele limfoblastoide umane TK6 *in vitro* și în măduva osoasă a șobolanilor *in vivo* la doze > 100 mg/kg doză nominală. În ceea ce privește aneugenitatea, expunerea la animale, în condițiile utilizării de valori de doze fără efect observat (NOEL), a fost de aproximativ 3,4 ori expunerea la om în condițiile utilizării dozei clinice recomandate (pe baza ASC).

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Într-un studiu preliminar în ceea ce privește dezvoltarea embriofetală la șobolani, s-au observat efecte teratogene și embriofetale (malformație fetală externă, reprezentată de membrele posterioare malrotate și o scădere a greutății fetale) și efecte asupra mamelor (crustă cutanată și abraziuni în regiunile cervicală și toracică și creșterea greutății corporale) la femelele de șobolan gestante, la expuneri mai mici decât de 2 ori expunerea la om în condițiile utilizării dozei clinice recomandate.

Nu s-au efectuat studii dedicate cu repotrectinib cu privire la fertilitate. În studiile de toxicologie generală efectuate la șobolani și maimuțe nu s-au observat efecte asupra organelor reproducătoare ale masculilor și femelelor, la orice valori de doze testate, echivalente cu expuneri la șobolani de până la 2 ori și de până la 2,6 ori la masculi și, respectiv, femele, și cu expuneri la maimuțe care au fost sub nivelul expunerii la om în condițiile utilizării dozei clinice recomandate.

Studii de toxicitate după doze repetate

După administrarea orală a dozelor zilnice repetate de repotrectinib timp de până la 3 luni, principalele toxicități observate la șobolani la valori de expunere < 3 ori expunerea la om au fost: cruste/ulcerații cutanate, efecte asupra SNC (adică ataxie, tremor), scădere a valorilor parametrilor eritrocitari și hipocelularitate a măduvei osoase.

Principalele toxicități observate la maimuțe la limite de expunere sub valoarea expunerii clinice au fost: vărsături, materii fecale apoase, inflamație subacută/cronică minimă și/sau hiperplazie minimă până la ușoară a glandelor de la nivelul mucoasei intestinului gros și scădere a valorilor parametrilor eritrocitari. Ulcerațiile cutanate au fost considerate secundare inhibării NTRK, ducând la pierderea sensibilității și leziuni corporale.

Studii privind toxicitatea la șobolani tineri

În general, șobolanilor tineri li s-au administrat doze și au fost evaluați timp de până la 58 zile (începând din ziua postnatală [PND] 12 până în PND 70) în studii de toxicitate după doze repetate. Mortalitatea legată de SNC a fost observată în zilele PND 13 până la PND 15 (echivalent aproximativ al vârstei sugarului) la valori de expunere $\geq 1,5$ ori expunerea la om observată la adolescenți. Efecte de reducere a creșterii (scădere a greutății corporale, a consumului de alimente și a lungimii femurului) au fost observate la valori de expunere $\geq 0,1$ ori expunerea la om observată la adolescenți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Lauril sulfat de sodiu
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu (numai pentru capsulele de 160 mg)

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Albastru strălucitor (E133 – numai pentru capsulele de 160 mg)

Cerneala de inscripționare (capsula de 40 mg)

Șelac (E904)
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

Cerneala de inscripționare (capsula de 160 mg)

Șelac (E904)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

AUGTYRO 40 mg capsule

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere din 2 bucăți, din polipropilenă (PP), cu filet continuu și securizat pentru copii (CRCT).

Fiecare flacon conține câte 60 capsule, ambalate într-o cutie de carton.
Fiecare flacon conține câte 120 capsule, ambalate într-o cutie de carton.

Fiecare cutie conține câte un flacon.

AUGTYRO 160 mg capsule

Blister transparent din PVC/policlorotrifluoretlenă acoperit cu folie de aluminiu perforabilă.

Cutii a câte 20 sau 60 capsule, cu câte 10 capsule per blister.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Augtyro 40 mg capsule
EU/1/24/1883/001 (60 capsule)
EU/1/24/1883/002 (120 capsule)

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR
POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE
CONDȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma suplimentar eficacitatea histologic-independentă, eficacitatea în ciuda mutațiilor cu privire la rezistență și răspunsurile CI ale repotrectinib la adulți, DAPP trebuie să depună un raport RSC final al studiului TRIDENT-1 de fază 1/2 aflat în desfășurare (toate cohortele).	Q1 2029
Pentru a investiga suplimentar eficacitatea și siguranța pe termen lung la pacienții copii și adolescenți cu tumori solide care exprimă o fuziune de gene de tipul <i>NTRK</i> , DAPP trebuie să prezinte rezultatele analizei finale a siguranței și eficacității din studiul de fază 1/2, în regim deschis, aflat în desfășurare, privind siguranța, tolerabilitatea, farmacocinetica și activitatea antitumorală a repotrectinib la subiecții copii, adolescenți și adulți tineri cu afecțiuni maligne avansate sau metastazate care prezintă modificări <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> sau <i>NTRK1-3</i> (CARE).	Q4 2030

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AUGTYRO 40 mg capsule
repotrectinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține repotrectinib 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

capsulă

60 capsule

120 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

AUGTYRO 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA PENTRU FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AUGTYRO 40 mg capsule
repotrectinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține repotrectinib 40 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

capsulă

60 capsule

120 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AUGTYRO 160 mg capsule
repotrectinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține repotrectinib 160 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

capsulă

20 capsule

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

AUGTYRO 160 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AUGTYRO 160 mg capsule
repotrectinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

AUGTYRO 40 mg capsule AUGTYRO 160 mg capsule repotrectinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AUGTYRO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați AUGTYRO
3. Cum să luați AUGTYRO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AUGTYRO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AUGTYRO și pentru ce se utilizează

Ce este AUGTYRO

AUGTYRO este un medicament utilizat pentru tratamentul cancerului, care conține substanța activă repotrectinib.

Pentru ce se utilizează AUGTYRO

AUGTYRO este utilizat pentru a trata fie:

- adulți cu un tip de cancer pulmonar numit „cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici” (NSCLC), care este cauzat de o modificare a genei *ROS1*, sau
- adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste cu tumoră solidă (cancer) în diferite părți ale corpului, cauzată de o modificare a genei *NTRK*.

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici *ROS1*-pozitiv

AUGTYRO se utilizează atunci când:

- un test a arătat că celulele canceroase au o modificare a unei gene numite „*ROS1*” (vezi „Cum acționează AUGTYRO” mai jos) și
- cancerul dumneavoastră este avansat – de exemplu, s-a răspândit în alte părți ale corpului (metastazat).

Cancer cu tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK*

AUGTYRO se utilizează atunci când:

- un test a arătat că celulele canceroase au o modificare a unei gene numite „*NTRK*” și s-a răspândit în organul afectat sau în alte organe din corp sau dacă o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea cancerului poate duce la complicații severe (vezi „Cum acționează AUGTYRO” mai jos) și
- ați utilizat tratament anterior cu medicamente numite inhibitori *NTRK* sau
- nu ați utilizat tratament cu medicamente numite inhibitori *NTRK* și alte tratamente nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

Cum acționează AUGTYRO

AUGTYRO acționează prin blocarea acțiunii proteinelor care nu funcționează corect, ca urmare a modificărilor genelor *NTRK* sau *ROS1* care produc aceste proteine. Aceste proteine anormale pot determina creșterea necontrolată a celulelor canceroase. Prin blocarea proteinelor anormale, AUGTYRO poate încetini sau opri creșterea celulelor canceroase și poate ajuta la reducerea cancerului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați AUGTYRO

Nu luați AUGTYRO

- dacă sunteți alergic la repotrectinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua AUGTYRO.

Atenționări și precauții

Înainte să luați AUGTYRO, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă

- ați avut recent amețeli, pierderi de memorie, confuzie, halucinații, modificări ale statusului mental, pierdere a coordonării musculare sau mers necoordonat sau instabil.
- ați avut vreodată alte probleme pulmonare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice simptome nou apărute sau care se agravează, inclusiv dificultăți la respirație, tuse sau febră.
- aveți antecedente de fracturi osoase sau afecțiuni care vă pot crește riscul de fracturare a oaselor.
- aveți probleme cu ficatul.

AUGTYRO împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente pentru:

- sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)/infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) – cum ar fi ritonavir, saquinavir, efavirenz
- infecțiile fungice (antifungice) – cum ar fi ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- oprirea convulsiilor sau crizelor (antiepileptice) – cum ar fi carbamazepină sau fenitoină
- tuberculoză – cum ar fi rifampicină
- depresie – cum ar fi bupropionă, fluvoxamină sau un medicament pe bază de plante cu sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- cancere – cum ar fi apalutamidă, everolimus

- suprimarea sistemului imunitar al organismului sau pentru a împiedica organismul să respingă un transplant de organ – cum ar fi sirolimus, tacrolimus, ciclosporină, sulfasalazină
- articulații inflamate sau boală autoimună articulară (poliartrită reumatoidă) – metotrexat
- durere puternică – cum ar fi alfentanil, fentanil
- tensiune arterială mare – cum ar fi verapamil, nifedipină, felodipină, valsartan
- scăderea colesterolului din sânge – cum ar fi lovastatină, simvastatină, rosuvastatină
- scăderea nivelului de zahăr din sânge – cum ar fi repaglinidă, tolbutamidă, metformin
- reflux gastric (arsuri la stomac) – cum ar fi cisapridă, omeprazol
- prevenirea formării de cheaguri de sânge – cum ar fi warfarină, dabigatran etexilat
- probleme ale inimii - cum ar fi digoxină, edoxaban
- alergii – cum ar fi fexofenadină
- contracepție – dacă utilizați contraceptive orale hormonale, trebuie să utilizați și o metodă contraceptivă sigură, de tip barieră (vezi Sarcina și alăptarea).

AUGTYRO împreună cu alimente și băuturi

Nu beți suc de grepfrut și nu mâncați grepfrut sau portocale de Sevilla în timpul tratamentului cu AUGTYRO. Acestea pot crește cantitatea de medicament din sânge până un nivel nociv.

Sarcina și alăptarea

Contracepția la femei

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu acest medicament, deoarece acesta poate afecta fătul. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive foarte eficiente în timp ce urmați tratamentul și timp de cel puțin 2 luni după încetarea tratamentului.

Nu se cunoaște dacă AUGTYRO poate reduce efectul medicamentelor contraceptive (comprimate contraceptive sau implanturi cu contraceptive hormonale). Dacă utilizați mijloace anticoncepționale hormonale, trebuie să utilizați o metodă de contracepție fiabilă non-hormonală suplimentară, cum ar fi o metodă de tip barieră (de exemplu prezervativ), astfel încât să nu rămâneți gravidă în timp ce luați AUGTYRO și timp de 2 luni după oprirea tratamentului.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele de contracepție potrivite pentru dumneavoastră și partenerul dumneavoastră.

Contracepția la bărbați

Partenera dumneavoastră trebuie să evite să rămână gravidă în timp ce luați acest medicament, deoarece acesta poate dăuna copilului. Dacă partenera dumneavoastră poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați prezervative pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după oprirea tratamentului.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele de contracepție potrivite pentru dumneavoastră și partenera dumneavoastră.

Sarcina

- Nu luați AUGTYRO dacă sunteți gravidă. Aceasta deoarece acesta poate dăuna copilului dumneavoastră.
- Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, medicul dumneavoastră va programa efectuarea de teste de sarcină pentru dumneavoastră înainte să începeți tratamentul cu AUGTYRO.
- Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați medicamentul sau în cele 2 luni de după ce ați luat ultima doză, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Alăptarea

Nu alăptați cât timp luați acest medicament. Aceasta deoarece nu se cunoaște dacă AUGTYRO poate trece în laptele matern și, prin urmare, dacă ar putea dăuna copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

AUGTYRO vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. AUGTYRO vă poate face să:

- aveți senzația de amețeală
- aveți echilibrul sau coordonarea afectate
- leșinați (pierdere a conștienței)
- resimțiți oboseală
- aveți modificări ale statusului mental, să vă simțiți confuz sau să vedeți lucruri care nu există în realitate (halucinații)
- aveți vedere încețoșată

Dacă se întâmplă acest lucru, nu trebuie să conduceți, să folosiți o bicicletă sau să folosiți utilaje până când simptomele nu se rezolvă. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă este potrivit pentru dumneavoastră să conduceți vehicule, să folosiți o bicicletă sau să folosiți utilaje.

AUGTYRO conține sodiu

AUGTYRO conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați AUGTYRO

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată

Doza recomandată este de 160 mg administrată o dată pe zi în primele 14 zile, urmată de o doză de 160 mg administrată de două ori pe zi, până când medicul dumneavoastră vă spune altfel.

În funcție de modul în care răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză mai mică sau chiar întreruperea pentru scurt timp a tratamentului. În cazul dozelor mai mici, poate fi necesar să luați o doză de 120 mg (trei capsule de 40 mg) sau o doză de 80 mg (două capsule de 40 mg).

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cum să luați AUGTYRO

Luați AUGTYRO pe cale orală – în timpul mesei sau pe nemâncate. Înghițiți fiecare capsulă întreagă. Nu deschideți, zdrobiți, mestecați sau dizolvați conținutul capsulelor.

Dacă luați mai mult AUGTYRO decât trebuie

Dacă luați mai mult AUGTYRO decât trebuie, discutați cu un medic sau mergeți imediat la spital. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului și acest prospect.

Dacă uitați să luați AUGTYRO

Dacă ați uitat să luați o doză sau dacă ați vomitat după ce ați luat o doză, luați următoarea doză conform prescripției. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați AUGTYRO

Nu încetați să luați acest medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să luați AUGTYRO în fiecare zi, atât timp cât vi-l prescrie medicul dumneavoastră. Dacă

aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele, după ce ați luat AUGTYRO:

- vă simțiți amețit, confuz, aveți modificări ale dispoziției, halucinații (vedeți lucruri care nu există în realitate) sau probleme de memorie (tulburări cognitive) sau nu vă mai puteți coordona mușchii, mergeți necoordonat sau mersul este instabil (ataxie)
- aveți dificultăți la respirație (dispnee), tuse sau febră (pirexie) sau afecțiuni care provoacă cicatrici la nivelul plămânilor
- observați orice durere articulară, durere osoasă, deformare sau modificare a capacității de mișcare, deoarece acestea pot fi un semn de fracturi

Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza, vă poate întrerupe tratamentul o perioadă scurtă de timp sau vă poate opri complet tratamentul.

Alte reacții adverse includ

Adulți

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecție a plămânilor
- scădere a numărului de globule roșii sănătoase care transportă oxigen în corp (anemie)
- amețală
- pierdere a coordonării musculare, instabilitate la mers (ataxie)
- schimbare majoră a tiparelor de gândire (tulburări cognitive)
- senzații precum amorțeală și furnicături (parestizie)
- inflamație (umflare și roșeață) sau degenerare a nervilor periferici (acei nervi din afara creierului și măduvei spinării) care provoacă amorțeală, furnicături, arsuri (neuropatie senzitivă periferică)
- tulburări de somn
- durere de cap
- modificare a gustului (disgeuzie)
- vedere a unor fulgerări de lumină, vedere încețoșată, sensibilitate la lumină, flocoane sau vedere dublă (tulburări de vedere)
- dificultăți la respirație
- tuse
- nevoie de a vomita (greață)
- vărsături
- constipație
- diaree
- slăbiciune musculară
- durere la nivelul piciorului și/sau mâinii
- durere articulară (artralgie)
- durere musculară (mialgie)
- durere de spate
- febră
- senzație de oboseală (extenuare)

- scădere a poftei de mâncare
- umflare a gleznelor, picioarelor și mâinilor
- creștere a concentrației din sânge a enzimei (creatinfosfokinază) produse în mușchi
- creștere în greutate
- concentrații crescute ale enzimelor hepatice aspartat aminotransferază sau alanin aminotransferază

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- creștere a nivelului enzimatic sanguin (acid uric) (hiperuricemie)
- inflamație și afecțiuni care provoacă cicatrici la nivelul plămânilor
- fluid în jurul plămânilor (efuziune pleurală)
- durere abdominală
- fracturi osoase
- concentrații crescute ale enzimelor hepatice gama-glutamilttransferază sau fosfatază alcalină în sânge
- scădere a numărului unui tip de globule albe numite limfocite
- număr scăzut de globule albe în sânge
- scădere a numărului unui tip de globule albe numite neutrofile
- cădere

Pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai puțin

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scădere a numărului de globule roșii sănătoase care transportă oxigen în corp (anemie)
- creștere a poftei de mâncare
- valori crescute ale potasiului în sânge
- creștere a nivelului enzimatic sanguin (acid uric) (hiperuricemie)
- amețelă
- pierdere a coordonării musculare, instabilitate la mers (ataxie)
- schimbare majoră a tiparelor de gândire (tulburări cognitive)
- senzații precum amorțeală și furnicături (parestizie)
- tulburări de somn
- durere de cap
- modificare a gustului (disgeuzie)
- vederea unor fulgerări de lumină, vedere încețoșată, sensibilitate la lumină, flocoane sau vedere dublă (tulburări de vedere)
- dificultăți la respirație
- tuse
- nevoia de a vomita (greață)
- vărsături
- constipație
- diaree
- durere abdominală
- fracturi osoase
- durere articulară (artralgie)
- febră
- senzație de oboseală (extenuare)
- creștere a concentrației din sânge a enzimei (creatinfosfokinază) produse în mușchi
- creștere în greutate
- scădere a numărului de globule albe numite limfocite
- scădere a numărului unui tip de globule albe
- scădere a numărului unui tip de globule albe numite neutrofile
- concentrații crescute ale enzimelor hepatice aspartat aminotransferază sau fosfatază alcalină în sânge

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție a plămânilor
- inflamație (umflare și roșeață) sau degenerare a nervilor periferici (acei nervi din afara creierului și măduvei spinării) care provoacă amorțeală, furnicături, arsuri (neuropatie senzitivă periferică)
- fluid în jurul plămânilor (efuziune pleurală)
- senzații precum amorțeală și furnicături la nivelul buzelor, limbii sau întregii guri (parestezie orală), durere musculară (mialgie)
- slăbiciune musculară
- cădere

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AUGTYRO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, flacon sau blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AUGTYRO

Substanța activă este repotrectinib.

AUGTYRO 40 mg: fiecare capsulă conține repotrectinib 40 mg

AUGTYRO 160 mg: fiecare capsulă conține repotrectinib 160 mg

Celelalte componente sunt:

- *Conținutul capsulei*: celuloză microcristalină, lauril sulfat de sodiu, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru și stearat de magneziu (numai capsulele de 160 mg) (vezi pct. 2).
- *Îvelișul capsulei*: gelatină, dioxid de titan (E171), albastru strălucitor (E133 – numai capsulele de 160 mg).
- Cerneala de inscripționare (capsulele de 40 mg): șelac (E904) și lac de aluminiu indigo carmin (E132)
- Cerneala de inscripționare (capsulele de 160 mg): șelac și dioxid de titan.

Cum arată AUGTYRO și conținutul ambalajului

AUGTYRO 40 mg se prezintă sub formă de capsule opace, de culoare albă, având inscripționat textul „REP 40” cu albastru.

AUGTYRO 160 mg se prezintă sub formă de capsule opace, de culoare albastră, având inscripționat textul „REP 160” cu alb.

AUGTYRO 40 mg este disponibil în cutie care conține un flacon cu 60 sau 120 capsule.

AUGTYRO 160 mg este ambalat în blistere conținând 10 capsule. Fiecare ambalaj conține fie 20, fie 60 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN
APROBARE CONDIȚIONATĂ, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.