

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rozlytrek 100 mg cápsulas duras
Rozlytrek 200 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rozlytrek 100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 100 mg de entrectinib.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 65 mg de lactosa.

Rozlytrek 200 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 200 mg de entrectinib.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 130 mg de lactosa, y 0,6 mg de agente colorante azoico amarillo anaranjado FCF (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Rozlytrek 100 mg cápsulas duras

Cápsula dura de tamaño 2 (18 mm de longitud) con cuerpo y tapa amarillo opaco y con la inscripción ENT 100 impresa en tinta azul en el cuerpo.

Rozlytrek 200 mg cápsulas duras

Cápsula dura tamaño 0 (21,7 mm de longitud) con cuerpo y tapa naranja opaco y con la inscripción ENT 200 impresa en tinta azul en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rozlytrek en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores, con tumores sólidos expresando una fusión del gen receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK),

- quienes tienen una enfermedad localmente avanzada, metastásica o donde es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa, y
- que no han recibido previamente un inhibidor de NTRK
- quienes no tienen opciones terapéuticas satisfactorias (ver sección 4.4 y 5.1).

Rozlytrek en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) ROS1-positivo avanzado no tratados previamente con inhibidores de ROS1.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Rozlytrek debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Selección de pacientes

Tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK

Se requiere utilizar un método validado para la selección de pacientes con tumores con fusión positiva del gen *NTRK*. Se debe confirmar la positividad de la fusión del gen *NTRK* antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek (ver sección 5.1).

Cáncer de pulmón no microcítico ROS1-positivo

Se requiere utilizar un método validado para la selección de pacientes con CPNM *ROS1*-positivo. Se debe confirmar la positividad de *ROS-1* antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek (ver sección 5.1).

Posología

Pacientes adultos

La dosis recomendada para adultos es de 600 mg de entrectinib una vez al día.

Población pediátrica

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores es de entrectinib 300 mg/m² área de superficie corporal (ASC), una vez al día (ver la Tabla 1).

Tabla 1. Dosificación recomendada para pacientes pediátricos

| Área de superficie corporal (ASC) | Dosis una vez al día |
|---|----------------------|
| 1,11 m ² a 1,50 m ² | 400 mg |
| ≥ 1,51 m ² | 600 mg |

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rozlytrek hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Retrasos u omisiones de dosis

Si se olvida una dosis planificada de Rozlytrek, los pacientes podrán tomar esa dosis salvo que la próxima se deba tomar en las 12 horas siguientes. En caso de que se produzcan vómitos inmediatamente después de la administración de Rozlytrek, el paciente podrá volver a tomar esa dosis.

Ajustes de la dosis

El manejo de los efectos adversos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento con Rozlytrek, en caso de reacciones adversas específicas (ver Tabla 4) o en función de lo que determine el prescriptor basándose en la evaluación de la seguridad o tolerancia del paciente.

En Pacientes adultos

En pacientes adultos, la dosis de Rozlytrek se puede reducir hasta 2 veces, en función de la tolerancia (ver Tabla 2). El tratamiento con Rozlytrek se suspenderá de manera permanente si el paciente no puede tolerar una dosis diaria de 200 mg.

Tabla 2. Pauta de reducción de dosis en pacientes adultos

| Pauta de reducción de dosis | Nivel de dosis |
|-----------------------------|-----------------------|
| Dosis recomendada | 600 mg una vez al día |
| Primera reducción de dosis | 400 mg una vez al día |
| Segunda reducción de dosis | 200 mg una vez al día |

Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores, la dosis de Rozlytrek se puede reducir hasta 2 veces en función de la tolerancia (ver Tabla 3).

En algunos pacientes se requiere una pauta de administración intermitente para alcanzar la dosis pediátrica total semanal reducida recomendada. El tratamiento con Rozlytrek se suspenderá de manera permanente si el paciente es incapaz de tolerar la dosis reducida más baja.

Tabla 3. Pauta de reducción de dosis en pacientes pediátricos

| Acción | ASC de 1,11 m ² a 1,50 m ² (una vez/día) | ASC ≥ 1,51m ² (una vez/día) |
|----------------------------|--|---|
| Dosis recomendada | 400 mg | 600 mg |
| Primera reducción de dosis | 300 mg | 400 mg |
| Segunda reducción de dosis | 200 mg, durante 5 días cada semana * | 200 mg |

*5 días cada semana: lunes, miércoles, viernes, sábado y domingo

En la Tabla 4 se proporcionan recomendaciones para las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en adultos y pacientes pediátricos en caso de reacciones adversas específicas (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Tabla 4. Modificación de la dosis recomendada para reacciones adversas a Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos

| Reacción adversa | Gravedad* | Modificación de la dosis |
|--|--|--|
| Insuficiencia cardíaca congestiva | Sintomático con actividad o esfuerzo de medio a moderado, incluso cuando está indicada la intervención (Grado 2 o 3) | <ul style="list-style-type: none">● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta recuperación menor o igual a Grado 1● Reanudar el tratamiento con dosis reducida |
| | Grave con síntomas en reposo, actividad mínima o ejercicio o cuando está indicada la intervención (Grado 4) | <ul style="list-style-type: none">● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta recuperación menor o igual a Grado 1● Reanudar el tratamiento con dosis reducida o suspender como sea clínicamente necesario |
| Trastornos cognitivos | Cambios intolerables, pero moderados que interfieren | <ul style="list-style-type: none">● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o |

| Reacción adversa | Gravedad* | Modificación de la dosis |
|--------------------------------------|---|---|
| | con las actividades de la vida diaria (Grado 2 intolerable) | <ul style="list-style-type: none"> igual a Grado 1 o al estado basal ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, como sea clínicamente necesario |
| | Cambios severos que limitan la actividad de la vida diaria (Grado 3) | <ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 1 o al estado basal ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida |
| | Intervención urgente indicada para el acontecimiento (Grado 4) | <ul style="list-style-type: none"> ● Por reacciones adversas prolongadas, graves o intolerantes, interrumpir Rozlytrek como sea clínicamente necesario |
| Hiperuricemia | Sintomático o Grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> ● Iniciar con medicación que reduzca los uratos ● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta mejorar los signos y síntomas ● Reanudar el tratamiento con Rozlytrek a la misma dosis o reducida |
| Prolongación del intervalo QT | QTc 481 a 500 ms | <ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta recuperación al estado basal ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis |
| | QTc mayor de 500 ms | <ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta la recuperación del intervalo QTc al estado basal ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis si los factores que causan la prolongación QT son identificados y corregidos ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida si otros factores que causan prolongación QT no están identificados |
| | Torsades de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave | <ul style="list-style-type: none"> ● Suspender de forma permanente el tratamiento con Rozlytrek |
| Elevación de transaminasas | Grado 3 | <ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 1 o al estado basal ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis si la normalización ocurre dentro de las 4 semanas ● Suspender de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve dentro de las 4 semanas ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida para eventos recurrentes Grado 3 que resuelven dentro de las 4 semanas |
| | Grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 1 o al estado basal ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida si la resolución ocurre dentro de las 4 semanas ● Suspender de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve dentro de las |

| Reacción adversa | Gravedad* | Modificación de la dosis |
|---|--|--|
| | | 4 semanas <ul style="list-style-type: none"> ● Suspender de forma permanente en los eventos recurrentes Grado 4 |
| | ALT o AST mayor que 3 veces ULN con un aumento simultáneo de la bilirrubina total mayor que 2 veces ULN (en la ausencia de colestasis o hemólisis) | <ul style="list-style-type: none"> ● Suspender de forma permanente Rozlytrek |
| Anemia o neutropenia | Grado 3 o 4 | <ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 2 o al estado basal ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, si fuese clínicamente necesario |
| Otras reacciones adversas clínicamente relevantes | Grado 3 o 4 | <ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta resolver o mejorar las reacciones adversas y recuperar o mejorar al Grado 1 o al estado basal ● Reanudar a la misma dosis o dosis reducida si se resuelve dentro de las 4 semanas ● Considerar suspender de forma permanente si las reacciones adversas no se resuelven dentro de las 4 semanas ● Suspender de forma permanente en los eventos recurrentes Grado 4 |
| *Intensidad definida de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE) versión 4.0 | | |

Inhibidores potentes o moderados de CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A en adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores (ver sección 4.4).

En adultos, si no se puede evitar su uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A, se debe limitar a 14 días y se debe reducir la dosis de Rozlytrek:

- 100 mg una vez al día, cuando se administre con inhibidores potentes de CYP3A (ver sección 4.5)
- 200 mg una vez al día, si se administra con inhibidores moderados de CYP3A.

Después de interrumpir el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A, se puede reanudar la administración de Rozlytrek con la dosis utilizada antes de la administración de los inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Puede que sea necesario dejar un período de lavado para los inhibidores de CYP3A4 que tienen una semivida prolongada (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No está recomendado un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia

hepática grave se debe controlar minuciosamente la función hepática y las reacciones adversas (ver tabla 4).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Entrectinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de entrectinib en niños menores de 12 años no se ha establecido. Actualmente existen datos disponibles que están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer recomendación posológica.

Forma de administración

Rozlytrek es para uso oral. Las cápsulas duras se deben tragar enteras, sin abrirlas ni disolverlas ya que el contenido de la cápsula es muy amargo. Rozlytrek se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2) pero no se debe tomar con pomelo o zumo de pomelo (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Eficacia sobre tipos de tumor

El beneficio de Rozlytrek se ha establecido en un ensayo clínico de un solo grupo incluyendo una pequeña muestra de pacientes cuyos tumores tenían fusiones del gen NTRK. Se han mostrado efectos favorables de Rozlytrek basados en la tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta en un limitado número de tipos de tumores. El efecto puede ser cuantitativamente diferente, dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genómicas concomitantes (ver sección 5.1). Por estas razones, Rozlytrek debe usarse, solo si no existen otras opciones terapéuticas satisfactorias (es decir, para las que no se ha establecido el beneficio clínico, o donde dichas opciones terapéuticas se han agotado).

Trastornos cognitivos

Se han notificado trastornos cognitivos, incluyendo confusión, alteración del estado mental, deterioro de la memoria y alucinaciones, en ensayos clínicos con Rozlytrek (ver sección 4.8). Los pacientes mayores de 65 años experimentaron una mayor incidencia de estos acontecimientos que los pacientes jóvenes. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de trastornos cognitivos.

En base a la gravedad de los trastornos cognitivos, el tratamiento con Rozlytrek se modificará conforme se describe en la Tabla 4 de la sección 4.2.

Se informará a los pacientes de la posibilidad de que aparezcan trastornos cognitivos con el tratamiento con Rozlytrek. Se advertirá a los pacientes que en caso de que manifiesten trastornos cognitivos, no conduzcan ni manejen máquinas hasta que desaparezcan los síntomas (ver sección 4.7).

Fracturas

Se han notificado fracturas en pacientes pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos en un 29,7% (27/91) (ver sección 4.8). La mayoría de las fracturas de hueso ocurrieron en pacientes pediátricos menores de 12 años y fueron localizadas en las extremidades inferiores (con una predilección por fémur, tibia, pie y peroné). Tanto en pacientes adultos como pediátricos, algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída u otro traumatismo en la zona afectada. Catorce pacientes pediátricos tuvieron más de una fractura y 5 pacientes pediátricos interrumpieron el

tratamiento con Rozlytrek debido a una fractura. Las fracturas se resolvieron en la mayoría de los pacientes pediátricos (ver sección 4.8). Seis pacientes pediátricos suspendieron el tratamiento por fracturas.

Pacientes con signos o síntomas de fracturas (p.ej. dolor, alteración de la marcha, cambios en la movilidad, deformidad) deben evaluarse de inmediato.

Hiperuricemia

Se ha observado hiperuricemia en pacientes tratados con entrectinib. Los niveles séricos de ácido úrico se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek y periódicamente durante el tratamiento. Los pacientes deben ser controlados para detectar los signos y síntomas de hiperuricemia. El tratamiento con medicamentos hipouricemiantes debe iniciarse según esté indicado clínicamente y Rozlytrek debe interrumpirse por signos y síntomas de hiperuricemia. La dosis de Rozlytrek se modificará en base a la gravedad como se describe en la Tabla 4 de la sección 4.2.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en el 5,4% de los pacientes en los ensayos clínicos con Rozlytrek (ver sección 4.8). Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatías y se resolvieron en el 61,7% de los pacientes con el manejo clínico apropiado y/o reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con Rozlytrek.

En pacientes con síntomas o riesgos conocidos de ICC, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek. Los pacientes que reciben Rozlytrek deben ser controlados minuciosamente y los que presenten signos y síntomas clínicos de ICC, incluyendo disnea o edema, deben ser evaluados y tratados según esté indicado clínicamente.

En función de la gravedad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek se modificará conforme se describe en la Tabla 4 de la sección 4.2.

Prolongación del intervalo QTc

Se ha observado prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (ver sección 4.8).

Se debe evitar el uso de Rozlytrek en pacientes con un estado basal del intervalo QTc más largo que 450 ms, en pacientes con síndrome QTc largo congénito y en pacientes que reciban medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

Rozlytrek se debe evitar en pacientes con un desequilibrio en los electrolitos o una enfermedad cardíaca significativa, incluyendo un infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho y bradiarritmias. Si en opinión de un médico prescriptor, los potenciales beneficios de Rozlytrek en un paciente con cualquiera de estas afecciones superan los riesgos potenciales, se debe realizar un seguimiento adicional y se debe considerar consultar a un especialista.

Se recomienda realizar un ECG y monitorización de electrolitos en el estado basal y tras 1 mes de tratamiento con Rozlytrek. También se recomiendan de forma periódica morintorización de ECGs y electrolitos según se indique clínicamente durante el tratamiento con Rozlytrek.

En función de la gravedad de la prolongación de QTc, el tratamiento con Rozlytrek se modificará conforme se describe en la Tabla 4 de la sección 4.2.

Mujeres en edad fértil

Rozlytrek puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta 5 semanas después de la administración de la última dosis de Rozlytrek. Los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Rozlytrek y durante los tres meses posteriores a la última dosis (ver las secciones 4.6 y 5.3).

Interacciones medicamentosas

La administración concomitante de Rozlytrek con un inhibidor potente o moderado del CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de entrectinib (ver sección 4.5), lo cual puede aumentar la frecuencia o la gravedad de las reacciones adversas. En pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores, se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con un inhibidor potente o moderado del CYP3A. En pacientes adultos, si la administración concomitante es inevitable, se debe reducir la dosis de Rozlytrek (ver sección 4.2).

Evitar el pomelo y los productos de pomelo durante el tratamiento con Rozlytrek.

La administración concomitante de Rozlytrek con un inductor potente o moderado del CYP3A o de la gp-P disminuye las concentraciones plasmáticas de entrectinib (ver sección 4.5), lo cual puede reducir la eficacia de Rozlytrek, y se debe evitar.

Intolerancia a la lactosa

Rozlytrek contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

FCF amarillo anaranjado (E110)

Rozlytrek 200 mg cápsulas duras contiene FCF amarillo anaranjado (E110) el cual puede provocar reacciones de tipo alérgico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de entrectinib en otros medicamentos

Efecto de entrectinib con sustratos de CYP

Entrectinib es un inhibidor débil del CYP3A4. La administración concomitante de entrectinib 600 mg una vez al día con midazolam oral (un sustrato sensible del CYP3A) en pacientes aumentó el AUC de midazolam en un 50 % pero redujo la C_{max} de midazolam en un 21%. Se recomienda precaución cuando se administra entrectinib junto con sustratos sensibles a CYP3A4 con estrecho margen terapéutico (e.j., cisaprida, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, tacrolimus, alfentanilo y sirolimus), debido al riesgo aumentado de reacciones adversas a medicamentos.

Efecto de entrectinib con sustratos de gp-P

Los datos *in vitro* indican que entrectinib tiene potencial inhibitorio de la glucoproteína-P (gp-P).

La administración concomitante de una sola dosis de 600 mg de entrectinib con digoxina (un sustrato sensible de la gp-P) aumentó la C_{max} de la digoxina en un 28% y el AUC en un 18%. La eliminación renal de digoxina fue similar con la administración de digoxina sola y conjuntamente con entrectinib, lo que indica que el efecto de entrectinib en la eliminación renal de digoxina es mínimo.

El efecto de entrectinib en la absorción de digoxina no se considera clínicamente relevante, pero se desconoce si el efecto de entrectinib puede ser mayor en otros sustratos orales de gp-P más sensibles como el dabigatrán etexilato.

Efecto de entrectinib con sustratos de BCRP

Se observó una inhibición de BCRP en estudios *in vitro*.

La relevancia clínica de esta inhibición es desconocida, pero se recomienda precaución cuando son administrados sustratos orales sensibles de BCRP (e.j., metotrexato, mitoxantrona, topotecan, lapatinib) de forma concomitante con entrectinib, debido al riesgo de absorción aumentada.

Efecto de entrectinib con otros sustratos transportadores

Los datos *in vitro* indican que entrectinib tiene un potencial inhibitorio débil del polipéptido orgánico transportador de aniones (OATP)1B1. La relevancia clínica de esta inhibición es desconocida, pero se recomienda precaución cuando sustratos orales sensibles OATP1B1 (e.j. atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, repaglinida, bosentán) son administrados de forma concomitante con entrectinib, debido al riesgo de absorción aumentada.

Efecto de entrectinib con sustratos de enzimas reguladoras del PXR

Los estudios *in vitro* indican que entrectinib puede inducir a las enzimas reguladas de receptor pregnano X (PXR) (por ejemplo, la familia CYP2C y UGT). La administración concomitante de entrectinib con sustratos CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (por ejemplo, repaglinida, warfarina, tolbutamida u omeprazol) puede disminuir su exposición.

Anticonceptivos orales

Actualmente se desconoce si entrectinib puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, se recomienda a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales de acción sistémica que empleen además un método barrera (ver sección 4.6).

Efectos de otros medicamentos en entrectinib

Basándose en los datos *in vitro*, CYP3A4 es la enzima predominante que interviene en el metabolismo de entrectinib y la formación de su principal metabolito activo M5.

Efecto de los inductores de CYP3A o gp-P sobre entrectinib

La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina, un potente inductor de CYP3A, con una única dosis oral de entrectinib redujo el AUC_{inf} de entrectinib en un 77% y la C_{max} en un 56%.

Se debe evitar la administración concomitante de entrectinib con inductores de CYP3A/gp-P (incluyendo, aunque no exclusivamente, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina, hierba de San Juan – *Hypericum perforatum*, apalutamida, ritonavir).

Efecto de los inhibidores de CYP3A o gp-P sobre entrectinib

La administración concomitante de itraconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, con una sola dosis oral de entrectinib aumentó el AUC_{inf} en 600% y la C_{max} en 173%.

La administración concomitante de inhibidores potentes y moderados de CYP3A (incluyendo, aunque no limitado a ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, pomelo o naranjas de Sevilla) se debe evitar. Si no se puede evitar su uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4, se requiere un ajuste de dosis de entrectinib (ver sección 4.2).

Aunque no se espera un efecto marcado de los medicamentos inhibidores de la gp-P sobre la farmacocinética de entrectinib, se recomienda precaución cuando el tratamiento de entrectinib sea concomitante con inhibidores potentes o moderados de la gp-P (p.ej. verapamilo, nifedipina, felodipina, fluvoxamina, paroxetina) debido al riesgo de aumento a la exposición de entrectinib. (ver sección 5.2).

Efecto de medicamentos que aumentan el pH gástrico sobre entrectinib

La administración concomitante de un inhibidor de la bomba de protones (IBP), lansoprazol, con una sola dosis de 600 mg de entrectinib redujo el AUC en 25% y la C_{max} en 23%.

No se requiere un ajuste de dosis cuando entrectinib se administra de forma concomitante con IBPs u otros medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej., antagonistas de los receptores H₂ o antiácidos).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / medidas anticonceptivas en mujeres y hombres

Se realizarán pruebas de embarazo supervisadas médicamente en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek.

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 5 semanas después de la administración de la última dosis de Rozlytrek. Actualmente se desconoce si entrectinib puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales de acción sistémica (ver sección 4.5). Por lo tanto, se recomienda a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales de acción sistémica que empleen además un método barrera.

Los varones con pareja femenina en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de la administración de la última dosis de Rozlytrek (ver sección 5.3).

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de entrectinib en mujeres embarazadas. Basándose en estudios en animales y en su mecanismo de acción, entrectinib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver las secciones 4.4 y 5.3).

Rozlytrek no está recomendado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos.

Se debe informar a las mujeres que reciben Rozlytrek sobre el posible daño para el feto y que, en caso de embarazo, se pongan en contacto con su médico.

Lactancia

Se desconoce si entrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede descartar el riesgo para los lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Rozlytrek.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de entrectinib (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Rozlytrek tiene una influencia moderada en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si manifiestan reacciones adversas cognitivas, síncope, visión borrosa o mareo durante el tratamiento con Rozlytrek, hasta que desaparezcan los síntomas (ver las secciones 4.4 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron cansancio, estreñimiento, diarrea, mareo, disgeusia, edema, aumento de peso, anemia, aumento de creatinina en sangre, náuseas, disestesia, dolor, vómitos, disnea, trastornos cognitivos, pirexia, artralgia, aumento de la aspartato aminotransferasa y tos. Los acontecimientos adversos graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron infección pulmonar (5,3%), fracturas (4,1%), disnea (3,6%), trastorno cognitivo (2,9%), derrame pleural (2,5%) y pirexia (2,5%). La suspensión permanente debida a una reacción adversa se produjo en el 6,0% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 5 y 6 se resumen las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek en tres ensayos clínicos en adultos (ALKA, STARTRK-1, STARKTRK-2), un ensayo clínico en pacientes pediátricos (STARTRK-NG) y un ensayo clínico en pacientes adultos y pediátricos (TAPISTRY). La mediana de la duración de exposición fue de 8,6 meses.

Las reacciones adversas al medicamento se presentan de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada clase, las reacciones adversas se presentan en frecuencia decreciente.

Tabla 5 Reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (N=853)

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacción adversa | Todos los grados (%) | Categoría de frecuencia (todos los grados) | Grado ≥ 3 (%) |
|--|---|-----------------------------|---|--------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infecciones del tracto urinario | 15,7 | Muy frecuente | 2,7 |
| | Infección pulmonar ¹ | 14,4 | Muy frecuente | 6,1* |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | Anemia | 33,4 | Muy frecuente | 9,7 |
| | Neutropenia ² | 15,8 | Muy frecuente | 6,1 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Aumento de peso | 34,1 | Muy frecuente | 9,7 |
| | Hiperuricemia | 16,4 | Muy frecuente | 2,3 |
| | Disminución del apetito | 13,0 | Muy frecuente | 0,7 |
| | Deshidratación | 6,6 | Frecuente | 1,1 |
| | Síndrome de lisis tumoral | 0,2 | Poco frecuente | 0,2* |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareo ³ | 36,5 | Muy frecuente | 1,9 |
| | Disgeusia | 35,8 | Muy frecuente | 0,2 |
| | Disestesia ⁴ | 24,9 | Muy frecuente | 0,4 |
| | Trastornos cognitivos ⁵ | 23,3 | Muy frecuente | 3,6 |
| | Neuropatía periférica sensorial ⁶ | 16,2 | Muy frecuente | 1,1 |
| | Dolor de cabeza | 16,1 | Muy frecuente | 0,6 |
| | Ataxia ⁷ | 15,1 | Muy frecuente | 1,5 |
| | Trastornos del sueño ⁸ | 12,8 | Muy frecuente | 0,4 |
| | Trastornos del estado de ánimo ⁹ | 9,4 | Frecuente | 0,6 |
| | Síncope | 5,0 | Frecuente | 3,5 |
| Trastornos oculares | Visión borrosa ¹⁰ | 11,7 | Muy frecuente | 0,2 |
| Trastornos cardíacos | Insuficiencia cardíaca congestiva ¹¹ | 5,4 | Frecuente | 2,5 |
| | Prolongación de QTc en el electrocardiograma | 3,6 | Frecuente | 0,9 |
| Trastornos vasculares | Hipotensión ¹² | 15,9 | Muy frecuente | 2,3 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea | 23,8 | Muy frecuente | 4,9* |
| | Tos | 21,1 | Muy frecuente | 0,4 |
| | Derrame pleural | 6,0 | Frecuente | 2,2 |
| Trastornos gastrointestinales | Estreñimiento | 42,3 | Muy frecuente | 0,4 |
| | Diarrea | 37,9 | Muy frecuente | 2,2 |
| | Náuseas | 30,0 | Muy frecuente | 0,6 |
| | Vómitos | 25,1 | Muy frecuente | 1,1 |
| | Dolor abdominal | 11,6 | Muy frecuente | 0,6 |
| | Disfagia | 10,7 | Muy frecuente | 0,6 |
| Trastornos hepato biliares | Aumento de AST | 21,1 | Muy frecuente | 2,9 |
| | Aumento de ALT | 20,2 | Muy frecuente | 3,2 |

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacción adversa | Todos los grados (%) | Categoría de frecuencia (todos los grados) | Grado ≥ 3 (%) |
|--|----------------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------------|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción cutánea ¹³ | 13,4 | Muy frecuente | 1,2 |
| | Reacción de fotosensibilidad | 1,9 | Frecuente | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia | 21,0 | Muy frecuente | 0,7 |
| | Mialgia | 19,7 | Muy frecuente | 0,8 |
| | Fracturas ¹⁴ | 11,3 | Muy frecuente | 3,4 |
| | Debilidad muscular | 10,4 | Muy Frecuente | 1,3 |
| Trastornos renales y urinarios | Aumento de creatinina en sangre | 31,5 | Muy frecuente | 1,2 |
| | Retención urinaria ¹⁵ | 10,4 | Muy frecuente | 0,6 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Cansancio ¹⁶ | 43,5 | Muy frecuente | 5,0 |
| | Edema ¹⁷ | 34,3 | Muy frecuente | 1,8 |
| | Dolor ¹⁸ | 25,6 | Muy frecuente | 1,5 |
| | Pirexia | 23,8 | Muy frecuente | 0,9 |

* Grado 3 a 5, incluyendo a reacciones adversas mortales (incluye 4 reacciones de neumonía, 3 reacciones de disnea, 1 reacción de insuficiencia cardíaca y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral).

¹ Infección pulmonar (bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior)

² Neutropenia (neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido)

³ Mareo (mareo, vértigo, mareo postural)

⁴ Disestesia (parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia)

⁵ Trastornos cognitivos (trastorno cognitivo, estado confusional, disfunción de la memoria, déficit de atención, amnesia, cambios en el estado mental, alucinaciones, delirio, desorientación, neblina cerebral, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, "alucinación visual", alucinación auditiva, deterioro mental y trastorno mental)

⁶ Neuropatía periférica sensorial (neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial)

⁷ Ataxia (ataxia, trastorno del equilibrio, alteración de la marcha)

⁸ Trastornos del sueño (hipersomnio, insomnio, alteraciones del sueño, somnolencia)

⁹ Trastorno del estado de ánimo (ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios de humor, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor)

¹⁰ Visión borrosa (diplopía, visión borrosa, disfunción visual)

¹¹ Insuficiencia cardíaca congestiva (insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, disminución de la fracción de eyección, edema pulmonar)

¹² Hipotensión (hipotensión, hipotensión ortostática)

¹³ Erupción cutánea (erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular)

¹⁴ Fracturas (fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por avulsión, bursitis, lesión cartilaginosa, fractura de clavícula, fractura por compresión, fractura de cuello de fémur, fractura de fémur, fractura de peroné, fractura de pie, fractura, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura de ilion, fractura de mandíbula, lesión articular, fractura de extremidad, fractura de extremidad inferior, fractura vertebral lumbar, fractura osteoporótica, fractura patológica, fractura de la pelvis, fractura de costilla, fractura de compresión vertebral, fractura de columna vertebral, espondilolistesis, fractura del esternón, fractura por estrés, rotura sinovial, fractura vertebral torácica, fractura de tibia, fractura del cúbito, fractura de muñeca)

¹⁵ Retención urinaria (retención urinaria, incontinencia urinaria, vacilación urinaria, alteraciones en la micción, urgencia miccional)

¹⁶ Fatiga (fatiga, astenia)

¹⁷ Edema (edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica)

¹⁸ Dolor (dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades)

Table 6. Reacciones adversas registradas en pacientes pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Adolescentes¹ (N=15) | Todos los pacientes pediátricos (N=91) |
|--|-------------------|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Muy frecuente | | Infecciones del tracto urinario (19,8%), Infección pulmonar (17,6%) |
| | Frecuente | Infección pulmonar (6,7%) | |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | Muy frecuente | Anemia (33,3%), Neutropenia (33,3%) | Anemia (40,7%), Neutropenia (33,0%) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuente | Aumento de peso (53,3%), Disminución del apetito (13,3%), Hiperuricemia (13,3%) | Aumento de peso (38,5%), Disminución del apetito (23,1%), |
| | Frecuente | | Deshidratación (8,8%), Hiperuricemia (5,5%) |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuente | Disgeusia (20%), Trastornos del estado de ánimo (13,3%), Trastornos cognitivos (13,3%), Disestesia (13,3%) | Dolor de cabeza (20,9%), Trastornos del estado de ánimo (14,3%), Trastornos del sueño (13,2%), |
| | Frecuente | Dolor de cabeza (6,7%), Trastornos del sueño (6,7%), Neuropatía periférica sensorial (6,7%), Síncope (6,7%) | Trastornos cognitivos (9,9%), Mareo (8,8%), Disgeusia (8,8%), Ataxia (7,7%), Disestesia (5,5%), Neuropatía periférica sensorial (5,5%), Síncope (5,5%) |
| Trastornos oculares | Frecuente | Visión borrosa (6,7%) | Visión borrosa (5,5%) |
| Trastornos cardiacos | Frecuente | | Insuficiencia cardiaca congestiva (5,5%), Prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (5,5%) |
| Trastornos vasculares | Frecuente | Hipotensión (6,7%) | Hipotensión (7,7%) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy frecuente | Tos (20%), Disnea (13,3%), | Tos (37,4%) |
| | Frecuente | Derrame pleural (6,7%) | Disnea (8,8%), Derrame pleural (4,4%) |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuente | Náuseas (40%), Estreñimiento (33,3%), Vómitos (20%), Diarrea (20%), Dolor abdominal (13,3%), | Náuseas (28,6%), Dolor abdominal (19,8%), Estreñimiento (37,4%), Vómitos (40,7%), Diarrea (39,6%) |

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Adolescentes ¹ (N=15) | Todos los pacientes pediátricos (N=91) |
|---|---------------|---|---|
| Trastornos hepatobiliares | Muy frecuente | Aumento de AST (53,3%), Aumento de ALT (46,7%) | Aumento de AST (36,3%), Aumento de ALT (34,1%) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuente | | Erupción cutánea (22,0%) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuente | Fracturas (20%), Debilidad muscular (13,3%) Mialgia (13,3%) | Fracturas (29,7%), Artralgia (11,0%) |
| | Frecuente | Artralgia (6,7%) | Debilidad muscular (6,6%), Mialgia (6,6%) |
| Trastornos renales y urinarios | Muy frecuente | Aumento de creatinina en sangre (46,7%) | Aumento de creatinina en sangre (33,0%), Retención urinaria (14,3%) |
| | Frecuente | Retención urinaria (6,7%) | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuente | Dolor (33,3%), Pirexia (33,3%), Cansancio (20%) | Cansancio (28,6%), Dolor (26,4%), Pirexia (50,5%), Edema (11%) |

% se refiere a todos los grados

¹Adolescentes (≥12 a <18 años): Las reacciones de Grado ≥3 notificadas fueron neutropenia, aumento de peso, fracturas, infección pulmonar y dolor de cabeza

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos cognitivos

Se notificaron diversos síntomas cognitivos en los ensayos clínicos (ver sección 4.4). Estos incluyeron acontecimientos notificados como trastornos cognitivos (6,4%), estado confusional (6,2%), deterioro de la memoria (4,9%), trastorno de atención (4,1%), amnesia (2,3%), cambios del estado mental (0,9%), alucinaciones (0,8%), delirio (0,8%), desorientación (0,5%), neblina cerebral (0,4%), trastorno por déficit de atención (0,2%), alucinación visual (0,2%), alucinación auditiva (0,1%), deterioro mental (0,1%) y trastorno mental (0,1%). Se notificaron trastornos cognitivos de Grado 3 en el 3,6% de los pacientes. En pacientes adultos que tenían afectación en el sistema nervioso central (SNC) al inicio, estas reacciones adversas fueron más frecuentes (30,0%) en comparación con los que no presentaban afectación en el SNC (22,6%). La mediana de tiempo de aparición de trastornos cognitivos fue de 0,95 meses.

Fracturas

Un 9,1% (69/762) de los pacientes adultos y un 29,7% (27/91) de los pacientes pediátricos experimentaron fracturas. En adultos, se produjeron algunas fracturas en el contexto de una caída u otro traumatismo en el área afectada, mientras que en pacientes pediátricos todas las fracturas ocurrieron con un traumatismo mínimo o sin traumatismo. En general, hubo una evaluación inadecuada del tumor con afectación en el sitio de la fractura; sin embargo, se informaron anomalías radiológicas posiblemente indicativas de afectación tumoral en algunos pacientes adultos. Tanto en pacientes adultos como pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera o de otras extremidades inferiores (por ejemplo, diáfisis femoral o tibial) y algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída u otro traumatismo.

La mediana de tiempo hasta la fractura fue de 8,11 meses en adultos (rango: 0,26 meses a 45,34 meses). Rozlytrek fue interrumpido en un 26,1% de adultos que experimentaron fracturas. Dieciocho pacientes adultos interrumpieron el tratamiento con Rozlytrek y dos pacientes adultos suspendieron el tratamiento debido a las fracturas.

Se notificaron un total de 52 eventos de fracturas en 27 pacientes pediátricos, con 14 pacientes que experimentaron más de un evento de fractura. En pacientes pediátricos las fracturas se produjeron

principalmente en pacientes menores de 12 años. El 85,2% (23/27) de los pacientes pediátricos resolvieron las fracturas. La mediana de tiempo hasta la fractura en pacientes pediátricos fue de 4,3 meses (rango: 2,0 meses a 28,65 meses). Rozlytrek fue interrumpido en un 18,5% (5/27) de los pacientes pediátricos que experimentaron fracturas. Seis de los pacientes pediátricos suspendieron Rozlytrek debido a las fracturas. Doce pacientes experimentaron fracturas Grado 2 y 10 pacientes experimentaron fracturas Grado 3. Siete de las fracturas Grado 3 fueron graves. No hubo informes de afectación tumoral en el sitio de la fractura.

Ataxia

Ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio, y alteraciones de la marcha) fue notificada en el 15,1% de los pacientes. La mediana de tiempo de aparición de ataxia fue de 0,5 meses (rango: 0,03 meses a 65,48 meses) y la mediana de duración fue de 0,7 meses (rango 0,03 meses a 11,99 meses). La mayoría de los pacientes (55,8%) se recuperaron de la reacción adversa de ataxia. Las reacciones adversas relacionadas con ataxia se observaron con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (24,2%) en comparación con pacientes menores de 65 años de edad (11,8%).

Síncope

Fue notificado síncope en el 5,0% de los pacientes. En algunos pacientes, se notificó síncope con hipotensión concurrente, deshidratación o prolongación del intervalo QTc y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concurrentes.

Prologación del intervalo QTc

De entre los 853 pacientes que recibieron entrectinib en los ensayos clínicos, 47 pacientes (7,2%) con al menos una evaluación por ECG en el seguimiento, experimentaron una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms después de iniciar el tratamiento con entrectinib, y 27 pacientes (4,1%) tuvieron un intervalo QTcF de \geq 500 ms (ver sección 4.4).

Neuropatía periférica sensorial

Se notificó neuropatía periférica sensorial en el 16,2% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta aparición fue de 0,71 meses (rango 0,03 meses a 81,97 meses) y la mediana de duración fue de 0,9 meses (rango: 0,07 meses a 41 meses). El 48,6% de los pacientes se recuperaron de la neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Se notificó de trastornos oculares en los ensayos clínicos incluyendo visión borrosa (9,0%), discapacidad visual (1,9%) y diplopía (1,8%). La mediana del tiempo hasta aparición de los trastornos oculares fue de 1,9 meses (rango: 0,03 meses a 49,61 meses). La mediana de duración del trastorno ocular fue de 1,2 meses (rango 0,03 meses a 14,98 meses). El 54% de los pacientes se recuperaron de los efectos adversos de trastorno ocular.

Población pediátrica

El perfil de seguridad global de Rozlytrek en la población pediátrica es similar al perfil de seguridad en adultos.

La seguridad de Rozlytrek en pacientes pediátricos fue establecida en base a los datos de 91 pacientes pediátricos de 3 ensayos clínicos (STARTRK-NG, STARTRK-2 y TAPISTRY). De ellos, 21 pacientes tenían entre 28 días a 23 meses, 55 pacientes tenían entre 2 a 11 años, 15 pacientes tenían entre 12 a <18 años.

Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio de Grado 3 o 4 de gravedad que ocurrieron más frecuentemente (al menos un 5% de incidencia aumentada) en pacientes pediátricos comparadas con los pacientes adultos fueron neutropenia 19,8% vs. 4,5%), aumento de peso (18,7% vs. 9,6%), fractura de huesos (11,0% vs. 2,5%) e infección pulmonar (11,0% vs. 5,5%). No se observaron reacciones adversas de Grado 5 en los 91 pacientes de la población pediátrica de seguridad. Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 que se produjeron con una frecuencia \geq 5% fueron neutropenia (19,8%), aumento de peso (18,7%), fracturas (11%), infección pulmonar (11%) y anemia (8,8%).

Pacientes de edad avanzada

De entre los 853 pacientes que recibieron entrectinib en los ensayos clínicos, 227 pacientes (26,6%) tenían 65 años o más y 53 pacientes (6,2%) tenían 75 años o más. El perfil de seguridad de entrectinib en pacientes de edad avanzada es similar al perfil de seguridad observado en pacientes menores de 65 años. En pacientes de edad avanzada se observaron reacciones adversas (incidencia aumentada al menos en el 5%) más frecuentemente en comparación con pacientes menores de 65 años, y fueron mareo (44,9% vs 33,4%), aumento de creatinina en sangre (35,7% vs 30%), hipotensión (19,8% vs 14,5%) y ataxia (24,2% vs 11,8%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).*

4.9 Sobredosis

Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que presenten sobredosis e instaurar cuidados de soporte. No existen antídotos para la sobredosis con entrectinib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la tirosina quinasa, código ATC: L01EX14

Mecanismo de acción

Entrectinib es un inhibidor de los receptores de la tropomiosina tirosina quinasa TRKA, TRKB y TRKC (codificadas por los genes del receptor de tirosina quinasa neurotrófico [NTRK] NTRK1, NTRK2 y NTRK3, respectivamente), el protooncogen de la proteína tirosina quinasa ROS (ROS1) y la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), con valores de IC₅₀ de 0,1 a 2 nM. El principal metabolito activo de entrectinib, M5, mostró una potencia y actividad similares *in vitro* contra TRK, ROS1 y ALK.

Las proteínas de fusión que incluyen los dominios de las quinasas TRK, ROS1 o ALK ejercen su potencial tumorigénico mediante la hiperactivación de las vías de señalización descendentes, lo que da lugar a una proliferación celular ilimitada.

Entrectinib demostró la inhibición *in vitro* e *in vivo* de líneas celulares de cáncer derivadas de múltiples tipos de tumores incluidos tumores subcutáneos e intracraneales, que albergan genes de fusión NTRK, ROS1 y ALK.

Tratamientos previos con otros medicamentos que inhiben las mismas quinasas pueden conferir resistencia a entrectinib.

Las mutaciones de resistencia en el dominio quinasa TRK identificadas después de la interrupción de entrectinib incluyen NTRK1 (G595R, G667C) y NTRK3 (G623R, G623E y G623K).

Las mutaciones de resistencia en el dominio de quinasa ROS1 identificadas después de la interrupción de entrectinib incluyen G2032R, F2004C y F2004I.

Se desconocen las causas moleculares de la resistencia primaria a entrectinib. Por lo tanto, no se sabe si la presencia de un conductor oncogénico concomitante además de una fusión de genes NTRK afecta la eficacia de la inhibición de TRK.

Eficacia clínica y seguridad

Tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK

Eficacia en pacientes adultos

La eficacia de Rozlyrek fue evaluada en un subgrupo integrado de pacientes adultos con tumores sólidos no resecables o metastásicos con una fusión del gen NTRK reclutados en uno de los tres ensayos clínicos multicéntricos, abiertos de un solo grupo (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2), o del ensayo clínico multicéntrico, multicohorte y sin enmascaramiento, TAPISTRY. Para ser incluido en el subgrupo integrado de pacientes se requirió haber confirmado los tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK, con enfermedad medible según el criterio de evaluación para tumores sólidos (RECIST) V1.1; presentar al menos 12 meses de seguimiento desde la primera evaluación del tumor tras el inicio del tratamiento y no haber recibido terapia previa con un inhibidor TRK (cuando se conocieron pacientes con un conductor de mutaciones concomitante se excluyeron). Pacientes con tumor primario del SNC, fueron evaluados por separado y usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Neurooncología (RANO). Los pacientes recibieron Rozlytrek 600 mg por vía oral una vez al día hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Las variables primarias de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR), evaluadas por un grupo de revisión central independiente, Blinded Independent Central Review (BICR) de acuerdo con RECIST v1.1.

La eficacia fue evaluada en 242 pacientes adultos con tumores sólidos con fusión de un gen NTRK reclutados en estos ensayos clínicos. Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron las siguientes: varones (47,5%), mediana de edad 58 años (rango 19 años a 92 años), 37,2% y 9,9% fueron de 65 años o mayores y de 75 años o mayores, respectivamente, caucásicos (49,4%), asiáticos (36,5%), hispanos o latinos (3,3%) y sin antecedentes de tabaquismo (61,9%). El estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) basal era 0 (42,1%), 1 (50%) o 2 (7,9%). La mayoría de los pacientes (95,5%) presentaba enfermedad metastásica [las localizaciones más frecuentes eran pulmón (62,8%), ganglios linfáticos (49,2%), hígado (33,1%), huesos (31%) y cerebro (16,5%)], el 4,5% de los pacientes presentaba enfermedad localmente avanzada. El 76,9% y el 52,5% de los pacientes recibieron intervención quirúrgica y radioterapia para su cáncer, respectivamente. El 71,5% de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo para su tumor incluyendo quimioterapia (61,6%) y el 37,2% no había recibido tratamientos sistémicos previos para la enfermedad metastásica. Los cánceres más comunes fueron cáncer de pulmón (24,8%), sarcoma (19%), tumores de las glándulas salivales (15,7%), cáncer de tiroides (13,6%), cáncer colorectal (7%), y cáncer de mama (7%). La mediana global de la duración del seguimiento fue de 35,1 meses.

Los resultados de eficacia de los pacientes con tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Eficacia general, de acuerdo con BICR, en pacientes adultos con tumores sólidos con fusión del gen NTRK positiva

| Variable de eficacia | Rozlytrek N=242 |
|--|--------------------|
| VARIABLES PRIMARIAS (evaluadas por BICR ; RECIST 1.1) | |
| La tasa de respuesta objetiva | |
| Número de respuestas | 152/242 |
| TRO (%) (IC 95%) | 62,8% (56,4, 68,9) |
| Respuesta completa, n (%) | 41 (16,9%) |
| Respuesta parcial, n (%) | 111 (45,9%) |
| Duración de la respuesta | |
| Número (%) de pacientes con eventos | 86/152 (56,6%) |
| Mediana, meses (IC 95%) | 22 (16,6, 30,4) |
| Respuesta (%) de 6 meses de duración (IC 95%) | 85% (80, 91) |
| Respuesta (%) de 9 meses de duración (IC 95%) | 78% (71, 84) |
| Respuesta (%) de 12 meses de duración (IC 95%) | 69% (62, 77) |
| Intervalos de confianza (IC) calculados de acuerdo con el método de Clopper-Pearson. | |
| *Mediana y percentiles basados en estimaciones Kaplan-Meier | |

La tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta por tipo de tumor en pacientes adultos con tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK se presenta a continuación en la Tabla 8.

Tabla 8: Eficacia por tipo de tumor, en pacientes adultos con tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK

| Tipo de tumor | Pacientes (N=242) | TRO | | DR |
|----------------------------------|-------------------|--------------|------------------|------------------|
| | | n (%) | IC 95% | Rango (meses) |
| Sarcoma | 46 | 29 (63) | (47,6, 76,8) | 2,8, 68,6* |
| Cáncer de pulmón no microcítico | 60 | 38 (63,3) | (49,9, 75,4) | 3,1, 71,6 |
| Glándulas salivares (MASC) | 38 | 32 (84,2) | (68,8, 94) | 2,8, 73,5* |
| Cáncer de mama (secretor) | 12 | 10 (83,3) | (51,6, 97,9) | 5,5, 69,9* |
| Cáncer de mama (no secretor) | 2 | ND, RP | NA | 4,2 |
| Cáncer de mama (NOS) | 2 | ND, ND | NA | NA |
| Cáncer de mama (Ductal) | 1 | PE | NA | NA |
| Cáncer de tiroides | 33 | 20 (60,6) | (42,1, 77,1) | 5,6, 60,7 |
| Cáncer colorrectal | 1711 | 36 (2,335,3) | (6,014,2, 61,70) | 1,95,6*, 20,024* |
| Tumores neuroendocrinos | 8 | 5 (62,5) | (24,5, 91,5) | 7,4, 31,1 |
| Cáncer de cabeza y cuello | 5 | 3 (60,0) | (14,7, 94,7) | 4,0, 56,5* |
| Cáncer pancreático | 6 | 4 (66,7) | (22,3, 95,7) | 5,6*, 12,9 |
| Tumor primario desconocido | 3 | 1 (33,3) | (0,8, 90,6) | 9,1 |
| Cáncer de ovario | 1 | No RC / PE | NA | NA |
| Cáncer endometrial | 1 | RP | NA | 38,2 |
| Colangiocarcinoma | 1 | RP | NA | 9,3 |
| Cáncer gastrointestinal (otros) | 1 | RC | NA | 30,4 |
| Cáncer gastrointestinal (no CCR) | 1 | PE | NA | NA |
| Neuroblastoma | 1 | ND | NA | NA |
| Cáncer de próstata | 1 | PD | NA | NA |
| Cáncer de pene | 1 | PD | NA | NA |
| Cáncer suprarrenal | 1 | PD | NA | NA |

*Censurado
TRO: Tasa de Respuesta Objetiva; DR: Duración de la Respuesta; MASC: carcinoma secretor análogo de la mama; NA: no aplicable debido al pequeño número o a la falta de respuesta; NE: no especificado; RC: Respuesta completa; RP: Respuesta Parcial; PE: Progresión de la enfermedad; ND: No disponible

Debido a la rareza de los cánceres con fusión positiva del gen NTRK, se estudiaron los pacientes a lo largo de múltiples tipos de tumores con un número limitado de pacientes en algunos de ellos, lo que causó incertidumbre en la TRO estimada por tipo de tumor. La TRO en la población total puede no reflejar la respuesta esperada en un tumor específico.

La TRO en 122 pacientes que tenían una amplia caracterización molecular antes del tratamiento con Rozlytrek fue de 59,8% [50,6, 68,6]; de estos, la TRO en 97 pacientes que tenían otras alteraciones genómicas además de la fusión del gen NTRK fue de 55,7% [45,2, 65,8] y la TRO en 25 pacientes sin otras alteraciones genómicas fue de 76% [54,9, 90,6].

Respuesta intracraneal

Una evaluación por BICR, identificó un subgrupo de 36 pacientes adultos con metástasis en el SNC al inicio del estudio, incluidos 20 pacientes con lesiones medibles en el SNC. La respuesta intracraneal evaluado por BICR según RECIST v1.1 se notificaron en 14 de estos 20 pacientes (RC 7 y RP 7), con una TRO de 70% (IC 95% 45,7, 88,1) y una mediana DR de 19,7 meses (95% CI: 7,4, 26,6). Cinco de estos 20 pacientes habían recibido radioterapia intracraneal en el cerebro dentro de los 2 meses anteriores al inicio del tratamiento con Rozlytrek.

Tumor primario del SNC

En los tres ensayos clínicos, 16 pacientes adultos con tumores primarios del SNC fueron tratados con Rozlytrek, con un seguimiento mínimo de 12 meses. Dos de los 16 pacientes alcanzó una respuesta objetiva evaluada por BICR de acuerdo con RANO.

Eficacia en pacientes pediátricos

La eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos de 12 años y mayores se basó en la extrapolación de datos obtenidos en tres ensayos clínicos abiertos, de un solo grupo en pacientes adultos con tumores sólidos que albergan una fusión de genes NTRK (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y TAPISTRY), y en datos de eficacia y farmacocinética en pacientes pediátricos reclutados en el ensayo clínico STARTRK-NG. La mejor respuesta global (evaluada por BICR) en 7 pacientes pediátricos, mostraron 3 respuestas completas (SNC primario, tiroides, sarcoma) y 2 respuestas parciales (SNC primario, sarcoma). Las respuestas en 4 de los 7 pacientes pediátricos estaban en curso en el momento del corte de datos (ver sección 4.2). Cuatro pacientes tenían tumores sólidos y 3 tumores primarios del SNC. Todos los pacientes tenían entre 12 y 18 años y más de 6 meses de seguimiento.

CPNM ROS1-positivo

La eficacia de Rozlytrek se evaluó en un subgrupo integrado de pacientes con CPNM ROS1 positivo metastásico que recibieron Rozlytrek 600mg por vía oral una vez al día y fueron reclutados en uno de los tres ensayos clínicos multicéntricos abiertos de un solo grupo (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2). Para ser incluido en el subgrupo, se requirió que los pacientes presentaran CPNM ROS1 positivo recurrente o metastásico confirmado histológicamente, estatus funcional ECOG ≤ 2 , enfermedad medible por RECIST v1.1, seguimiento ≥ 6 meses, y no haber recibido terapia previa con un inhibidor ROS1. Todos los pacientes fueron evaluados según las lesiones del SNC al inicio del estudio.

Las variables principales de eficacia fueron la TRO y la DR, evaluadas por BICR de acuerdo con los criterios RECIST v1.1. Las variables secundarias de eficacia incluían la SLP, SG y, en los pacientes con metástasis en SNC al inicio la TRO-IC y DR-IC, (evaluadas también por BICR de acuerdo con los criterios RECIST v1.1).

La eficacia fue evaluada en 161 pacientes con CPNM ROS1 positivo. Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron las siguientes: 35,4% varones, mediana de edad 54 años (rango 20 años a 86 años), 24,2% y 4,3% fueron mayores de 65 años y 75 años respectivamente, 44,1% caucásicos, 45,3% asiáticos, 4,3% negros, 2,6% hispanos o latinos y 62,7% sin antecedentes de tabaquismo. El estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) basal era 0 (41%), 1 (49,1%) o 2 (9,9%). La mayoría de los pacientes (98,1%) presentaba enfermedad metastásica [las localizaciones más frecuentes eran ganglios linfáticos (69,6%), pulmón (50,3%) y cerebro (32,9%)], el 1,9% de los pacientes presentaba enfermedad localmente avanzada y el 37,3% no había recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica. La positividad en ROS1 fue determinada por NGS en un 83% de los pacientes, por FISH en un 9% de los pacientes y por RT-PCR en un 8% de los pacientes. La mediana global de la duración del seguimiento desde el inicio de la primera dosis fue de 15,8 meses.

Los resultados de eficacia de los pacientes con CPNM ROS1- positivo se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9: Eficacia general, por BICR, en pacientes con CPNM ROS 1-positivo

| Variable de eficacia | Rozlytrek N= 161 |
|---|---|
| <i>Variables principales (evaluadas por BICR, RECIST 1.1)</i> | |
| Tasa respuesta objetiva Número de respuestas TRO (%) (IC 95%) Respuesta completa, n (%) Respuesta parcial, n (%) | 108/161 67,1% (59,25, 74,27) 14 (8,7%) 94 (58,4%) |
| Duración de la respuesta* Número (%) de pacientes con eventos Rango (meses) Pacientes (%) con respuesta de 6 meses de duración (IC 95%) Pacientes (%) con respuesta de 9 meses de duración (IC 95%) Pacientes (%) con respuesta de 12 meses de duración (IC 95%) | 48/108 (44,4%) 1,8**, 42,3** 83% (76, 90) 75% (67, 84) 63% (53, 73) |
| <i>Variables secundarias (evaluadas por BICR, RECIST 1.1)</i> | |
| SLP * Número (%) de pacientes con eventos | 82/161 (50,9%) |
| % SLP al 6 mes (IC 95%) % SLP al 9 mes (IC 95%) % SLP al 12 mes (IC 95%) | 77% (70, 84) 66% (58, 74) 55% (47, 64) |
| Supervivencia global (SG) Número (%) de pacientes con eventos % SG al 6 mes (IC 95%) % SG al 9 mes (IC 95%) % SG al 12 mes (IC 95%) | 38/161 (23,6%) 91% (87, 96) 86% (81, 92) 81% (74, 87) |
| NE= no estimable. Intervalos de confianza (IC) calculados de acuerdo con el método de Clopper-Pearson. *Rangos libres de eventos basados en estimaciones Kaplan-Meier **Censurado | |

En pacientes con CPNM ROS1 positivo de la población evaluable con un seguimiento ≥ 12 meses (N=94), la TRO fue de 73,4% (IC 95%: 63,3, 82), la mediana DR fue de 16,5 meses (IC 95%: 14,6, 28,6) y la mediana de SLP fue de 16,8 meses (IC 95%: 12, 21,4).

Respuesta intracraneal

Una evaluación por parte del BICR dio como resultado un subgrupo de 46 pacientes con CPNM ROS1 positivo con metástasis en el SNC al inicio del estudio, incluidos 24 pacientes con lesiones medibles en el SNC. Se notificó una respuesta intracraneal evaluada por BICR de acuerdo con los criterios RECIST v1.1, en 19 de los 24 pacientes (RC 3 y RP 16) para una TRO de 79,2% (IC 95%: 57,8, 92,9). El porcentaje de estos pacientes (IC 95%) con una DR ≥ 6 meses, ≥ 9 meses y ≥ 12 meses fue respectivamente 76% (56, 97), 62% (38, 86), y 55% (29, 80) (estimaciones de Kaplan-Meier). Nueve de estos 24 pacientes habían recibido radioterapia intracraneal dentro de los dos meses previos al inicio del tratamiento con Rozlytrek.

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Rozlytrek en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión positiva del gen NTRK (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de entrectinib y su principal metabolito activo (M5) se han caracterizado en pacientes con tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK y CPNM ROS1-positivo y en sujetos sanos. Las farmacocinéticas de entrectinib y M5 son lineales y no son dosis dependientes o tiempo dependientes. El estado estacionario se alcanza dentro de una semana para entrectinib y de dos semanas para M5 después de la administración diaria de Rozlytrek.

Entrectinib es un sustrato débil de gp-P en base a datos *in vitro*. Se desconoce la contribución *in vivo* de gp-P. M5 es un sustrato de gp-P. Entrectinib no es un sustrato de BCRP pero M5 es un sustrato de BCRP. Entrectinib y M5 no son sustratos de OATP 1B1 o de OATP1B3.

Absorción

Tras la administración por vía oral de una dosis única de 600 mg de Rozlytrek con una comida en pacientes con fusión positiva del gen NTRK y CPNM ROS1-positivo, entrectinib se absorbió rápidamente alcanzando el T_{max} (tiempo hasta la concentración plasmática máxima) al cabo de aproximadamente 4 - 6 horas. Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, el estado estacionario de entrectinib se alcanzó en el transcurso de 5 días con la dosis de 600 mg administrada una vez al día.

No se observaron efectos clínicamente significativos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de entrectinib.

Distribución

Entrectinib y su principal metabolito activo M5 presentan una alta unión a las proteínas plasmáticas humanas, independientemente de las concentraciones del fármaco. En plasma humano, entrectinib y M5 mostraron una unión a proteínas similar, de más del 99% en concentraciones clínicamente relevantes.

Después de la administración por vía oral de una dosis única de entrectinib, la media geométrica del volumen de distribución (Vz/F) fue de 600 l, lo que indica una amplia distribución del fármaco. Entrectinib demostró relaciones de concentración de cerebro a plasma en estado estacionario de 0,4 a 2,2 en múltiples especies animales (ratones, ratas y perros) a exposiciones sistémicas clínicamente relevantes.

Biotransformación

Entrectinib es metabolizado principalmente por CYP3A4 (~76%). Se estimó que la contribución de otros CYPs y UGT1A4 era de menos del 25% en total. El metabolito activo M5 (formado por CYP3A4) y el conjugado N-glucurónido directo, M11 (formado por UGT1A4), son los dos principales metabolitos circulantes identificados.

Eliminación

El modelo de farmacocinética poblacional estimó que la acumulación media en el estado estacionario después de administrar 600 mg de entrectinib una vez al día fue de 1,89 ($\pm 0,381$) y 2,01 ($\pm 0,437$) para M5. Después de la administración de una dosis única de entrectinib marcado con ^{14}C , el 83% de la radiactividad se excretó en las heces (36% de la dosis como entrectinib inalterado y 22% como M5) con una cantidad mínima en la orina (3%).

Entrectinib y M5 representan alrededor de un 73% de la radiactividad en la circulación sistémica a la C_{max} y aproximadamente la mitad de la radiactividad total en el AUC_{inf} .

En el análisis farmacocinético poblacional se estimó que el aclaramiento aparente (Cl/F) era de 19,6 l/h para entrectinib y de 52,4 l/h para M5. Se estimó que las semividas de eliminación de entrectinib y M5 eran de 20 y 40 horas, respectivamente.

Linealidad/no linealidad

Entrectinib tiene farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 100 mg a 600 mg.

Perfil farmacocinético en poblaciones especiales

Población pediátrica

Los datos obtenidos en los análisis farmacocinéticos poblacionales muestran que en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores, una dosis de 400 mg de Rozlytrek administrada una vez al día para un rango de ASC 1,11 m² a 1,50 m² y una dosis de 600 mg de Rozlytrek una vez al día para un rango de ASC $\geq 1,51$ m² proporciona una exposición sistémica similar a la alcanzada en adultos tratados con 600 mg de Rozlytrek una vez al día.

Población de edad avanzada

No se observaron diferencias en la exposición a entrectinib en pacientes mayores de 65 años y adultos más jóvenes, basándose en el análisis farmacocinético.

Insuficiencia renal

Las cantidades de entrectinib y del metabolito activo M5 que se excretan inalteradas por la orina son insignificantes (~3 % de la dosis), lo que indica que el aclaramiento renal tiene una contribución menor en la eliminación de entrectinib. Basado en análisis farmacocinéticos poblacionales, la farmacocinética de entrectinib no resulta afectada significativamente por la insuficiencia renal. El impacto de la insuficiencia renal severa en la farmacocinética de entrectinib es desconocido.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de entrectinib se estudió en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C), en relación con pacientes con función hepática normal. Tras la administración de una dosis oral única de 100 mg de entrectinib, el AUC_{últ} combinado de entrectinib y M5 no mostró cambios relevantes en los grupos con insuficiencia hepática en comparación con el grupo con función hepática normal. El cociente de la media geométrica del AUC_{últ} (IC 90%) fue de 1,30 (0,889, 1,89) para el grupo con insuficiencia hepática leve, 1,24 (0,886, 1,73) para la moderada y 1,39 (0,988, 1,95) para la insuficiencia hepática grave, en comparación con el grupo con función hepática normal. Para entrectinib y M5 libre, el cociente de la media geométrica AUC_{últ (fu)} (IC 90%) fue de 1,91 (1,21, 3,02) para el grupo leve, 1,57 (1,06, 2,31) para el grupo moderado y 2,34 (1,57, 3,48) para el grupo con insuficiencia hepática grave en comparación con el grupo con función hepática normal. Aunque el efecto de la insuficiencia hepática en los parámetros farmacocinéticos libres generalmente siguió una dirección similar a la de los parámetros farmacocinéticos totales, debido a la alta unión inespecífica en el tampón y a la gran variabilidad, los resultados deben interpretarse con precaución.

Además, también se observó que la variabilidad en la exposición sistémica fue alta y las exposiciones observadas se solaparon en todos los grupos del estudio (ver sección 4.2).

Efectos de la edad, peso corporal, raza y género

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de entrectinib en función de la edad (4 años a 86 años), sexo, raza (asiático, blanco y negro) y peso corporal (32 a 130 kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para determinar el potencial carcinogénico de entrectinib.

Mutagenicidad

Entrectinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (Ames), pero demostró potencial de segregación cromosómica anormal (aneugenicidad) en condiciones *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana cultivados. Entrectinib no fue clastogénico o aneugénico en un ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas, ni indujo daños al ADN en un ensayo cometa en ratas.

Deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de entrectinib. No se observaron efectos adversos de entrectinib en los órganos reproductores masculino y femenino en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros con exposiciones equivalentes a aproximadamente 2,4 y 0,6 veces la humana respectivamente, basándose en el AUC a la dosis recomendada.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en ratas, se observó toxicidad materna (disminución de la ganancia de peso corporal y el consumo de alimentos) y malformaciones fetales (incluyendo defectos de cierre y malformaciones de las vértebras y las costillas) con una dosis de 200 mg/kg/día de entrectinib, que equivale aproximadamente a dos veces la exposición humana, basándose en el AUC, a la dosis recomendada. La respuesta dosis dependiente, redujo el peso fetal (dosis baja, media y alta) y la osificación reducida del esqueleto (dosis media y alta) a exposiciones equivalentes a <2 veces la humana, basándose en el AUC, a la dosis recomendada.

Toxicidad en estudios de dosis repetida

Se observaron toxicidades en el SNC (convulsiones, marcha anormal, temblores) relacionadas con entrectinib en estudios de dosis repetidas en ratas y perros adultos, y en ratas juveniles a $\geq 0,2$ veces la exposición humana para la C_{max} a la dosis recomendada, y toxicidades para piel (costras / llagas) y disminución en los parámetros de conteo de glóbulos rojos (RBC) a $\geq 0,1$ veces la exposición humana para la AUC a la dosis recomendada. En ratas y perros adultos, se observaron efectos en el hígado (aumento de ALT y necrosis hepatocelular) a $\geq 0,6$ veces la exposición humana para la AUC a la dosis recomendada. En perros, también se observó diarrea a $\geq 0,1$ veces la exposición humana para la AUC a la dosis recomendada y prolongaciones del intervalo QT / QTc a $\geq 0,1$ veces la exposición humana para la C_{max} a la dosis recomendada.

Estudio toxicológico en rata joven

En un estudio de toxicidad de 13 semanas en ratas jóvenes, los animales fueron dosificados diariamente desde el día postnatal 7 hasta el día 97 días (lo que equivale aproximadamente a la etapa comprendida entre el período neonatal hasta la edad adulta en humanos). Además de los efectos en el SNC, ptosis y la piel, se observaron parámetros de RBC disminuidos y efectos en el crecimiento y desarrollo en las fases de administración y recuperación, incluyendo disminución de la ganancia de peso corporal y retraso de la maduración sexual (con dosis ≥ 4 mg/kg/día, que equivalen a aproximadamente 0,1 veces la exposición humana, basándose en el AUC, a la dosis recomendada). Se observaron déficits en las evaluaciones neuroconductuales, incluyendo batería de observación funcional (disminución de la extensión del pie de aterrizaje, disminución de la fuerza de agarre de las extremidades anteriores y posteriores que parecían manifestarse más tarde) y aprendizaje y memoria (con dosis ≥ 8 mg/kg/día, que equivalen a aproximadamente 0,2 veces la exposición humana, basándose en el AUC, a la dosis recomendada) y disminución de la longitud del fémur (con dosis ≥ 16 mg/kg/día, que equivalen a aproximadamente 0,3 veces la exposición humana, basándose en el AUC, a la dosis recomendada) .

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Ácido tartárico
Lactosa
Hipromelosa
Crospovidona
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172 – cápsula dura de 100 mg)
Amarillo anaranjado FCF (E-110 – cápsula dura de 200 mg)

Tinta de impresión

Goma laca
Propilenglicol
Laca de aluminio índigo carmín (E-132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original y guardar el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Rozlytrek 100 mg cápsulas duras

Frascos HDPE que contienen 30 cápsulas duras con cierre de seguridad a prueba de niños y manipulaciones y desecante de sílica-gel integrado en la tapa.

Rozlytrek 200 mg cápsulas duras

Frascos HDPE que contienen 90 cápsulas duras con cierre de seguridad a prueba de niños y manipulaciones y desecante de sílica-gel integrado en la tapa.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1460/001
EU/1/20/1460/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 31/julio/2020

Fecha de la última renovación: 7/julio/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINSTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINSTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes Periódicos de Seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha límite |
|-------------|--------------|
|-------------|--------------|

| | |
|--|-------------------|
| Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Para caracterizar aún más la eficacia de entrectinib en pacientes con enfermedad en el SNC al inicio, el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados de un ensayo clínico ramdomizado controlado en pacientes CPNM sin tratamiento previo ROS1 versus crizotinib. La variable principal será la SLP en el subgrupo de pacientes con metástasis en el SNC al inicio del estudio. El informe clínico del estudio debe ser presentado para: | 31 diciembre 2027 |
|--|-------------------|

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha límite |
|---|---------------------|
| Para confirmar aún más la eficacia independiente de la histología de entrectinib en pacientes adultos y pacientes pediátricos, el TAC debe presentar un análisis agrupado de un mayor número de pacientes con fusión NTRK positiva de ensayos clínicos en marcha STARTRK-2, STARTRK-NG y cualquier ensayo clínico adicional de acuerdo con un protocolo acordado. El TAC debe presentar los resultados de un análisis provisional de seguridad y eficacia de los pacientes adultos y pacientes pediátricos incluyendo adolescentes evaluables de eficacia NTRK que están disponibles en el plan de análisis estadístico incorporado. | 31 marzo 2027 |
| Para investigar más a fondo el impacto de la presencia/ausencia de otras alteraciones moleculares en la eficacia de entrectinib, el TAC debe presentar los resultados del perfil genómico del tumor en plasma y/o tejido cuando sea posible, al inicio y a la progresión junto con los resultados clínicos asociados por histología del tumor para los pacientes de la actualización del análisis agrupado. | 31 marzo 2027 |

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rozlytrek 100 mg cápsulas duras
entrectinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de entrectinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original y guardar el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1460/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rozlytrek 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rozlytrek 100 mg cápsulas duras
entrectinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de entrectinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

30 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original y guardar el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rozlytrek 200 mg cápsulas duras
entrectinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 200 mg de entrectinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y agente colorante azoico amarillo anaranjado FCF (E-110). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

90 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original y guardar el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1460/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rozlytrek 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rozlytrek 200 mg cápsulas duras
entrectinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 200 mg de entrectinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y agente colorante azoico amarillo anaranjado FCF (E-110). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

90 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original y guardar el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Rozlytrek 100 mg cápsulas duras

Rozlytrek 200 mg cápsulas duras entrectinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rozlytrek y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rozlytrek
3. Cómo tomar Rozlytrek
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rozlytrek
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rozlytrek y para qué se utiliza

Qué es Rozlytrek

Rozlytrek es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo entrectinib.

Para qué se utiliza Rozlytrek

Rozlytrek se utiliza para el tratamiento de:

- adultos y niños de 12 años de edad y mayores con tumores sólidos (cáncer) en varios sitios del cuerpo humano, que son causados por un defecto en el gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK)
- adultos con un tipo de cáncer de pulmón denominado “cáncer de pulmón no microcítico” (CPNM), que es causado por un defecto en el gen ROS1.

Tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK

Se utiliza si:

- una prueba ha demostrado que sus células cancerosas tienen un defecto en los genes llamados “NTRK” y tiene propagación dentro del órgano afectado o a otros órganos en su cuerpo y si la cirugía para extirpar el cáncer puede ocasionar complicaciones graves. (ver “Cómo actúa Rozlytrek” a continuación), y
- no ha recibido tratamiento con medicamentos inhibidores NTRK
- otros tratamientos no han sido eficaces o no son apropiados para usted.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con ROS1 positivo

Se utiliza si su cáncer de pulmón:

- es “ROS1-positivo”: esto significa que sus células cancerosas tienen un cambio en un gen llamado “ROS1” (ver “Cómo actúa Rozlytrek” a continuación),
- es avanzado - por ejemplo, se ha extendido a otras partes de su cuerpo (es decir, es metastásico), y
- no ha recibido tratamiento con medicamentos llamados inhibidores de ROS1.

Cómo actúa Rozlytrek

Rozlytrek actúa bloqueando la acción de unas proteínas anormales debido a un cambio en los genes que las producen, llamados NTRK o ROS1. Estas proteínas defectuosas estimulan el crecimiento de las células cancerosas.

Rozlytrek puede retardar o detener el crecimiento del cáncer. También puede ayudar a reducirlo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rozlytrek

No tome Rozlytrek:

- si es alérgico a entrectinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Rozlytrek.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Rozlytrek si:

- ha tenido recientemente pérdida de memoria, confusión, alucinaciones, cambios en el estado mental
- tiene antecedentes de fracturas de huesos o afecciones las cuales pueden aumentar el riesgo de fractura de huesos, llamadas ‘osteoporosis’ u ‘osteopenia’
- toma medicación para bajar los niveles de ácido úrico en sangre
- tiene insuficiencia cardíaca (incapacidad del corazón para bombear suficiente sangre al resto del cuerpo) – los signos pueden incluir tos, dificultad para respirar, e hinchazón en piernas y brazos.
- tiene un problema de conducción eléctrica del corazón llamado ‘intervalo QTc prolongado’ – esto se muestra en un electrocardiograma (ECG) o con bajos niveles de electrolitos en sangre (potasio, magnesio, calcio y fósforo).
- sufre un problema hereditario denominado “intolerancia a la galactosa”, “deficiencia congénita de lactasa” o “malabsorción de glucosa o galactosa”

Otros medicamentos y Rozlytrek

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Rozlytrek puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos. Asimismo, otros medicamentos pueden afectar al modo en que actúa Rozlytrek.

En particular, consulte a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

- medicamentos para tratar infecciones por hongos (antifúngicos) – como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- medicamentos para tratar el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)/VIH – como ritonavir o saquinavir
- planta medicinal para la depresión – hierba de San Juan
- medicamentos utilizados para detener las convulsiones o los ataques (antiepilépticos) – como fenitoína, carbamazepina o fenobarbital
- medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis – como rifampicina, rifabutin
- medicamentos para tratar ciertos tipos de cáncer sólidos y de sangre – topotecan, lapatinib, mitoxantrone, apalutamida, metotrexato
- un medicamento para la inflamación de las articulaciones o enfermedades autoinmunes de las articulaciones (artritis reumatoide) – metotrexato
- un medicamento para dolores de cabeza tipo migrañas – ergotamina
- un medicamento para aliviar el dolor intenso – fentanilo
- un medicamento para enfermedades mentales (psicosis) o movimientos y sonidos involuntarios, también llamado Síndrome Tourette – pimozida
- un medicamento para la frecuencia cardíaca irregular – quinidina
- medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre – warfarina, dabigatran etexilato
- medicamentos para el reflujo gástrico (acidez) – cisaprida, omeprazol
- medicamentos para reducir el colesterol en sangre – atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina
- medicamentos para suprimir el sistema inmune de tu organismo o prevenir al cuerpo de un rechazo de un órgano trasplantado – sirolimus, tacrolimus, ciclosporina
- medicamentos para la depresión – paroxetina, fluvoxamina
- medicamentos para reducir los niveles de azúcar en sangre – repaglinida, tolbutamida
- medicamentos para la presión alta en sangre – bosentan, felodipino, nifedipino, verapamilo

Si cumple alguna de las condiciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Rozlytrek.

Uso de Rozlytrek con alimentos o bebidas

No beba zumo de pomelo ni coma pomelo o naranjas de Sevilla durante el tratamiento con Rozlytrek. Esto puede aumentar la cantidad del medicamento en la sangre a niveles perjudiciales.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres y medidas anticonceptivas

No debe quedarse embarazada mientras está tomando este medicamento, porque podría dañar al feto. Si usted puede quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento y hasta al menos 5 semanas después de suspender el tratamiento.

No se sabe si Rozlytrek puede reducir el efecto de los medicamentos para el control de la natalidad (píldoras o anticonceptivos hormonales implantados). Usted debe usar otro método fiable de control de la natalidad tales como un método barrera (e.j., condón) para evitar quedarse embarazada mientras está tomando Rozlytrek y durante 5 semanas después de que termine el tratamiento.

Consulte con su médico los métodos anticonceptivos adecuados para usted y su pareja.

Varones y medidas anticonceptivas

Su pareja no debe quedarse embarazada mientras usted está tomando este medicamento, porque podría dañar al feto. Si su pareja puede quedarse embarazada, usted debe usar un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de suspender el tratamiento. Consulte con su médico los métodos anticonceptivos adecuados para usted y su pareja.

Embarazo

- No tome Rozlytrek si está embarazada, ya que podría dañar al feto.
- Si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento o en las 5 semanas posteriores a su última dosis, informe inmediatamente a su médico.

Lactancia

No debe dar el pecho mientras está tomando este medicamento. Se desconoce si Rozlytrek puede pasar a la leche materna y por tanto, dañar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Rozlytrek puede afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas. Pueden aparecer los siguientes efectos adversos mientras está tomando Rozlytrek:

- visión borrosa
 - mareo
 - pérdida de conciencia
 - cansancio
 - cambios en el estado mental, confusión o alucinaciones (ver cosas que no existen).
- Si esto ocurre, no debe conducir, usar una bicicleta ni manejar maquinaria pesada hasta que desaparezcan los síntomas. Pregunte a su médico o farmacéutico si puede conducir o usar máquinas.

Rozlytrek contiene:

- **lactosa** (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- **amarillo anaranjado FCF (E-110) solo en 200 mg cápsulas duras.** Es un agente colorante que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

3. Cómo tomar Rozlytrek

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

Adultos

- La dosis recomendada es de 3 cápsulas de 200 mg una vez al día (esto equivale a una dosis total de 600 mg).
- Si se encuentra mal, su médico puede reducir su dosis, interrumpir su tratamiento durante un corto periodo de tiempo o suspender completamente el tratamiento.

Niños

- Rozlytrek puede ser utilizado en niños de 12 años de edad y mayores.
- Su médico calculará la dosis correcta que se debe tomar, lo que dependerá de la altura y el peso del niño.

Cómo tomarlo

Rozlytrek se toma por vía oral, con o sin alimentos. Debe tragar la cápsula entera. No abra ni disuelva las cápsulas ya que los contenidos de la cápsula son muy amargos.

Si vomita después de tomar Rozlytrek

Si vomita inmediatamente después de tomar una dosis de Rozlytrek, tome otra dosis.

Si toma más Rozlytrek del que debe

Si toma más Rozlytrek del que debe, informe inmediatamente a un médico o acuda al hospital. Lleve el envase del medicamento y este prospecto con usted.

Si olvidó tomar Rozlytrek

- Si faltan más de 12 horas hasta su siguiente dosis, tome la dosis olvidada tan pronto como se acuerde.
- Si faltan menos de 12 horas hasta su siguiente dosis, no tome la dosis olvidada. Tome su siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Rozlytrek

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultar primero a su médico. Es importante que tome Rozlytrek todos los días durante el tiempo que su médico le haya recetado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden ocurrir los siguientes efectos adversos.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos tras tomar Rozlytrek. Su médico puede reducir su dosis, interrumpir su tratamiento durante un corto periodo de tiempo o suspender completamente el tratamiento:

- si tiene tos, dificultad para respirar e hinchazón de las piernas o los brazos (retención de líquidos). Estos pueden ser signos de problemas de corazón (insuficiencia cardiaca congestiva)
- siente confusión, cambios de humor, problemas de memoria o alucinaciones (ver cosas que no existen)
- siente mareo o aturdimiento o siente que su corazón late de forma irregular y rápida y esto puede ser un síntoma de que el ritmo cardíaco no es normal
- nota cualquier dolor de articulaciones, dolor de huesos, deformidades o cambios en su capacidad para moverse, ya que puede ser un signo de fracturas

- tiene problemas de riñón o artritis, ya que esto puede ser el resultado de niveles altos de ácido úrico en sangre

Otros efectos adversos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- cansancio
- estreñimiento
- alteración del gusto
- sensación de inestabilidad o mareo
- hinchazón
- diarrea
- sentirse enfermo
- sentido del tacto anormal, entumecimiento, picazón, hormigueo o sensación de ardor
- disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- dificultad para respirar
- aumento de peso
- aumento de los niveles de creatinina en sangre (una sustancia que normalmente es eliminada en la orina a través de los riñones)
- vómitos
- tos
- fiebre
- dolor muscular
- dolor, incluido dolor de espalda, cuello, musculoesquelético, en los miembros
- dolor de estómago o de articulaciones
 - dolor de cabeza
- tensión arterial baja
- aumento de los niveles de determinadas enzimas hepáticas (AST/ALT) en sangre
- sensación anormal desagradable en los brazos o las piernas
- pérdida del control muscular, inestabilidad al caminar
- alteración en los patrones normales del sueño
- infección pulmonar
- infección del tracto urinario
- debilidad muscular
- pérdida de apetito
- visión borrosa
- erupción cutánea
- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- incapacidad para vaciar completamente la vejiga
- dificultad para tragar

Frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas:

- alteraciones del humor
- deshidratación
- líquido en sus pulmones
- desmayo
- aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar

Poco frecuentes: pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas:

- cambios en ciertos componentes químicos en su sangre, por la descomposición rápida de las células tumorales, que pueden causar daños en órganos, incluidos riñones, corazón e hígado.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta alguno de los efectos adversos anteriores.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#).* Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rozlytrek

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en el envase original y guardar el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rozlytrek

El principio activo es entrectinib.

Rozlytrek 100 mg: cada cápsula contiene 100 mg de entrectinib.

Rozlytrek 200 mg: cada cápsula contiene 200 mg de entrectinib.

Los demás componentes son:

- *Contenido de la cápsula:* ácido tartátrico, lactosa (ver sección 2 “Rozlytrek contiene lactosa”), hipromelosa, crospovidona, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio.
- *Cubierta de la cápsula:* hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E172; para Rozlytrek 100 mg cápsula), amarillo anaranjado FCF (E-110; para Rozlytrek 200 mg cápsula. Ver sección 2 “Rozlytrek contiene amarillo anaranjado FCF (E110)”).
- *Tinta de impresión:* goma laca, propilenglicol, laca de aluminio índigo carmín (E-132).

Aspecto de Rozlytrek y contenido del envase

Rozlytrek 100 mg cápsulas duras opacas de color amarillo con ENT 100 impreso en tinta azul en el cuerpo.

Rozlytrek 200 mg cápsulas duras opacas de color naranja con ENT 200 impreso en tinta azul en el cuerpo.

Las cápsulas se presentan en frascos que contienen:

- 30 cápsulas duras de Rozlytrek 100 mg, o
- 90 cápsulas duras de Rozlytrek 200 mg.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>,

<----->