

**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

#### Fusión del gen receptor de tirosina quinasa neutrófico (NTRK)

Rozlytrek en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores de 1 mes de edad, con tumores sólidos que tienen una fusión del gen *NTRK*,

- que 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

- que no tienen opciones terapéuticas satisfactorias (ver sección 4.4 y 5.1).

### Fusión del gen *ROS1*

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

#### *Fusión 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).

#### *Fusión del gen *ROS1**

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

### Posología

Rozlytrek está disponible en cápsulas duras y en gránulos recubiertos.

El médico debe prescribir la forma farmacéutica más apropiada, de acuerdo con la dosis requerida y las necesidades del paciente.

- Se recomiendan cápsulas para los pacientes que pueden tragar cápsulas enteras y cuando la dosis requerida sea 100 mg o múltiplo de 100 mg. Los pacientes con dificultad o incapacidad de tragar las cápsulas o que requieran administración enteral (p.ej. gástrica o nasogástrica) pueden recibir tratamiento con Rozlytrek cápsulas administradas en forma de suspensión oral. Véase el apartado “Método de administración” más adelante en el apartado 6.6.
- Rozlytrek gránulos recubiertos se recomienda para pacientes pediátricos que tienen dificultad o son incapaces de tragar las cápsulas, pero pueden tragar alimentos blandos y cuando la dosis necesaria sea 50 mg o múltiplo de 50 mg. Los gránulos recubiertos deben mezclarse con el alimento blando. Véase la ficha técnica de Rozlytrek gránulos recubiertos para obtener la información sobre la prescripción.

#### *Adultos*

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

#### *Población pediátrica*

##### *Población pediátrica > 6 meses de edad*

La dosis recomendada para pacientes pediátricos > 6 meses de edad está basado en el área de superficie corporal (ASC) (ver Tabla 1). Pacientes que tienen dificultad o son incapaces de tragar las cápsulas, pero pueden tragar alimentos blandos, pueden recibir tratamiento con Rozlytrek gránulos recubiertos. Véase la ficha técnica de Rozlytrek gránulos recubiertos para obtener la información sobre la prescripción.

**Tabla 1. Dosificación recomendada para pacientes pediátricos > 6 meses**

Área de superficie corporal (ASC)*	Dosis una vez al día
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m <sup>2</sup> **
0,43 m <sup>2</sup> a 0,50 m <sup>2</sup>	100 mg
0,51 m <sup>2</sup> a 0,80 m <sup>2</sup>	200 mg
0,81 m <sup>2</sup> a 1,10 m <sup>2</sup>	300 mg
1,11 m <sup>2</sup> a 1,50 m <sup>2</sup>	400 mg
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg

\*Los rangos de ASC y recomendaciones de dosis en la tabla 1 se basan en exposiciones estrechamente emparejadas a una dosis objetivo de 300 mg/m<sup>2</sup>

\*\* Para poder incrementar la dosis en 10 mg, se pueden utilizar cápsulas preparadas en forma de suspensión oral. Véase el apartado “Método de administración” más adelante y en la sección 6.6.

#### *Pacientes pediátricos > 1 mes a $\leq 6$ meses de edad*

La dosis recomendada para los pacientes pediátricos > 1 mes a  $\leq 6$  meses de edad es de 250 mg/m<sup>2</sup> de ASC de entrectinib una vez al día, utilizando cápsulas preparadas como suspensión oral.

Las cápsulas administradas como suspensión oral (vía oral o enteral) permiten aumentar la dosis en 10 mg. La dosis diaria para administrar se debe redondear a los incrementos de 10 mg más próximos, tal y como se describe más adelante en el apartado “Método de administración” y en la sección 6.6.

#### *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.

Para cápsulas enteras, en caso de que se produzcan vómitos inmediatamente después de la administración de Rozlytrek, el paciente podrá volver a tomar esa dosis.

Para las cápsulas administradas como suspensión oral por personas distintas al profesional sanitario (p.ej. cuidadores, progenitores), y cuándo se produzcan vómitos/regurgitaciones parciales o totales inmediatamente después de tomar la dosis administrada, los cuidadores deben consultar al profesional sanitario para conocer los siguientes pasos.

#### 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 3) o en función de lo que determine el prescriptor basándose en la evaluación de la seguridad o tolerancia del paciente.

#### 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.

### Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos mayores de 1 mes, la dosis de Rozlytrek se puede reducir hasta 2 veces en función de la tolerancia (ver Tabla 2).

**Tabla 2. Pauta de reducción de dosis en pacientes adultos y pediátricos**

Dosis de inicio una vez al día	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis	Suspender permanentemente Rozlytrek en pacientes que no toleren Rozlytrek tras dos reducciones de dosis
250 mg/m <sup>2</sup>	Reducir la dosis una vez al día a dos tercios de la dosis inicial*	Reducir la dosis una vez al día a un tercio de la dosis inicial*	
100 mg	50 mg o 100 mg una vez al día según la pauta**	50 mg una vez al día	
200 mg	150 mg una vez al día	100 mg una vez al día	
300 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día	
400 mg	300 mg una vez al día	200 mg una vez al día	
600 mg	400 mg una vez al día	200 mg una vez al día	
*Para poder aumentar la dosis en 10 mg, se pueden utilizar las cápsulas preparadas en forma de suspensión oral. Véase el apartado “Método de administración” más adelante y en la sección 6.6. **Lunes (100 mg), martes (50 mg), miércoles (100 mg), jueves (50 mg), viernes (100 mg), sábado (50 mg), y domingo (100 mg)			

En la Tabla 3 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 3. Modificación de la dosis recomendada para reacciones adversas a Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos**

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

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

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
	2 veces ULN (en la ausencia de colestasis o hemólisis)	
<b>Anemia o neutropenia</b>	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 2 o al estado basal</li> <li>● Reanudar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, si fuese clínicamente necesario</li> </ul>
<b>Otras reacciones adversas clínicamente relevantes</b>	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta resolver o mejorar las reacciones adversas y recuperar o mejorar al Grado 1 o al estado basal</li> <li>● Reanudar a la misma dosis o dosis reducida si se resuelve dentro de las 4 semanas</li> <li>● Considerar suspender de forma permanente si las reacciones adversas no se resuelven dentro de las 4 semanas</li> <li>● Suspender de forma permanente en los eventos recurrentes Grado 4</li> </ul>
*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 mayores de 1 mes (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 la dosis de Rozlytrek debe reducirse de la siguiente manera:

- 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  $\geq 65$  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 3).

##### *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 pacientes pediátricos de 1 mes de edad o menores no se ha establecido. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

### Forma de administración

Rozlytrek es para uso oral o enteral (p.ej. gástrico o nasogástrico).

Rozlytrek se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2) pero no se debe tomar con pomelo, zumo de pomelo ni naranjas amargas (ver sección 4.5).

Las cápsulas duras se deben tragar enteras. No triture ni mastique las cápsulas.

### Cápsulas administradas como suspensión oral

Para más detalles sobre la preparación de las cápsulas como suspensión oral, ver sección 6.6.

Rozlytrek debe tomarse inmediatamente después de su preparación en forma de suspensión oral. Desechar la suspensión si no se utiliza dentro de las 2 horas siguientes (ver sección 6.4).

El paciente debe beber agua después de tomar la suspensión oral para asegurarse que el medicamento se ha tragado por completo. Si es necesaria la administración enteral (p.ej. gástrica o nasogástrica), administre la suspensión oral a través de la sonda. La sonda se debe lavar con agua o leche después de administrar Rozlytrek. Siga las instrucciones del fabricante de la sonda enteral para administrar el medicamento, ver sección 6.6.

En las instrucciones de uso (IFU) al final del prospecto se facilitan las instrucciones detalladas sobre la administración de las cápsulas preparadas como suspensión oral.

## **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 3 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. La mayoría de los eventos de fracturas experimentados por los pacientes pediátricos se resolvieron (ver sección 4.8). Cinco pacientes pediátricos interrumpieron el tratamiento con Rozlytrek debido a una fractura. 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 3 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 63% 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 3 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 inestable 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 monitorización 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 3 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 3 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. 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).

Durante el tratamiento con Rozlytrek, debe evitarse el consumo de pomelo, los productos de pomelo y naranjas amargas.

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, dexametasona).

Si no se puede evitar la administración concomitante de Rozlytrek con dexametaxona, el profesional sanitario debe determinar las recomendaciones de dosis de dexametasona.

#### *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%. Según el modelo farmacocinético de

base fisiológica (PBPK por sus siglas en inglés), se espera una magnitud similar del efecto en niños de tan solo 2 años.

La administración concomitante de inhibidores potentes y moderados de CYP3A (incluyendo, aunque no limitado a ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, pomelo o naranjas amargas) 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 H<sub>2</sub> o antiácidos).

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

## **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**

La influencia de Rozlytrek sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. 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

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron cansancio, estreñimiento, diarrea, mareo, disgeusia, edema, aumento de peso, anemia, aumento de creatinina en sangre, náuseas, disestesia, dolor, vómitos, pirexia, artralgia, aumento de la aspartato aminotransferasa, y disnea, trastornos cognitivos, tos y aumento de la alanina aminotransferasa. 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 4 se resume las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en 762 pacientes adultos y 91 pacientes pediátricos tratados con Rozlytrek en tres ensayos clínicos en adultos (ALKA, STARTRK-1 y STARKTRK-2) y 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.

En la Tabla 5 se incluyen pacientes pediátricos de tres ensayos clínicos: STARTRK-NG, STARTRK-2 y TAPISTRY. La mediana de duración de la exposición fue de 11,1 meses. Los datos pediátricos incluidos en la descripción de determinadas reacciones adversas reflejan la exposición a Rozlytrek en esta población de análisis de seguridad pediátrica ampliada (n=91). El perfil de seguridad observado en la población pediátrica ampliada fue coherente con el perfil de seguridad pediátrica conocido de la población de análisis de seguridad conjunta que se presenta en la Tabla 4.

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 4 Reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (n=853)**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Todos los grados (%)</b>	<b>Categoría de frecuencia (todos los grados)</b>	<b>Grado <math>\geq 3</math> (%)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infecciones del tracto urinario	15,7	Muy frecuente	2,7
	Infección pulmonar <sup>1</sup>	14,4	Muy frecuente	6,1*
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	Anemia	33,4	Muy frecuente	9,7
	Neutropenia <sup>2</sup>	15,8	Muy frecuente	6,1
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Aumento de peso	34,1	Muy frecuente	10,6
	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*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo <sup>3</sup>	36,5	Muy frecuente	1,9
	Disgeusia	35,8	Muy frecuente	0,2
	Disestesia <sup>4</sup>	24,9	Muy frecuente	0,4
	Trastornos cognitivos <sup>5</sup>	23,3	Muy frecuente	3,6
	Neuropatía periférica sensorial <sup>6</sup>	16,2	Muy frecuente	1,1
	Dolor de cabeza	16,1	Muy frecuente	0,6
	Ataxia <sup>7</sup>	15,1	Muy frecuente	1,5
	Trastornos del sueño <sup>8</sup>	12,8	Muy frecuente	0,4
	Trastornos del estado de ánimo <sup>9</sup>	9,4	Frecuente	0,6
	Síncope	5,0	Frecuente	3,5
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa <sup>10</sup>	11,7	Muy frecuente	0,2
<b>Trastornos cardíacos</b>	Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>11</sup>	5,4	Frecuente	2,5*
	Prolongación de QTc en el electrocardiograma	3,6	Frecuente	0,9
	Miocarditis	0,2	Poco frecuente	0,1
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipotensión <sup>12</sup>	15,9	Muy frecuente	2,3
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea	23,8	Muy frecuente	4,9*
	Tos	21,1	Muy frecuente	0,4
	Derrame pleural	6,0	Frecuente	2,2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	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
<b>Trastornos hepato biliares</b>	Aumento de AST	21,1	Muy frecuente	2,9
	Aumento de ALT	20,2	Muy frecuente	3,2

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

<sup>1</sup> Infección pulmonar (bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, infección del tracto respiratorio superior)

<sup>2</sup> Neutropenia (neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido)

<sup>3</sup> Mareo (mareo, vértigo, mareo postural)

<sup>4</sup> Disestesia (parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia)

<sup>5</sup> Trastornos cognitivos (trastorno cognitivo, estado confusional, deterioro de la memoria, alteración de la 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)

<sup>6</sup> Neuropatía periférica sensorial (neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial)

<sup>7</sup> Ataxia (ataxia, trastorno del equilibrio, alteración de la marcha)

<sup>8</sup> Trastornos del sueño (hipersomnio, insomnio, alteraciones del sueño, somnolencia)

<sup>9</sup> 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)

<sup>10</sup> Visión borrosa (diplopía, visión borrosa, disfunción visual)

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

<sup>12</sup> Hipotensión (hipotensión, hipotensión ortostática)

<sup>13</sup> Erupción cutánea (erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular)

<sup>14</sup> 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 sobrecarga, rotura sinovial, fractura vertebral torácica, fractura de tibia, fractura del cúbito, fractura de muñeca)

<sup>15</sup> Retención urinaria (retención urinaria, incontinencia urinaria, vacilación urinaria, alteraciones en la micción, urgencia miccional)

<sup>16</sup> Fatiga (fatiga, astenia)

<sup>17</sup> Edema (edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica)

<sup>18</sup> Dolor (dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades)

**Table 5. Reacciones adversas registradas en pacientes pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (n=91)**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Lactantes y bebés<sup>1</sup> (n=21)</b>	<b>Niños<sup>2</sup> (n=55)</b>	<b>Adolescentes<sup>3</sup> (n=15)</b>	<b>Todos los pacientes pediátricos (n=91)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Muy frecuente	Infección pulmonar (28,6%), Infecciones del tracto urinario (23,8%)	Infecciones del tracto urinario (23,6%), Infección pulmonar (16,4%)		Infecciones del tracto urinario (18,8%), Infección pulmonar (12,5%)
	Frecuente			Infección pulmonar (6,7%)	
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	Muy frecuente	Anemia (61,9%), Neutropenia (47,6%)	Anemia (34,5%), Neutropenia (27,3%)	Anemia (33,3%), Neutropenia (33,3%)	Anemia (40,7%), Neutropenia (33,0%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy frecuente	Aumento de peso (23,8%), Disminución del apetito (14,3%)	Aumento de peso (38,5%), Disminución del apetito (29,1%), Deshidratación (12,7%)	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 (4,8%), Hiperuricemia (4,8%)	Hiperuricemia (3,6%)		Deshidratación (8,8%), Hiperuricemia (5,5%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuente		Dolor de cabeza (32,7%), Trastornos del estado de ánimo (16,4%), Trastornos del sueño (16,4%), Mareo (14,5%), Ataxia (10,9%)	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%),

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Lactantes y bebés<sup>1</sup> (n=21)</b>	<b>Niños<sup>2</sup> (n=55)</b>	<b>Adolescentes<sup>3</sup> (n=15)</b>	<b>Todos los pacientes pediátricos (n=91)</b>
	Frecuente	Trastornos del estado de ánimo (9,5%), Trastornos del sueño (9,5%), Trastornos cognitivos (9,5%), Ataxia (4,8%), Neuropatía periférica sensorial (4,8%), Síncope (4,8%)	Trastornos cognitivos (9,1%), Disgeusia (9,1%), Disestesia (5,5%), Síncope (5,5%), Neuropatía periférica sensorial (5,5%)	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%)
<b>Trastornos oculares</b>	Frecuente		Visión borrosa (7,3%)	Visión borrosa (6,7%)	Visión borrosa (5,5%)
<b>Trastornos cardiacos</b>	Frecuente	Insuficiencia cardíaca congestiva (9,5%), Prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (9,5%)	Insuficiencia cardíaca congestiva (5,5%), Prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (5,5%)		Insuficiencia cardíaca congestiva (5,5%), Prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (5,5%)
<b>Trastornos vasculares</b>	Frecuente	Hipotensión (9,5%)	Hipotensión (7,3%)	Hipotensión (6,7%)	Hipotensión (7,7%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Muy frecuente	Tos (42,9%)	Tos (40%)	Tos (20%), Disnea (13,3%)	Tos (37,4%)
	Frecuente	Disnea (4,8%)	Disnea (9,1%), Derrame pleural (5,5%)	Derrame pleural (6,7%)	Disnea (8,8%), Derrame pleural (4,4%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente	Vómitos (47,6%), Diarrea (42,9%), Estreñimiento (42,9%)	Vómitos (43,6%), Diarrea (43,6%), Estreñimiento (36,4%), Náuseas (34,5%), Dolor abdominal (25,5%)	Náuseas (40%), Estreñimiento (33,3%), Vómitos (20%), Diarrea (20%), Dolor abdominal (13,3%)	Vómitos (40,7%), Diarrea (39,6%), Estreñimiento (37,4%), Náuseas (28,6%), Dolor abdominal (19,8%)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Lactantes y bebés <sup>1</sup> (n=21)	Niños <sup>2</sup> (n=55)	Adolescentes <sup>3</sup> (n=15)	Todos los pacientes pediátricos (n=91)
	Frecuente	Dolor abdominal (9,5%), Náuseas (4,8%)			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Muy frecuente	Aumento de ALT (47,6%), Aumento de AST (42,9%)	Aumento de AST (29,1%), Aumento de ALT (25,5%)	Aumento de AST (53,3%), Aumento de ALT (46,7%)	Aumento de AST (36,3%), Aumento de ALT (34,1%)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuente	Erupción cutánea (38,1%)	Erupción cutánea (21,8%)		Erupción cutánea (22,0%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuente		Fracturas (40%), Artralgia (16,4%)	Fracturas (20%), Debilidad muscular (13,3%), Mialgia (13,3%)	Fracturas (29,7%), Artralgia (11,0%)
	Frecuente	Fracturas (9,5%)	Debilidad muscular (7,3%), Mialgia (7,3%)	Artralgia (6,7%)	Debilidad muscular (6,6%), Mialgia (6,6%)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Muy frecuente	Aumento de creatinina en sangre (19%)	Aumento de creatinina en sangre (34,5%), Retención urinaria (18,2%)	Aumento de creatinina en sangre (46,7%)	Aumento de creatinina en sangre (33%), Retención urinaria (14,3%)
	Frecuente	Retención urinaria (9,5%)		Retención urinaria (6,7%)	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuente	Pirexia (61,9%)	Pirexia (50,9%), Cansancio (40%), Dolor (30,9%), Edema (14,5%)	Dolor (33,3%), Pirexia (33,3%), Cansancio (20%)	Cansancio (28,6%), Dolor (26,4%), Pirexia (50,5%), Edema (11%)
	Frecuente	Dolor (9,5%), Edema (9,5%), Cansancio (4,8%)			

% se refiere a todos los grados

<sup>1</sup>Lactantes y niños pequeños (≥ 28 días a < 24 meses): Las reacciones de Grado ≥ 3 notificadas fueron neutropenia, aumento de peso, infección pulmonar, anemia, aumento de AST, dolor abdominal e infección del tracto urinario

<sup>2</sup>Niños (≥ 24 meses a < 12 años): Las reacciones Grado ≥ 3 notificadas fueron neutropenia, aumento de peso, fracturas, infección pulmonar, anemia, aumento de ALT, síncope, aumento de AST, ataxia, disnea, dolor abdominal, insuficiencia cardíaca congestiva, fatiga, dolor de cabeza, dolor, pirexia, infección del tracto urinario, artralgia, trastornos cognitivos, estreñimiento, tos, disminución del apetito, deshidratación, hipotensión, debilidad muscular, edema y vómitos.

<sup>3</sup>Adolescentes (≥ 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. En la población pediátrica, el 2,2% (2/91) de los pacientes presentaron alteración de la atención de una intensidad de Grado 1 y el 2,2% (2/91) de los pacientes presentaron alteración de la atención de una intensidad Grado 2.

### *Fracturas*

Un 9,1% (69/762) de los pacientes adultos y un 29,7% (27/91) de los pacientes pediátricos experimentaron fracturas. En general, hubo una evaluación inadecuada del tumor con afectación en el sitio de la fractura; sin embargo, se notificaron 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 2 pacientes adultos retiraron el tratamiento debido a las fracturas. La dosis de Rozlytrek se redujo en 2 pacientes adultos a causa de 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). Doce pacientes experimentaron fracturas Grado 2 y 10 pacientes experimentaron fracturas Grado 3. Siete de las fracturas Grado 3 fueron graves. 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. Se redujo la dosis de Rozlytrek en un paciente pediátrico.

### *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.

### *Prolongación 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 generalmente 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 estos, 21 pacientes tenían entre 28 días a < 2 años, 55 pacientes tenían  $\geq$  2 a < 12 años, 15 pacientes tenían entre  $\geq$  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 ampliada de análisis de la 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%).

El perfil de seguridad en cada grupo de edad (lactantes, bebés, niños y adolescentes) es muy similar al perfil de seguridad general de Rozlytrek en pacientes pediátricos.

#### 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 más frecuentemente (incidencia aumentada al menos en el 5%) 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 IC<sub>50</sub> 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 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 fueron sometidos a 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 tratamiento sistémico previo 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 6.

**Tabla 6. Eficacia general, de acuerdo con BICR, en pacientes adultos con tumores sólidos con fusión del gen *NTRK* positiva**

Variable de eficacia	Rozlytrek n=242
<b>VARIABLES PRIMARIAS</b> (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 tasa de pacientes sin eventos 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 7.

**Tabla 7: 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	17	6 (35,3)	(14,2, 61,7)	5,6*, 24*
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	PE	NA	NA
Cáncer de pene	1	PE	NA	NA
Cáncer suprarrenal	1	PE	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; CCR: cáncer colorrectal, 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% [IC 95%: 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% [IC 95%: 45,2, 65,8] y la TRO en 25 pacientes sin otras alteraciones genómicas fue de 76% [IC 95%: 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 (IC 95%: 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 alcanzaron una respuesta objetiva evaluada por BICR de acuerdo con RANO.

### *Eficacia en pacientes pediátricos*

La eficacia de Rozlytrek se evaluó en 44 pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión del gen *NTRK* incluidos en los ensayos clínicos STARTRK-NG o TAPISTRY.

Para ser incluidos en el análisis, los pacientes debían tener tumor sólido con fusión del gen *NTRK* confirmado, al menos 6 meses de seguimiento, no haber recibido ningún tratamiento previo con un inhibidor TRK, habiendo recibido al menos una dosis de entrectinib y presentando una enfermedad medible o evaluable al inicio. Los pacientes recibieron dosis de 20 mg a 600 mg una vez al día. La variable principal de valoración de eficacia fue la TRG confirmada, y evaluada por BCIR según los criterios RECIST v1.1 para los tumores extracraneales y según los criterios RANO para los tumores primarios del SNC. Las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la duración de la respuesta confirmada y evaluada por BCIR y el tiempo transcurrido hasta la primera respuesta objetiva confirmada (RC o RP).

Las características basales demográficas y de enfermedad fueron: varones 45,5%, mediana de edad 4 años (rango: 2 meses a 15 años), el 52,3% caucásicos, el 34,1% asiáticos y el 9,1% hispanos o latinos, con una mediana de ASC de 0,73 m<sup>2</sup> (rango: 0,2-1,9 m<sup>2</sup>). Al inicio del estudio, el 23,8% de los pacientes presentaban enfermedad metastásica, el 76,2% tenían un cáncer localmente avanzado y el 43,2% no habían recibido terapia sistémica previa para el cáncer. La mayoría de los pacientes habían recibido anteriormente tratamiento contra el cáncer, incluido el tratamiento quirúrgico (n=24), radioterapia (n=8) o terapia sistémica (n=25). Las localizaciones de la enfermedad metastásica fueron otras (4 pacientes), cerebro (3 pacientes) y pulmón (3 pacientes). El 45,5% de los pacientes tenían tumores primarios en el SNC. La mediana de la duración del seguimiento fue de 24,2 meses.

Los resultados relativos a la eficacia de los pacientes con tumores sólidos con fusión del gen *NTRK* se resumen en la Tabla 8.

**Tabla 8: Eficacia global según BCIR en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión del gen *NTRK* positivo**

Variables de eficacia	Rozlytrek n = 44
<b><i>Variables principales</i></b> **	
Tasa respuesta objetiva Número de respuestas TRO (%) (IC 95% ***)	32/44 72,7% (57,21, 85,04)
Respuesta completa, n (%)	20 (45,5%)
Respuesta parcial, n (%)	12 (27,3%)
<b><i>Variables secundarias</i></b> **	
Duración de la respuesta* Número (%) de pacientes con eventos Mediana, meses (IC 95%)	6/32 (18,8%) NE (25,4, NE)
Pacientes (%) con respuesta de 6 meses de duración (IC 95%)	97% (90, 100)
Pacientes (%) con respuesta de 9 meses de duración (IC 95%)	97% (90, 100)
Pacientes (%) con respuesta de 12 meses de duración (IC 95%)	84% (70, 99)
NE= no estimable. *Mediana y tasa de pacientes sin eventos basados en estimaciones Kaplan-Meier **Incluye pacientes con enfermedad medible y evaluable por BCIR de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 para tumores sólidos (24 pacientes) y por los criterios RANO para los tumores primarios en el SNC (20 pacientes) ***Intervalos de confianza (IC) calculados de acuerdo con el método de Clopper-Pearson.	

La tasa respuesta objetiva y la duración de la respuesta según el tipo de tumor en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión del gen *NTRK* positivo se presentan en la Tabla 9.

**Tabla 9: Eficacia según el tipo de tumor en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión del gen *NTRK* positivo**

Tipo de tumor	Pacientes (n=44)	TRO		DR
		n (%)	IC 95%	Rango (meses)
Primario en SNC	20	10 (50,0)	(27,2, 72,8)	5,5, 42,3*
Fibrosarcoma infantil	11	10 (90,9)	(58,7, 99,8)	5,7*, 24*
Células fusiformes	8	8 (100,0)	(63,1, 100)	5,4*, 23*
Sarcoma (otros)	2	RC; No RC/No PE	NA	3,7*
Melanoma	1	RC	NA	42,4*
Cáncer de riñón	1	RP	NA	9,2*
Cáncer de tiroides	1	RC	NA	11,1*
* Censurado TRO: Tasa Respuesta Objetiva; DR: Duración de la Respuesta; NA: no aplica debido al pequeño número o a la falta de respuesta, RC: Respuesta Completa, RP: Respuesta Parcial, PE: Progresión de la Enfermedad				

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, causando incertidumbre en la TRO estimada por tipo de tumor. Es posible que la TRO en la población total no refleje la respuesta esperada en un tipo de tumor específico.

#### CPNM *ROSI*-positivo

La eficacia de Rozlytrek se evaluó en un subgrupo integrado de pacientes con CPNM *ROSI*-positivo metastásico que recibieron Rozlytrek 600 mg 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  $\leq 2$ , enfermedad medible por RECIST v1.1, seguimiento  $\geq 6$  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 10.

**Tabla 10: Eficacia general, por BICR, en pacientes con CPNM ROS1-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% <sup>***</sup> )	108/161 67,1% (59,25, 74,27)
Respuesta completa, n (%)	14 (8,7%)
Respuesta parcial, n (%)	94 (58,4%)
Duración de la respuesta* Número (%) de pacientes con eventos Rango (meses)	48/108 (44,4%) 1,8**, 42,3**
Pacientes (%) con respuesta de 6 meses de duración (IC 95%)	83% (76, 90)
Pacientes (%) con respuesta de 9 meses de duración (IC 95%)	75% (67, 84)
Pacientes (%) con respuesta de 12 meses de duración (IC 95%)	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%)	77% (70, 84)
% SLP al 9 mes (IC 95%)	66% (58, 74)
% SLP al 12 mes (IC 95%)	55% (47, 64)
Supervivencia global (SG) Número (%) de pacientes con eventos	38/161 (23,6%)
% SG al 6 mes (IC 95%)	91% (87, 96)
% SG al 9 mes (IC 95%)	86% (81, 92)
% SG al 12 mes (IC 95%)	81% (74, 87)
*Tasa de pacientes sin eventos basados en estimaciones Kaplan-Meier **Censurado *** Intervalos de confianza (IC) calculados de acuerdo con el método de Clopper-Pearson.	

En pacientes con CPNM ROS1-positivo de la población evaluable con un seguimiento  $\geq 12$  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  $\geq 6$  meses,  $\geq 9$  meses y  $\geq 12$  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 2 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.

## **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 dependiente o tiempo dependiente. 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 administrado una vez al día.

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

En sujetos adultos sanos, el AUC y la  $C_{max}$  de Rozlytrek en la formulación en gránulos recubiertos fue similar a la de las cápsulas. Rozlytrek cápsulas administrado como suspensión con agua o leche por vía oral, o a través de una sonda gástrica o nasogástrica, proporciona unos valores de AUC y  $C_{max}$  similares a los obtenidos con las cápsulas ingeridas enteras.

### 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 > 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 ( $V_z/F$ ) 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 < 25% en total. El metabolito activo M5 (formado por CYP3A4) y el conjugado N-glucurónico 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 [ $^{14}\text{C}$ ], 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  $C_{\text{max}}$  y aproximadamente la mitad de la radiactividad total en el  $\text{AUC}_{\text{inf}}$ .

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

La farmacocinética de entrectinib ha sido evaluada en 78 pacientes pediátricos mayores de un mes de edad. En pacientes > 1 mes a  $\leq 6$  meses la dosis administrada fue de 250 mg/m<sup>2</sup>; en pacientes > 6 meses, la dosis administrada fue de 300 mg/m<sup>2</sup>, basado en las cinco categorías de ASC, con una dosis máxima de 600 mg en niños con un área de superficie corporal (ASC)  $\geq 1,51$  m<sup>2</sup>.

Los datos obtenidos en los análisis farmacocinéticos poblacionales muestran que en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, la dosis de 300 mg de Rozlytrek administrada una vez al día para un rango de ASC 0,81 m<sup>2</sup> a 1,10 m<sup>2</sup>, una dosis de 400 mg de Rozlytrek administrada una vez al día para un rango de ASC 1,11 m<sup>2</sup> a 1,50 m<sup>2</sup> y una dosis de 600 mg de Rozlytrek una vez al día para un rango de ASC  $\geq 1,51$  m<sup>2</sup> proporciona una exposición sistémica similar a la alcanzada en adultos tratados con 600 mg de Rozlytrek una vez al día.

El análisis no compartimental en pacientes de 1 mes a < 6 años demostró que la exposición sistémica de la suma de entrectinib y M5 en pacientes pediátricos que recibieron 250 mg/m<sup>2</sup> o 300 mg/m<sup>2</sup> de Rozlytrek una vez al día estaban dentro del intervalo inferior de exposición sistémica en los pacientes adultos tratados con 600 mg de Rozlytrek una vez al día. La dosis recomendada en esta categoría de edad se basa en los datos disponibles de eficacia y seguridad.

### Pacientes 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<sub>últ</sub> 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<sub>últ</sub> (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<sub>últ (fú)</sub> (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 peso corporal, raza y género

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Carcinogenicidad

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

### Genotoxicidad

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 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 2 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 sistema nervioso central (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 eritrocitarios 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 toxicológico de 13 semanas en ratas jóvenes, los animales fueron dosificados diariamente desde el día postnatal 7 hasta el día 97 (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  $\geq 4$  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  $\geq 8$  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  $\geq 16$  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 (E334)  
Lactosa  
Hipromelosa (E464)  
Crospovidona (E1202)  
Celulosa microcristalina (E460)  
Sílice coloidal anhidra (E551)  
Estearato de magnesio (E470b)

#### Cubierta de la cápsula

Hipromelosa (E464)  
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 (E904)

Propilenglicol (E1520)

Laca de aluminio índigo carmín (E-132)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

4 años.

Tras la preparación en forma de suspensión oral, usar inmediatamente. Desechar la suspensión oral si no se utiliza en un plazo máximo de 2 horas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

Tras su preparación en forma de suspensión oral, no conservar a una temperatura superior a 30 °C y utilizar en un plazo máximo de 2 horas.

### **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 silica-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 silica-gel integrado en la tapa.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Preparación en forma de suspensión oral

La(s) cápsula(s) debe(n) abrirse cuidadosamente y su contenido debe(n) mezclarse en agua potable o leche a temperatura ambiente para preparar una suspensión oral (ver la Tabla 11). No se toque los ojos, la nariz ni la boca durante la preparación de la suspensión oral.

Antes de la administración de la primera dosis, el profesional sanitario debe indicar al paciente o al cuidador, el volumen exacto de agua o leche que debe añadirse al contenido de la(s) cápsula(s) para preparar la suspensión oral y el volumen exacto de la suspensión oral que debe extraerse para alcanzarse la dosis recomendada en la sección 4.2 y en la Tabla 11.

Proporcione al paciente o al cuidador un dispositivo de medición (p.ej. jeringa para uso oral). La jeringa (con la marca de graduación de 0,5 ml) y el vaso (vacío y limpio) con capacidad suficiente para contener el volumen de la suspensión a preparar. La jeringa y el vaso no se incluyen en el envase.

La jeringa y el vaso pueden reutilizarse siguiendo las instrucciones del fabricante. El profesional sanitario debe indicar al paciente o al cuidador que la jeringa y el vaso deben utilizarse exclusivamente

para preparar la suspensión de Rozlytrek y deben mantenerse fuera de la vista y el alcance de los niños u otras personas que no sean cuidadores o progenitores.

La suspensión oral debe tomarse inmediatamente. Desechar la suspensión si no se utiliza en un plazo máximo de 2 horas.

**Tabla 11: Preparación de Rozlytrek cápsulas en forma de suspensión oral**

<b>Dosis de Rozlytrek prescrita para administrar</b>	<b>Número de cápsulas de 100 mg o 200 mg, necesarias</b>	<b>Cantidad de agua o leche que debe mezclarse con el contenido de la(s) cápsula(s) para preparar la suspensión</b>	<b>Cantidad de suspensión que debe extraerse para alcanzar la dosis prescrita</b>
20 mg	Una de 100 mg	5 ml	1 ml
30 mg	Una de 100 mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	Una de 100 mg	5 ml	2 ml
50 mg	Una de 100 mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	Una de 100 mg	5 ml	3 ml
70 mg	Una de 100 mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	Una de 100 mg	5 ml	4 ml
90 mg	Una de 100 mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	Una de 100 mg	5 ml	5 ml
110 mg	Una de 200 mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	Una de 200 mg	10 ml	6 ml
130 mg	Una de 200 mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	Una de 200 mg	10 ml	7 ml
150 mg	Una de 200 mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	Una de 200 mg	10 ml	10 ml
300 mg	Tres de 100 mg	15 ml	15 ml

<b>Dosis de Rozlytrek prescrita para administrar</b>	<b>Número de cápsulas de 100 mg o 200 mg, necesarias</b>	<b>Cantidad de agua o leche que debe mezclarse con el contenido de la(s) cápsula(s) para preparar la suspensión</b>	<b>Cantidad de suspensión que debe extraerse para alcanzar la dosis prescrita</b>
400 mg	Dos de 200 mg	20 ml	20 ml
600 mg	Tres de 200 mg	30 ml	30 ml

En las instrucciones de uso al final del prospecto se facilitan las IFU detalladas sobre la preparación y administración de las cápsulas en forma de suspensión oral.

#### Instrucciones de uso de la sonda enteral

- Compruebe en las instrucciones del fabricante el tamaño y las dimensiones de la sonda enteral.
- Para la administración a través de una sonda enteral, extraiga la suspensión con una jeringa.
- Los volúmenes de administración de 3 ml o superiores deben dividirse en al menos dos alícuotas y la sonda debe lavarse después de cada administración.
  - Para administrar alícuotas de 3 ml o superiores, debe utilizarse una sonda enteral de 8 FR o superior.
  - Entre cada alícuota, lave la sonda con un volumen de agua o leche igual a la alícuota administrada.
  - Los recién nacidos y los niños con restricciones de líquidos pueden requerir volúmenes mínimos de lavado de 1 ml a 3 ml para administrar Rozlytrek. Las alícuotas deben ajustarse en consecuencia
- Para un volumen de administración de 30 ml, dividir en al menos tres alícuotas (10 ml). Entre cada alícuota, lavar la sonda con 10 ml de agua o leche.
- La sonda se debe lavar con agua o leche después de administrar Rozlytrek.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, incluida la suspensión restante (no administrada), se realizará de acuerdo con la normativa local. La suspensión restante (no administrada) no se debe desechar en el agua residual. De este modo ayudará a proteger el medio ambiente.

## 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: 16/mayo/2024

**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>

▼ 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 50 mg granulado recubierto con película en sobre.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 50 mg de entrectinib.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado recubierto con película.

Granulado recubierto con película de color naranja parduzco o naranja grisáceo (aproximadamente 2 mm de diámetro) en sobre.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Fusión del gen receptor de tirosina quinasa neutrófico (*NTRK*)

Rozlytrek en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores de 1 mes, con tumores sólidos expresando una fusión del gen *NTRK*,

- que 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*
- que no tienen opciones terapéuticas satisfactorias (ver sección 4.4 y 5.1).

#### Fusión del gen *ROS1*

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

##### *Fusión 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).

##### *Fusión del gen *ROS1**

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

Rozlytrek está disponible en cápsulas duras y en granulado recubierto con película.

El médico debe prescribir la forma farmacéutica más apropiada, de acuerdo con la dosis requerida y las necesidades del paciente.

- Rozlytrek granulado recubierto con película se recomienda para pacientes pediátricos que tienen dificultad o son incapaces de tragar las cápsulas, pero pueden tragar alimentos blandos y cuando la dosis necesaria sea 50 mg o múltiplo de 50 mg. El granulado recubierto con película debe mezclarse con el alimento blando.
- Los pacientes con dificultad o incapacidad de tragar las cápsulas o que requieran administración enteral (p.ej. gástrica o nasogástrica) pueden recibir tratamiento con Rozlytrek cápsulas administrado en forma de suspensión oral. Consulte la ficha técnica de Rozlytrek cápsulas para obtener más información sobre la prescripción.

### *Adultos*

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

### *Población pediátrica*

#### *Población pediátrica > 6 meses de edad*

La dosis recomendada para pacientes pediátricos > 6 meses de edad está basado en el área de superficie corporal (ASC) (ver Tabla 1).

**Tabla 1. Dosificación recomendada para pacientes pediátricos > 6 meses de edad**

Área de superficie corporal (ASC)*	Dosis una vez al día / Número de sobres (granulado)
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m <sup>2</sup> **
0,43 m <sup>2</sup> a 0,50 m <sup>2</sup>	100 mg (2 sobres)
0,51 m <sup>2</sup> a 0,80 m <sup>2</sup>	200 mg (4 sobres)
0,81 m <sup>2</sup> to 1,10 m <sup>2</sup>	300 mg (6 sobres)
1,11 m <sup>2</sup> a 1,50 m <sup>2</sup>	400 mg (8 sobres)
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg (12 sobres)

\*Los rangos de ASC y recomendaciones de dosis en la Tabla 1 se basan en exposiciones estrechamente emparejadas a una dosis objetivo de 300 mg/m<sup>2</sup>

\*\* Para poder incrementar la dosis en 10 mg, se pueden utilizar cápsulas preparadas en forma de suspensión oral. Véase el apartado “Método de administración” más adelante y en la sección 6.6.

#### *Pacientes pediátricos > 1 mes a $\leq 6$ meses de edad*

La dosis recomendada para los pacientes pediátricos > 1 mes a  $\leq 6$  meses de edad es de 250 mg/m<sup>2</sup> de ASC de entrectinib una vez al día, utilizando cápsulas preparadas en forma de suspensión oral.

Las cápsulas administradas como suspensión oral (vía oral o enteral) permiten incrementos de dosis de 10 mg. La dosis diaria para administrar se debe redondear a los incrementos de 10 mg más próximos. Consulte la ficha técnica de Rozlytrek cápsulas para obtener más información sobre la prescripción.

#### *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.

Cuando Rozlytrek es administrado por personas distintas al profesional sanitario (p.ej. cuidadores, progenitores), y cuando se produzcan vómitos/regurgitaciones parciales o totales inmediatamente después de tomar la dosis administrada, los cuidadores deben consultar al profesional sanitario para conocer los siguientes pasos.

### *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 3) o en función de lo que determine el prescriptor basándose en la evaluación de la seguridad o tolerancia del paciente.

### *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.

### *Población pediátrica*

En los pacientes pediátricos mayores de 1 mes, la dosis de Rozlytrek se puede reducir hasta 2 veces en función de la tolerancia (ver Tabla 2).

**Tabla 2. Pauta de reducción de dosis en pacientes adultos y pediátricos**

<b>Dosis de inicio una vez al día</b>	<b>Primera reducción de dosis</b>	<b>Segunda reducción de dosis</b>	<b>Suspender permanentemente Rozlytrek en los pacientes que no toleren Rozlytrek tras dos reducciones de dosis</b>
250 mg/m <sup>2</sup>	Reducir la dosis una vez al día a dos tercios de la dosis inicial*	Reducir la dosis una vez al día a un tercio de la dosis inicial*	
100 mg	50 mg o 100 mg una vez al día, según pauta**	50 mg una vez al día	
200 mg	150 mg una vez al día	100 mg una vez al día	
300 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día	
400 mg	300 mg una vez al día	200 mg una vez al día	
600 mg	400 mg una vez al día	200 mg una vez al día	
*Para poder aumentar la dosis en 10 mg, se pueden utilizar las cápsulas preparadas en forma de suspensión oral. Consulte la ficha técnica de Rozlytrek cápsulas para obtener más información sobre la prescripción. **lunes (100 mg), martes (50 mg), miércoles (100 mg), jueves (50 mg), viernes (100 mg), sábado (50 mg) y domingo (100 mg).			

En la Tabla 3 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 3: Modificación de la dosis recomendada para reacciones adversas a Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos**

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva</b>	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"> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta recuperación menor o igual a Grado 1</li> <li>● Reanudar el tratamiento con dosis reducida</li> </ul>
	Grave con síntomas en reposo, actividad mínima o ejercicio o cuando está indicada la intervención (Grado 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta recuperación menor o igual a Grado 1</li> <li>● Reanudar el tratamiento con dosis reducida o suspender como sea clínicamente necesario</li> </ul>
<b>Trastornos cognitivos</b>	Cambios intolerables, pero moderados que interfieren con las actividades de la vida diaria (Grado 2 intolerable)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 1 o al estado basal</li> <li>● Reanudar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, como sea clínicamente necesario</li> </ul>
	Cambios severos que limitan la actividad de la vida diaria (Grado 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 1 o al estado basal</li> <li>● Reanudar el tratamiento con dosis reducida</li> </ul>
	Intervención urgente indicada para el acontecimiento (Grado 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Por reacciones adversas prolongadas, graves o intolerantes, interrumpir Rozlytrek como sea clínicamente necesario</li> </ul>
<b>Hiperuricemia</b>	Sintomático o Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Iniciar con medicación que reduzca los uratos</li> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta mejorar los signos y síntomas</li> <li>● Reanudar el tratamiento con Rozlytrek a la misma dosis o reducida</li> </ul>
<b>Prolongación del intervalo QT</b>	QTc 481 a 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta recuperación al estado basal</li> <li>● Reanudar el tratamiento con la misma dosis</li> </ul>
	QTc mayor de 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta la recuperación del intervalo QTc al estado basal</li> <li>● Reanudar el tratamiento con la misma dosis si los factores que causan la prolongación QT son identificados y corregidos</li> <li>● Reanudar el tratamiento con dosis reducida si otros factores que causan prolongación QT no están identificados</li> </ul>
	Torsades de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Suspender de forma permanente el tratamiento con Rozlytrek</li> </ul>

<b>Reacción adversa</b>	<b>Gravedad*</b>	<b>Modificación de la dosis</b>
<b>Elevación de transaminasas</b>	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 1 o al estado basal</li> <li>● Reanudar el tratamiento con la misma dosis si la normalización ocurre dentro de las 4 semanas</li> <li>● Suspender de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve dentro de las 4 semanas</li> <li>● Reanudar el tratamiento con dosis reducida para eventos recurrentes Grado 3 que resuelven dentro de las 4 semanas</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 1 o al estado basal</li> <li>● Reanudar el tratamiento con dosis reducida si la resolución ocurre dentro de las 4 semanas</li> <li>● Suspender de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve dentro de las 4 semanas</li> <li>● Suspender de forma permanente en los eventos recurrentes Grado 4</li> </ul>
	ALT o AST mayor que 3 veces LSN con un aumento simultáneo de la bilirrubina total mayor que 2 veces LSN (en la ausencia de colestasis o hemólisis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Suspender de forma permanente Rozlytrek</li> </ul>
<b>Anemia o neutropenia</b>	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 2 o al estado basal</li> <li>● Reanudar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, si fuese clínicamente necesario</li> </ul>
<b>Otras reacciones adversas clínicamente relevantes</b>	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta resolver o mejorar las reacciones adversas y recuperar o mejorar al Grado 1 o al estado basal</li> <li>● Reanudar a la misma dosis o dosis reducida si se resuelve dentro de las 4 semanas</li> <li>● Considerar suspender de forma permanente si las reacciones adversas no se resuelven dentro de las 4 semanas</li> <li>● Suspender de forma permanente en los eventos recurrentes Grado 4</li> </ul>
*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 mayores de un mes (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 la dosis de Rozlytrek debe reducirse de la siguiente manera:

- 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  $\geq 65$  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 3).

#### *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 pacientes pediátricos de 1 mes de edad o menores no se ha establecido. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

### Forma de administración

Rozlytrek es para uso oral.

Rozlytrek se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2) pero no se debe tomar con pomelo, zumo de pomelo ni naranjas amargas (ver sección 4.5).

El granulado recubierto con película se debe espolvorear en una o más cucharadas de un alimento blando (p.ej. compota de manzana, yogur, pudín) y tomarlo en los 20 min siguientes a su mezclado.

El paciente debe beber agua después de tomar el granulado recubierto para asegurarse que el medicamento se ha tragado por completo.

Se debe indicar a los pacientes que no machaquen ni mastiquen el granulado recubierto con película para evitar el sabor amargo.

El contenido de un sobre de granulado recubierto con película no se debe dividir para preparar una dosis menor.

En las instrucciones de uso (IFU) al final del prospecto se facilitan las instrucciones detalladas para la administración del granulado recubierto con película.

El granulado recubierto no es adecuado para la administración enteral debido a la posibilidad de obstrucción en la sonda. En la ficha técnica de Rozlytrek cápsulas puede consultar la administración enteral (p.ej. sonda gástrica o nasogástrica).

### 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 3 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. La mayoría de los eventos de fractura experimentados por los pacientes pediátricos se resolvieron (ver sección 4.8). Cinco pacientes pediátricos interrumpieron el tratamiento con Rozlytrek debido a una fractura. 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 3 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 63% 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 3 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 inestable 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 monitorización 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 3 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 3 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. 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).

Durante el tratamiento con Rozlytrek, debe evitarse el consumo de pomelo, los productos de pomelo y naranjas amargas.

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

### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 600 mg; esto es esencialmente exento de sodio.

## **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 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<sub>inf</sub> de entrectinib en un 77% y la C<sub>max</sub> 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, dexametasona).

Si no se puede evitar la administración concomitante de Rozlytrek con dexametasona, el profesional sanitario debe determinar las recomendaciones de dosis de dexametasona.

#### *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<sub>inf</sub> en 600% y la C<sub>max</sub> en 173%. Según el modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK por sus siglas en inglés), se espera una magnitud similar del efecto en niños de tan solo 2 años.

La administración concomitante de inhibidores potentes y moderados de CYP3A (incluyendo, aunque no limitado a ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, pomelo, o naranjas amargas) 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<sub>max</sub> 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 H<sub>2</sub> o antiácidos).

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

### **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**

La influencia de Rozlytrek sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. 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

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron cansancio, estreñimiento, diarrea, mareo, disgeusia, edema, aumento de peso, anemia, aumento de creatinina en sangre, náuseas, disestesia, dolor, vómitos, pirexia, artralgia, aumento de la aspartato aminotransferasa y disnea, trastornos cognitivos, tos y aumento de la alanina aminotransferasa. 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 fiebre (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 4 se resumen las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en 762 pacientes adultos y 91 pacientes pediátricos tratados con Rozlytrek en tres ensayos clínicos en adultos (ALKA, STARTRK-1 y STARKTRK-2) y 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.

En la Tabla 5 se incluyen pacientes pediátricos de tres ensayos clínicos: STARTRK-NG, STARTRK-2 y TAPISTRY. La mediana de duración de la exposición fue de 11,1 meses. Los datos pediátricos incluidos en la descripción de determinadas reacciones adversas reflejan la exposición a Rozlytrek en esta población de análisis de seguridad pediátrica ampliada (n=91). El perfil de seguridad observado en la población pediátrica ampliada fue coherente con el perfil de seguridad pediátrica conocido de la población de análisis de la seguridad conjunta que se presenta en la Tabla 4.

Las reacciones adversas al medicamento se presentan de acuerdo con 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 4 Reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (n=853)**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Todos los grados (%)</b>	<b>Categoría de frecuencia (todos los grados)</b>	<b>Grado <math>\geq 3</math> (%)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infecciones del tracto urinario	15,7	Muy frecuente	2,7
	Infección pulmonar <sup>1</sup>	14,4	Muy frecuente	6,1*
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	Anemia	33,4	Muy frecuente	9,7
	Neutropenia <sup>2</sup>	15,8	Muy frecuente	6,1
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Aumento de peso	34,1	Muy frecuente	10,6
	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*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo <sup>3</sup>	36,5	Muy frecuente	1,9
	Disgeusia	35,8	Muy frecuente	0,2
	Disestesia <sup>4</sup>	24,9	Muy frecuente	0,4
	Trastornos cognitivos <sup>5</sup>	23,3	Muy frecuente	3,6
	Neuropatía periférica sensorial <sup>6</sup>	16,2	Muy frecuente	1,1
	Dolor de cabeza	16,1	Muy frecuente	0,6
	Ataxia <sup>7</sup>	15,1	Muy frecuente	1,5
	Trastornos del sueño <sup>8</sup>	12,8	Muy frecuente	0,4
	Trastornos del estado de ánimo <sup>9</sup>	9,4	Frecuente	0,6
	Síncope	5,0	Frecuente	3,5
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa <sup>10</sup>	11,7	Muy frecuente	0,2
<b>Trastornos cardíacos</b>	Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>11</sup>	5,4	Frecuente	2,5*
	Prolongación de QTc en el electrocardiograma	3,6	Frecuente	0,9
	Miocarditis	0,2	Poco frecuente	0,1
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipotensión <sup>12</sup>	15,9	Muy frecuente	2,3
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea	23,8	Muy frecuente	4,9*
	Tos	21,1	Muy frecuente	0,4
	Derrame pleural	6,0	Frecuente	2,2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	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
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Aumento de AST	21,1	Muy frecuente	2,9
	Aumento de ALT	20,2	Muy frecuente	3,2

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

<sup>1</sup> Infección pulmonar (bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior)

<sup>2</sup> Neutropenia (neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido)

<sup>3</sup> Mareo (mareo, vértigo, mareo postural)

<sup>4</sup> Disestesia (parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia)

<sup>5</sup> Trastornos cognitivos (trastorno cognitivo, estado confusional, deterioro de la memoria, alteración de la 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)

<sup>6</sup> Neuropatía periférica sensorial (neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial)

<sup>7</sup> Ataxia (ataxia, trastorno del equilibrio, alteración de la marcha)

<sup>8</sup> Trastornos del sueño (hipersomnio, insomnio, alteraciones del sueño, somnolencia)

<sup>9</sup> 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)

<sup>10</sup> Visión borrosa (diplopía, visión borrosa, disfunción visual)

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

<sup>12</sup> Hipotensión (hipotensión, hipotensión ortostática)

<sup>13</sup> Erupción cutánea (erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular)

<sup>14</sup> 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 sobrecarga, rotura sinovial, fractura vertebral torácica, fractura de tibia, fractura del cúbito, fractura de muñeca)

<sup>15</sup> Retención urinaria (retención urinaria, incontinencia urinaria, vacilación urinaria, alteraciones en la micción, urgencia miccional)

<sup>16</sup> Fatiga (fatiga, astenia)

<sup>17</sup> Edema (edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica)

<sup>18</sup> Dolor (dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades)

**Table 5. Reacciones adversas registradas en pacientes pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (n=91)**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Lactantes y bebés<sup>1</sup> (n=21)</b>	<b>Niños<sup>2</sup> (n=55)</b>	<b>Adolescentes (n=15)</b>	<b>Todos los pacientes pediátricos (N=91)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Muy frecuente	Infección pulmonar (28,6%), Infecciones del tracto urinario (23,8%)	Infecciones del tracto urinario (23,6%), Infección pulmonar (16,4%)		Infecciones del tracto urinario (18,8%), Infección pulmonar (12,5%)
	Frecuente			Infección pulmonar (6,7%)	
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	Muy frecuente	Anemia (61,9%), Neutropenia (47,6%)	Anemia (34,5%), Neutropenia (27,3%)	Anemia (33,3%), Neutropenia (33,3%)	Anemia (40,7%), Neutropenia (33,0%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy frecuente	Aumento de peso (23,8%), Disminución del apetito (14,3%)	Aumento de peso (38,5%), Disminución del apetito (29,1%), Deshidratación (12,7%)	Aumento de peso (53,3%), Disminución del apetito (13,3%), Hiperuricemia (13,3%)	Aumento de peso (38,5%), Disminución del apetito (23,1%), Hiperuricemia (13,3%)
	Frecuente	Deshidratación (4,8%), Hiperuricemia (4,8%)	Hiperuricemia (3,6%)		Deshidratación (8,8%), Hiperuricemia (5,5%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuente		Dolor de cabeza (32,7%), Trastornos del estado de ánimo (16,4%), Trastornos del sueño (16,4%), Mareo (14,5%), Ataxia (10,9%)	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%), Hiperuricemia (13,3%)
	Frecuente	Trastornos del estado de ánimo (9,5%), Trastornos del sueño (9,5%), Trastornos cognitivos (9,5%), Ataxia (4,8%), Neuropatía periférica sensorial (4,8%), Síncope (4,8%)	Trastornos cognitivos (9,1%), Disgeusia (9,1%), Disestesia (5,5%), Síncope (5,5%), Neuropatía periférica sensorial (5,5%)	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%)
<b>Trastornos oculares</b>	Frecuente		Visión borrosa (7,3%)	Visión borrosa (6,7%)	Visión borrosa (5,5%)

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Lactantes y bebés<sup>1</sup> (n=21)</b>	<b>Niños<sup>2</sup> (n=55)</b>	<b>Adolescentes (n=15)</b>	<b>Todos los pacientes pediátricos (N=91)</b>
<b>Trastornos cardiacos</b>	Frecuente	Insuficiencia cardíaca congestiva (9,5%), Prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (9,5%)	Insuficiencia cardíaca congestiva (5,5%), Prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (5,5%)		Insuficiencia cardíaca congestiva (5,5%), Prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (5,5%)
<b>Trastornos vasculares</b>	Frecuente	Hipotensión (9,5%)	Hipotensión (7,3%)	Hipotensión (6,7%)	Hipotensión (7,7%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Muy frecuente	Tos (42,9%)	Tos (40%)	Tos (20%), Disnea (13,3%),	Tos (37,4%),
	Frecuente	Disnea (4,8%)	Disnea (9,1%), Derrame pleural (5,5%)	Derrame pleural (6,7%)	Disnea (8,8%), Derrame pleural (4,4%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente	Vómitos (47,6%), Diarrea (42,9%), Estreñimiento (42,9%),	Vómitos (43,6%), Diarrea (43,6%), Estreñimiento (36,4%), Náuseas (34,5%), Dolor abdominal (25,5%)	Náuseas (40%), Estreñimiento (33,3%), Vómitos (20%), Diarrea (20%), Dolor abdominal (13,3%),	Vómitos (40,7%), Diarrea (39,6%), Estreñimiento (37,4%), Náuseas (28,6%), Dolor abdominal (19,8%)
	Frecuente	Dolor abdominal (9,5%), Náuseas (4,8%)			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Muy frecuente	Aumento de ALT (47,6%), Aumento de AST (42,9%)	Aumento de AST (29,1%), Aumento de ALT (25,5%)	Aumento de AST (53,3%), Aumento de ALT (46,7%)	AST increased (36,3%), ALT increased (34,1%)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuente	Erupción cutánea (38,1%)	Erupción cutánea (21,8%)		Erupción cutánea (22%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuente		Fracturas (40%), Artralgia (16,34%)	Fracturas (20%), Debilidad muscular (13,3%), Mialgia (13,3%)	Fracturas (29,7%), Artralgia (11,0%),
	Frecuente	Fracturas (9,5%)	Debilidad muscular (7,3%), Mialgia (7,3%)	Artralgia (6,7%)	Debilidad muscular (6,6%), Mialgia (6,6%)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Muy frecuente	Aumento de creatinina en sangre (19%)	Aumento de creatinina en sangre (34,5%), Retención urinaria (18,2%)	Aumento de creatinina en sangre (46,7%)	Aumento de creatinina en sangre (33%), Retención urinaria (14,3%)
	Frecuente	Retención urinaria (9,5%)		Retención urinaria (6,7%)	

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Lactantes y bebés <sup>1</sup> (n=21)	Niños <sup>2</sup> (n=55)	Adolescentes (n=15)	Todos los pacientes pediátricos (N=91)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuente	Pirexia (61,9%),	Pirexia (50,9%), Cansancio (40%), Dolor (30,9%), Edema (14,5%)	Dolor (33,3%), Pirexia (33,3%), Cansancio (20%)	Cansancio (28,6%), Dolor (26,4%), Pirexia (50,5%), Edema (11%)
	Frecuente	Dolor (9,5%), Edema (9,5%), Cansancio (4,8%)			

% se refiere a todos los grados

<sup>1</sup>Lactantes y niños pequeños (≥ 28 días a < 24 meses): Las reacciones de Grado ≥ 3 notificadas fueron neutropenia, aumento de peso, infección pulmonar, anemia, aumento de AST, dolor abdominal e infección del tracto urinario

<sup>2</sup>Niños (≥ 24 meses a < 12 años): Las reacciones Grado ≥ 3 notificadas fueron neutropenia, aumento de peso, fracturas, infección pulmonar, anemia, aumento de ALT, síncope, aumento de AST, ataxia, disnea, dolor abdominal, insuficiencia cardíaca congestiva, fatiga, dolor de cabeza, dolor, pirexia, infección del tracto urinario, artralgia, trastornos cognitivos, estreñimiento, tos, disminución del apetito, deshidratación, hipotensión, debilidad muscular, edema y vómitos.

<sup>3</sup>Adolescentes (≥ 12 a < 18 años): Grado ≥ 3 reacciones reportadas 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. En la población pediátrica, el 2,2% (2/91) de los pacientes presentaron alteración de la atención de una intensidad de Grado 1 y el 2,2% (2/91) de los pacientes presentaron alteración de la atención de una intensidad Grado 2.

#### *Fracturas*

Un 9,1% (69/762) de los pacientes adultos y un 29,7% (27/91) de los pacientes pediátricos experimentaron fracturas. En general, hubo una evaluación inadecuada del tumor con afectación en el sitio de la fractura; sin embargo, se notificaron 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 2 pacientes adultos retiraron Rozlytrek debido a las fracturas. La dosis de Rozlytrek se redujo en 2 pacientes adultos a causa de las fracturas.

Se notificaron un total de 52 eventos de fracturas en 27 pacientes pediátricos, con 14 pacientes que presentaron más de un episodio 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). Doce pacientes experimentaron fracturas Grado 2 y 10 pacientes presentaron fracturas Grado 3. Siete de las fracturas Grado 3 fueron graves. Rozlytrek se interrumpió en el 18,5% (5/27) de los pacientes pediátricos que presentaron fracturas. Seis pacientes

pediátricos suspendieron el tratamiento con Rozlytrek debido a las fracturas. Se redujo la dosis de Rozlytrek en un paciente pediátrico.

#### *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 (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.

#### *Prolongación 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 notificaron trastornos oculares en los ensayos clínicos incluyendo visión borrosa (9%), 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 generalmente 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 estos, 21 pacientes tenían entre 28 días y < 2 años, 55 pacientes tenían  $\geq$  2 a < 12 años y 15 pacientes tenían entre  $\geq$  12 y < 18 años de edad.

Las reacciones adversas y anormalidades 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% vs. 2,5%), e infecciones pulmonares (11% vs 5,5%). No se observaron reacciones adversas Grado 5 en los 91 pacientes de la población ampliada de análisis de la seguridad pediátrica. Los eventos 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 (19,2%) y anemia (8,8%).

El perfil de seguridad en cada grupo de edad (lactantes, bebés, niños y adolescentes) es muy similar al perfil de seguridad general de Rozlytrek en pacientes pediátricos.

## 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 más frecuentemente (incidencia aumentada de al menos el 5%) 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%) e hipotensión (19,8% vs 14,5%), 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 IC<sub>50</sub> 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 Rozlytek 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 fueron sometidos a 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 colonrectal (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 6.

**Tabla 6. Eficacia general, de acuerdo con BICR, en pacientes adultos con tumores sólidos con fusión del gen *NTRK* positiva**

Variable de eficacia	Rozlytrek n=242
<b>VARIABLES PRIMARIAS (evaluadas por BICR; RECIST 1.1)</b>	
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 tasa de pacientes sin eventos 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 7.

**Tabla 7: 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	17	6 (35,3)	(14,2, 61,7)	5,6*, 24*
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	PE	NA	NA
Cáncer de pene	1	PE	NA	NA
Cáncer suprarrenal	1	PE	NA	NA

Tipo de tumor	Pacientes (n=242)	TRO		DR
		n (%)	IC 95%	Rango (meses)
*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; CCR: Cáncer colorrectal, 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% (IC 95%: 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% (IC95%: 45,2, 65,8) y la TRO en 25 pacientes sin otras alteraciones genómicas fue de 76% (IC95%: 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 (IC 95%: 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 alcanzaron una respuesta objetiva evaluada por BICR de acuerdo con RANO.

#### *Eficacia en pacientes pediátricos*

La eficacia de Rozlytrek se evaluó en 44 pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión del gen *NTRK* incluidos en los ensayos clínicos STARTRK-NG o TAPISTRY.

Para ser incluidos en el análisis, los pacientes debían tener tumor sólido con fusión del gen *NTRK* confirmado, al menos 6 meses de seguimiento, no haber recibido ningún tratamiento previo con un inhibidor TRK, habiendo recibido al menos una dosis de entrectinib y presentando una enfermedad medible o evaluable al inicio. Los pacientes recibieron dosis de 20 mg a 600 mg una vez al día. La variable principal de valoración de eficacia fue la TRG confirmada, y evaluada por BCIR según los criterios RECIST v1.1 para los tumores extracraneales y según los criterios RANO para los tumores primarios del SNC. Las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la duración de la respuesta confirmada y evaluada por BCIR y el tiempo transcurrido hasta la primera respuesta objetiva confirmada (RC o RP).

Las características basales demográficas y de enfermedad fueron: varones 45,5%, mediana de edad 4 años (rango: 2 meses a 15 años), el 52,3% caucásicos, el 34,1% asiáticos y el 9,1% hispanos o latinos, con una mediana de superficie corporal de 0,73m<sup>2</sup> (rango: 0,2-1,9 m<sup>2</sup>). Al inicio del estudio, el 23,8% de los pacientes presentaban enfermedad metastásica, el 76,2% tenían un cáncer localmente avanzado y el 43,2% no habían recibido terapia sistémica previa para el cáncer. La mayoría de los pacientes habían recibido anteriormente tratamiento contra el cáncer, incluido el tratamiento quirúrgico (n=24), radioterapia (n=8) y/o terapia sistémica (n=25). Las localizaciones de la enfermedad metastásica incluyeron otras (4 pacientes), cerebro (3 pacientes) y pulmón (3 pacientes). El 45,5% de los pacientes tenían tumores primarios en el SNC. La mediana de la duración del seguimiento fue de 24,2 meses.

Los resultados relativos a la eficacia de los pacientes con tumores sólidos con fusión del gen *NTRK* positivo se resumen en la Tabla 8.

**Tabla 8: Eficacia global según BCIR en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión del gen *NTRK* positivo**

Variables de eficacia	Rozlytrek n =44
<b>Variables principales**</b>	
Tasa respuesta objetiva Número de respuestas TRO (%) (IC 95%)	32/44 72,7% (57,21, 85,04)
Respuesta completa, n (%)	20 (45,5%)
Respuesta parcial, n (%)	12 (27,3%)
<b>Variables secundarias**</b>	
Duración de la respuesta* Número (%) de pacientes con eventos Mediana, meses (IC 95%)	6/32 (18,8%) NE (25,4, NE)
Pacientes (%) con respuesta de 6 meses de duración (IC 95%)	97% (90, 100)
Pacientes (%) con respuesta de 9 meses de duración (IC 95%)	97% (90, 100)
Pacientes (%) con respuesta de 12 meses de duración (IC 95%)	84% (70, 99)
NE= no estimable. *Mediana y tasa de pacientes sin eventos basados en estimaciones Kaplan-Meier **Incluye pacientes con enfermedad medible y evaluable por BCIR de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 para tumores sólidos (24 pacientes) y por los criterios RANO para los tumores primarios en el SNC (20 pacientes) *** Intervalos de confianza (IC) calculados de acuerdo con el método de Clopper-Pearson.	

La tasa respuesta objetiva y la duración de la respuesta según el tipo de tumor en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión del gen *NTRK*-positiva se presentan en la Tabla 9.

**Tabla 9: Eficacia según el tipo de tumor en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión *NTRK*-positiva**

Tipo de tumor	Pacientes (n=44)	TRO		DR
		n (%)	IC 95%	Rango (meses)
Primario en SNC	20	10 (50)	(27,2, 72,8)	5,5, 42,3*
Fibrosarcoma infantil	11	10 (90,9)	(58,7, 99,8)	5,7*, 24,0*
Células fusiformes	8	8 (100,0)	(63,1, 100)	5,4*, 23,0*
Sarcoma (otros)	2	RP; No RC/No PE	NA	3,7*
Melanoma	1	RC	NA	42,4*
Cáncer de riñón	1	RP	NA	9,2*
Cáncer de tiroides	1	RC	NA	11,1*

\* Censurado  
TRO: Tasa Respuesta Objetiva; DR: Duración de la Respuesta; NA: no aplica debido al pequeño número o a la falta de respuesta, RC: Respuesta Completa, RP: Respuesta Parcial, PE: Progresión de la Enfermedad

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, causando incertidumbre en la TRO estimada por tipo de tumor. Es posible que la TRO en la población total no refleje la respuesta esperada en un tipo de tumor específico.

### CPNM ROS1-positivo

La eficacia de Rozlytrek se evaluó en un subgrupo integrado de pacientes con CPNM *ROS1*-positivo metastásico que recibieron Rozlytrek 600 mg 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  $\leq 2$ , enfermedad medible por RECIST v1.1, seguimiento  $\geq 6$  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 10.

**Tabla 10: Eficacia general, por BICR, en pacientes con CPNM ROS1-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% <sup>***</sup> )	108/161 67,1% (59,25, 74,27)
Respuesta completa, n (%)	14 (8,7%)
Respuesta parcial, n (%)	94 (58,4%)
Duración de la respuesta* Número (%) de pacientes con eventos Rango (meses)	48/108 (44,4%) 1,8 <sup>**</sup> , 42,3 <sup>**</sup>
Pacientes (%) con respuesta de 6 meses de duración (IC 95%)	83% (76, 90)
Pacientes (%) con respuesta de 9 meses de duración (IC 95%)	75% (67, 84)
Pacientes (%) con respuesta de 12 meses de duración (IC 95%)	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%)	77% (70, 84)
% SLP al 9 mes (IC 95%)	66% (58, 74)
% SLP al 12 mes (IC 95%)	55% (47, 64)
Supervivencia global (SG) Número (%) de pacientes con eventos	38/161 (23,6%)
% SG al 6 mes (IC 95%)	91% (87, 96)
% SG al 9 mes (IC 95%)	86% (81, 92)
% SG al 12 mes (IC 95%)	81% (74, 87)
*Tasa de pacientes sin eventos basados en estimaciones Kaplan-Meier	
**Censurado	
*** Intervalos de confianza (IC) calculados de acuerdo con el método de Clopper-Pearson	

En pacientes con CPNM ROS1 positivo de la población evaluable con un seguimiento  $\geq 12$  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  $\geq 6$  meses,  $\geq 9$  meses y  $\geq 12$  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 2 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.

## **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 dependiente o tiempo dependiente. 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 a 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 administrado una vez al día.

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

En sujetos adultos sanos, el AUC y la  $C_{max}$  de Rozlytrek en la formulación en granulado recubierto con película fue similar a la de las cápsulas. Rozlytrek cápsulas administrado en forma de suspensión con agua o leche, por vía oral o a través de una sonda gástrica o nasogástrica, proporciona unos valores de AUC y  $C_{max}$  similares a los obtenidos con las cápsulas ingeridas enteras.

### 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 > 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 ( $V_z/F$ ) 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 < 25% en total. El metabolito activo M5 (formado por CYP3A4) y el conjugado N-glucurónico 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 [ $^{14}\text{C}$ ], 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  $C_{\text{max}}$  y aproximadamente la mitad de la radiactividad total en el  $AUC_{\text{inf}}$ .

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

La farmacocinética de entrectinib ha sido evaluada en 78 pacientes pediátricos mayores de un mes de edad. En pacientes desde > 1 mes a  $\leq 6$  meses la dosis administrada fue de 250 mg/m<sup>2</sup>; en pacientes > 6 meses, la dosis administrada fue de 300 mg/m<sup>2</sup>, basado en las cinco categorías de ASC, con una dosis máxima de 600 mg en niños con un área de superficie corporal (ASC)  $\geq 1,51$  m<sup>2</sup>.

Los datos obtenidos en los análisis farmacocinéticos poblacionales muestran que en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, la dosis de 300 mg de Rozlytrek administrada una vez al día para un rango de ASC 0,81 m<sup>2</sup> a 1,10 m<sup>2</sup>, una dosis de 400 mg de Rozlytrek administrada una vez al día para un rango de ASC 1,11 m<sup>2</sup> a 1,50 m<sup>2</sup> y una dosis de 600 mg de Rozlytrek una vez al día para un rango de ASC  $\geq 1,51$  m<sup>2</sup> proporciona una exposición sistémica similar a la alcanzada en adultos tratados con 600 mg de Rozlytrek una vez al día.

El análisis no compartimental en pacientes de 1 mes a < 6 años demostró que la exposición sistémica de la suma de entrectinib y M5 en pacientes pediátricos que recibieron 250 mg/m<sup>2</sup> o 300 mg/m<sup>2</sup> de Rozlytrek una vez al día estaban dentro del intervalo inferior de exposición sistémica en los pacientes adultos tratados con 600 mg de Rozlytrek una vez al día. La dosis recomendada en esta categoría de edad se basa en los datos disponibles de eficacia y seguridad.

### Pacientes 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<sub>últ</sub> 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<sub>últ</sub> (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<sub>últ (fú)</sub> (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 peso corporal, raza y género

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de entrectinib en función del sexo, raza (asiática, negra y blanca) y el peso corporal (4 kg a 130 kg).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Carcinogenicidad

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

### Genotoxicidad

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 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 sistema nervioso central (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 eritrocitarios 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 toxicológico de 13 semanas en ratas jóvenes, los animales fueron dosificados diariamente desde el día postnatal 7 hasta el día 97 (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 efectos cutáneos, se observaron disminución de los parámetros RBC y efectos sobre el crecimiento y desarrollo en las fases de administración y recuperación, incluyendo una disminución de la ganancia de peso corporal y un retraso de la maduración sexual (con dosis  $\geq 4$  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 una serie de observaciones funcionales (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 el aprendizaje y la memoria (con dosis  $\geq 8$  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  $\geq 16$  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**

#### Núcleo del granulado

Celulosa microcristalina (E460)  
Ácido tartárico (E334)  
Sílice coloidal anhidra (E551)  
Croscarmelosa sódica (E468)  
Fumarato de estearilo y sodio  
Manitol (E421)  
Estearato de magnesio (E470b)

#### Recubrimiento

Dióxido de titanio (E-171)  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E-172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)  
Polietilenglicol 3350  
Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Período de validez**

2 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Rozlytrek granulado recubierto con película se acondiciona en un sobre de aluminio laminado con PET/AL/PE. Cada caja contiene 42 sobres.

## **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/1/20/1460/003

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

Fecha de la primera autorización: 31/julio/2020

Fecha de la última renovación: 16/mayo/2024

## **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 SUMINISTRO 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.

## **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:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
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(4)del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
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**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original y guardar el frasco perfectamente 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**

Lot

**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**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original y guardar el frasco perfectamente 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**

**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**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original y guardar el frasco perfectamente 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**

Lot

**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**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original y guardar el frasco perfectamente 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**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rozlytrek 50 mg granulado recubierto con película en sobre entrectinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada sobre de granulado recubierto con película contiene 50 mg de entrectinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Granulado recubierto con película en sobre

42 sobres

**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**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar por encima de 30 °C

Conservar en el envas original 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/1/20/1460/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

rozlytrek 50 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 MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**Sobre**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Rozlytrek 50 mg granulado recubierto con película en sobre  
entrectinib  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

Roche

## **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.
- Este prospecto ha sido escrito como si lo leyera la persona que toma el medicamento. Si le está dando este medicamento a su hijo, reemplace "usted" por "su hijo" en todo momento.

### 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
7. Instrucciones de uso

### 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 adolescentes y niños mayores de 1 mes de edad con tumores sólidos (cáncer) en varios sitios del cuerpo humano, que son causados por un cambio en el gen llamado 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 cambio en el gen *ROS1*.

Este medicamento se utiliza para los cánceres de tumores sólidos cuando:

- una prueba ha demostrado que sus células cancerosas tienen un cambio en los genes llamados “*NTRK*” (ver “Cómo actúa Rozlytrek” a continuación), y
- su cáncer se ha extendido dentro del órgano afectado o a otros órganos de su cuerpo o si es probable que la cirugía para extirpar el cáncer cause complicaciones graves, y
- no ha recibido tratamiento previo con medicamentos ‘*inhibidores NTRK*’
- otros tratamientos no han sido eficaces o no son apropiados para usted.

Este medicamento se utiliza para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM):

- 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 previo con medicamentos llamados ‘*inhibidores de ROS1*’.

### **Cómo actúa Rozlytrek**

Rozlytrek actúa bloqueando la acción de unas proteínas defectuosas. Estas proteínas defectuosas están causadas por 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
- ha tenido fracturas de huesos o afecciones las cuales pueden aumentar el riesgo de fractura de huesos, llamadas ‘osteoporosis’ u ‘osteopenia’
- toma medicación para bajar el ácido úrico en sangre
- tiene insuficiencia cardíaca (cuando su corazón tiene dificultad para bombear sangre para suministrar oxígeno al resto del cuerpo) – los signos pueden incluir tos, dificultad para respirar, e hinchazón en piernas y brazos.
- ha tenido alguna vez problemas cardíacos o de conducción eléctrica del corazón llamado ‘intervalo QTc prolongado’ – esto se muestra en un electrocardiograma (ECG) o por bajos niveles de electrolitos en sangre.
- sufre un problema hereditario denominado “intolerancia a la galactosa”, “deficiencia congénita de lactasa” o “malabsorción de glucosa o galactosa”

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

## 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 para:

- infecciones por hongos (antifúngicos) – como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- infección por SIDA/VIH – como ritonavir o saquinavir
- depresión – como paroxetina, fluvoxamina o medicamento a base de plantas para la depresión – hierba de San Juan
- detener las convulsiones o los ataques– como fenitoína, carbamazepina o fenobarbital
- tuberculosis – como rifampicina, rifabutina
- cánceres sólidos y de sangre – topotecan, lapatinib, mitoxantrone, apalutamida o metotrexato
- inflamación de las articulaciones o enfermedades autoinmunes de las articulaciones (artritis reumatoide) – metotrexato
- migrañas – ergotamina
- dolor intenso – fentanilo
- enfermedades mentales (psicosis) o Síndrome Tourette – pimozida
- frecuencia cardíaca irregular – quinidina
- detener la formación de coágulos de sangre – warfarina o dabigatran etexilato
- reflujo gástrico (acidez) – cisaprida u omeprazol
- reducir el colesterol en sangre – atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina
- suprimir el sistema inmunitario de tu cuerpo o detener al cuerpo de un rechazo de un órgano trasplantado – sirolimus, tacrolimus o ciclosporina
- reducir los niveles de azúcar en sangre – repaglinida o tolbutamida
- tensión arterial alta– bosentan, felodipino, nifedipino o verapamilo
- inflamación o náuseas – dexametasona

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 amargas durante el tratamiento con este medicamento. Esto puede aumentar la cantidad del medicamento en la sangre a niveles perjudiciales.

## Embarazo, lactancia y fertilidad

### Mujeres y medidas anticonceptivas

Debe evitar 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 anticonceptivas o anticonceptivos hormonales implantados). Usted debe usar otro método fiable de control de la natalidad tales como un método barrera (como el condón).

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

### Varones y medidas anticonceptivas

Su pareja debe evitar 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, montar en bicicleta o usar máquinas. Pueden aparecer los siguientes efectos adversos mientras está tomando Rozlytrek:

- visión borrosa
- sensación de cansancio, mareo o desmayo
- cambios en el estado mental, confusión o ver cosas que no existen (alucinaciones).

Si esto ocurre, no debe conducir, usar una bicicleta ni manejar maquinaria pesada hasta que se encuentre mejor. Pregunte a su médico o farmacéutico si puede conducir, montar en bicicleta 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.

### Adolescentes y niños mayores de 1 mes de edad:

- Su médico calculará la dosis correcta que se debe tomar – en base a la altura y el peso del niño..
- Su médico revisará la dosis y la cambiará según sea necesario.

Rozlytrek también está disponible en forma de granulado recubierto en película en sobre para pacientes que no pueden tragar cápsulas pero sí alimentos blandos.

### **Cómo tomarlo**

Rozlytrek se puede tomar con o sin alimentos.

Existen dos formas que su médico puede indicarle para tomar Rozlytrek cápsulas:

- Trague cada cápsula entera. No triture ni mastique las cápsulas.
- Tómelo preparado en forma de suspensión oral (utilizando una jeringa) o si es necesario a través de una sonda de alimentación.

### **Lea las ‘Instrucciones de Uso’ al final del prospecto.**

Lea y siga atentamente las ‘**Instrucciones de Uso**’ al final del prospecto sobre como tomar y administrar Rozlytrek. Se muestra información detallada sobre cómo preparar, medir, tomar o administrar Rozlytrek preparado como una suspensión oral:

- por la boca, o
- a través de una sonda de alimentación (como sonda gástrica o nasogástrica).

### **Si vomita después de tomar Rozlytrek**

#### Cápsulas

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

#### Cápsulas administradas en forma de suspensión oral

Si inmediatamente después de tomar la dosis sufre vómitos o regurgitaciones totales o parciales, consulte con su médico o farmacéutico sobre los pasos a seguir.

### **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 este medicamento 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 graves. 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 o hinchazón de las piernas o los brazos (retención de líquidos) – estos pueden ser signos de problemas de corazón (insuficiencia cardíaca congestiva)
- siente confusión, cambios de humor, problemas de memoria o ve cosas que no existen (alucinaciones)
- siente mareo o aturdimiento o siente que su corazón late de forma irregular y rápida – esto puede ser un síntoma de que el latido 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, , – puede tener niveles alto de ácido úrico en sangre

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los efectos adversos anteriores.

##### 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
- alteración del gusto
- sensación de inestabilidad o mareo
- visión borrosa
- hinchazón
- diarrea o estreñimiento
- estar o sentirse enfermo
- dificultad para tragar
- sentido del tacto anormal, entumecimiento, picazón, hormigueo o sensación de ardor
- erupción cutánea
- dificultad para respirar
- tos o fiebre
- dolor de cabeza
- aumento de peso
- vómitos
- dolor o debilidad muscular
- dolor, incluido dolor de espalda, cuello, musculoesquelético, en los miembros
- dolor de estómago
- dolor de articulaciones
- 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
- incapacidad para vaciar completamente la vejiga
- pérdida de apetito
- tensión arterial baja

- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- aumento de los niveles de determinadas enzimas hepáticas (AST/ALT) en sangre
- aumento de los niveles de creatinina en sangre (una sustancia que normalmente es eliminada en la orina a través de los riñones)

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

- alteraciones del humor
- deshidratación
- líquido en sus pulmones
- desmayo
- 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, –esto puede causar daños en órganos, incluidos riñones, corazón e hígado.
- inflamación del músculo cardíaco.

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 EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar las cápsulas en el envase original y guardar el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.
- Después de la preparación de la suspensión oral, conservar a temperatura inferior a 30 °C y utilizar dentro de las 2 horas siguientes a su preparación.
- Los medicamentos no se deben tirar por el desagüe. 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 (E334), lactosa (ver sección 2 “Rozlytrek contiene lactosa”), hipromelosa (E464), crospovidona (E1202), celulosa microcristalina (E460), sílice coloidal anhidra (E551), estearato de magnesio (E470b).

- *Cubierta de la cápsula:* hipromelosa (E464), 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**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
N.V. Roche S.A.  
**België/Belgique/Belgien**  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

**Latvija**  
Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**  
UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα, Κύπρος**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland. Malta**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Ireland/L-Irlanda  
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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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

**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>,

<----->

## 7. Instrucciones de uso

### **Rozlytrek** (entrectinib) Cápsulas para uso oral (administradas como cápsula entera o como una suspensión oral)

Estas instrucciones de uso contienen información de cómo preparar, tomar y administrar Rozlytrek cápsulas.

Rozlytrek cápsulas pueden tragarse enteras o prepararse una suspensión oral y tomarse o administrarse por vía oral o a través de una sonda gástrica o nasogástrica.

#### **Antes de empezar**

- **Lea estas instrucciones de Uso** antes de tomar o administrar Rozlytrek cápsulas.
- Pida a su médico que le enseñe a usar Rozlytrek antes de iniciar el tratamiento.
- Si tiene cualquier duda sobre el uso de Rozlytrek, pregunte a su médico.

#### **Información importante que necesita saber antes de preparar, tomar o administrar Rozlytrek**

- Su médico deber enseñarle a preparar y tomar o administrar correctamente una dosis de Rozlytrek cápsulas. Siga exactamente las instrucciones de administración de Rozlytrek indicadas por su médico.
- **No tome ni** administre Rozlytrek a otra persona hasta que se le haya mostrado cómo preparar y tomar o administrar correctamente Rozlytrek.
- Lávese las manos antes y después de usar Rozlytrek. **No** se toque los ojos, la nariz ni la boca durante la preparación de la suspensión oral.
- Compruebe la fecha de caducidad y la existencia de daños en el producto antes de usarlo. **No** lo utilice si ha caducado o está dañado.
- Para las cápsulas enteras, si vomita inmediatamente después de tomar la dosis de Rozlytrek, tome otra dosis.
- Para cápsulas administradas como suspensión oral, si inmediatamente después de administrar una dosis sufre vómitos o regurgitaciones parciales o totales, consulte con su médico o farmacéutico para conocer los siguientes pasos.
- La suspensión oral debe administrarse dentro de las 2 horas siguientes tras su preparación.

#### **Administración de Rozlytrek cápsulas por vía oral**

Su médico decidirá la dosis diaria correcta de Rozlytrek para usted o para su hijo.

- Trague las cápsulas enteras, con o sin alimentos, con un poco de agua, tal como le haya indicado su médico.
- No triture ni mastique las cápsulas.

## Administración de Rozlytrek en forma de suspensión líquida – por vía oral o a través de una sonda gástrica/nasogástrica

Si usted o su hijo no pueden tragar las cápsulas enteras, las cápsulas de Rozlytrek pueden prepararse como suspensión (en agua o leche) y administrarse por vía oral o través de una sonda de alimentación.

Su médico le indicará el número de cápsulas que debe utilizar, la cantidad exacta de líquido (agua o leche) que mezclar con el contenido de la(s) cápsula(s) necesarias para preparar la suspensión, Y la cantidad (ml) exacta de suspensión que debe extraer para alcanzar la dosis prescrita de Rozlytrek que debe tomar o administrar.

En la **Tabla 1** se muestra la dosis prescrita, el número y la concentración de cápsulas necesarias, la cantidad de agua o leche para mezclar con el contenido de la(s) cápsula(s) y preparar la suspensión. Y la cantidad de suspensión a extraer para alcanzar la dosis prescrita que debe tomar o administrar.

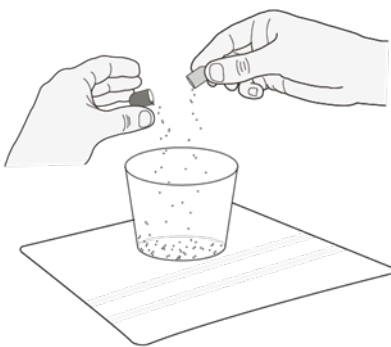
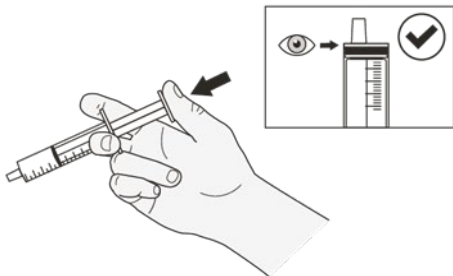
**Es posible que necesite medir una cantidad de suspensión menor que la que preparó para tomar o administrar la dosis prescrita correcta de Rozlytrek.**

<b>Tabla 1. Preparación de Rozlytrek cápsulas en forma de suspensión</b>			
<b>Dosis de Rozlytrek prescrita para administrar</b>	<b>Número de cápsulas de 100 mg o 200 mg necesarias</b>	<b>Cantidad de agua o leche que debe mezclarse con el contenido de la(s) cápsula(s) para preparación de la suspensión</b>	<b>Cantidad de suspensión que debe extraer para alcanzar la dosis prescrita</b>
20 mg	Una de 100 mg	5 ml	1 ml
30 mg	Una de 100 mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	Una de 100 mg	5 ml	2 ml
50 mg	Una de 100 mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	Una de 100 mg	5 ml	3 ml
70 mg	Una de 100 mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	Una de 100 mg	5 ml	4 ml
90 mg	Una de 100 mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	Una de 100 mg	5 ml	5 ml
110 mg	Una de 200 mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	Una de 200 mg	10 ml	6 ml
130 mg	Una de 200 mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	Una de 200 mg	10 ml	7 ml
150 mg	Una de 200 mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	Una de 200 mg	10 ml	10 ml
300 mg	Tres de 100 mg	15 ml	15 ml
400 mg	Dos de 200 mg	20 ml	20 ml
600 mg	Tres de 200 mg	30 ml	30 ml

Para preparar la suspensión necesitará:

- El número de cápsulas indicadas por su médico
- Un vaso vacío limpio (no incluido en el envase)
- Un vaso de agua potable o leche a temperatura ambiente (por debajo de 30°C)
- Una jeringa para uso oral (facilitada por su farmacéutico) con marcas de graduación de 0,5 ml
- Una servilleta de papel

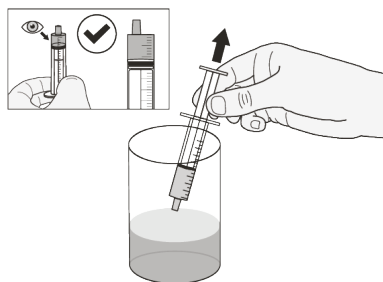
### Preparación de la suspensión de Rozlytrek

<b>Paso 1.</b> Lávese las manos.	
<b>Paso 2.</b> Cunte el número de cápsulas indicadas por su médico para preparar la suspensión.	
<b>Paso 3.</b> Coloque un vaso vacío limpio sobre una servilleta de papel.	
<b>Paso 4.</b> Golpee ligeramente la cápsula para sacar el contenido del interior.	
<b>Paso 5.</b> Sostenga la cápsula sobre el vaso vacío y limpio para evitar derrames.	
<b>Paso 6.</b> Abra la cápsula presionando suavemente sobre ella y girando ambos lados con suavidad.  Vierta el contenido en el vaso limpio ( <b>Figura A</b> ).	
<b>Paso 7.</b> Golpee suavemente ambos lados de la cápsula y compruebe que todo el contenido ha caído en el vaso. Si el contenido de la cápsula se derrama fuera del vaso, vacíe el contenido del vaso y utilice otra cápsula. Vaya al paso C1 para ver las instrucciones de limpieza y comience de nuevo en el Paso 1.	
<b>Paso 8.</b> Empuje el émbolo de la jeringa hasta el fondo para eliminar el aire de la jeringa ( <b>Figura B</b> ).	

**Paso 9.** Tome el vaso de agua o leche a temperatura ambiente (por debajo de 30°C).  
Utilizando la jeringa, extraiga el volumen exacto de agua potable o leche\* a temperatura ambiente del vaso (**Figura C**).

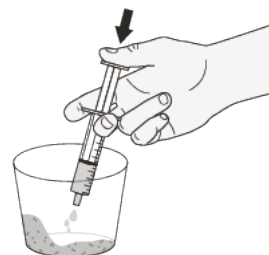
*\*Su médico le indicará la cantidad de líquido que deber utilizar.*

No use ningún otro tipo de líquido.



**Figura C**

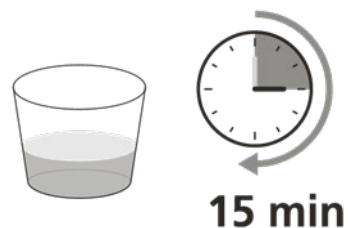
**Paso 10.** Añada el agua potable o la leche de la jeringa al vaso que contiene el contenido de la(s) cápsula(s) (**Figura D**).



**Figura D**

**Paso 11.** Dejar reposar la suspensión durante 15 minutos (**Figura E**).

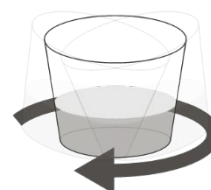
**Nota:** Es importante hacer esto para conseguir una suspensión uniforme, de lo contrario, es posible que no obtenga la dosis correcta.



**Figura E**

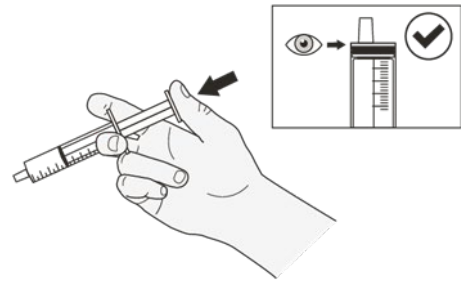
**Paso 12.** Remueva la suspensión varias veces para mezclar de manera uniforme el medicamento con el líquido (**Figura F**).

**Nota:** La suspensión tendrá un aspecto turbio si se ha usado agua.



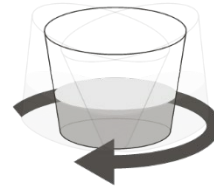
**Figura F**

**Paso 13.** Presione el émbolo de la jeringa hasta el fondo para eliminar el aire de la jeringa (**Figura G**).



**Figura G**

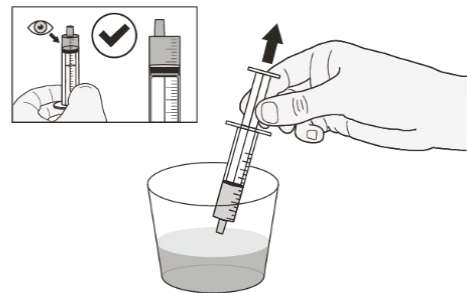
**Paso 14.** Gire el vaso de nuevo antes de colocar la jeringa en el vaso (**Figura H**).



**Figura H**

**Paso 15.** Coloque inmediatamente la jeringa en el vaso y tire lentamente del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad exacta de suspensión para alcanzar la dosis de Rozlytrek prescrita (**Figura I**).

- Su médico le indicará cuanta suspensión debe extraer para la dosis prescrita.
- **No** tarde en extraer la suspensión. Si reposa durante demasiado tiempo, el medicamento puede depositarse en el fondo, y es posible que no reciba la dosis correcta.



**Figura I**

**Paso 16.** Compruebe la cantidad que hay en la jeringa (**Figura J**).

Con la punta de la jeringa apuntando hacia arriba, compruebe que:

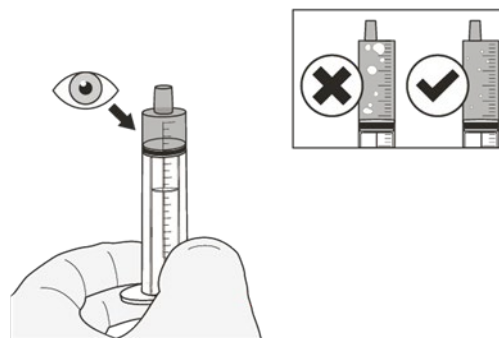
- ha retirado el volumen correcto de suspensión
- no hay burbujas grandes

**Nota:** Si no ha extraído el volumen correcto o si hay burbujas grandes en su interior:

- vuelva a colocar la jeringa en el vaso
- deposite de nuevo el medicamento en el vaso
- a continuación, retire de nuevo el medicamento (comience en el Paso 15)

Agite la jeringa rápidamente. Administre Rozlytrek inmediatamente después de extraerlo con la jeringa.

Si no se toma **dentro las 2 horas siguientes**, deseche el medicamento de la jeringa. Vaya al Paso C1 para seguir las instrucciones de limpieza y comience con el Paso 2 para mezclar una nueva dosis.



**Figura J**

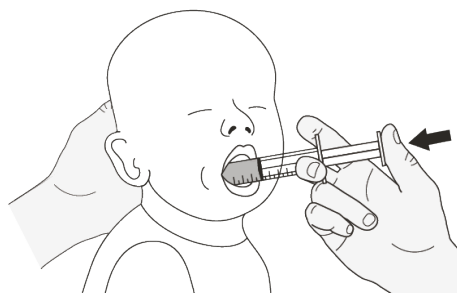
## Administración por vía oral

**Paso A1.** Siente al paciente boca arriba cuando se le administre una dosis de Rozlytrek por vía oral (**Figura K**).

Coloque la jeringa dentro de la boca, con la punta a lo largo de alguna de las mejillas.

Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo.

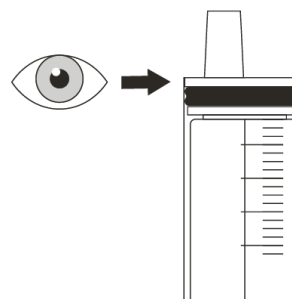
**Nota:** Si Rozlytrek se administra demasiado rápido, puede producirse un atragantamiento.



**Figura K**

**Paso A2.** Compruebe que no queda medicamento en la jeringa (**Figura L**).

Si queda suspensión en la jeringa, repetir el Paso A1.



**Figura L**

**Paso A3.** Beba un poco de agua justo después de administrar la dosis prescrita de Rozlytrek.

En caso de un mal sabor de boca, puede amamantar al niño o darle leche

## Administración a través de una sonda gástrica o nasogástrica

Puede tomar o administrar la suspensión a través de una sonda nasogástrica o gástrica colocada por un profesional sanitario. Compruebe en las instrucciones del fabricante el tamaño y las dimensiones de la zona enteral. Asegúrese que el tamaño de la sonda sea de al menos 8 French o superior para evitar la obstrucción del tubo si las alícuotas (cantidad de suspensión) son de 3 ml o más.

Para tomar o administrar Rozlytrek en dosis de 3 ml o más, divida la dosis y désela en al menos 2 partes. Lavar el tubo con la misma cantidad de agua o leche después de administrar cada parte.

Los neonatos y niños con restricciones de líquidos, pueden requerir volúmenes mínimos de lavado de 1 a 3 ml para administrar Rozlytrek. Las alícuotas deben ajustarse en consecuencia.

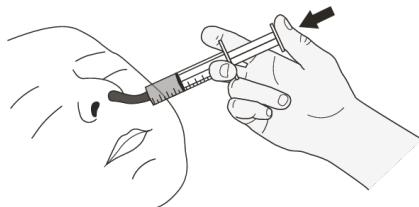
Para tomar o administrar dosis de 30 ml de Rozlytrek, divida la dosis en al menos 3 partes de 10 ml. Lavar el tubo con la misma cantidad de agua o leche después de administrar cada parte. La sonda se debe lavar con agua o leche después de administrar Rozlytrek.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

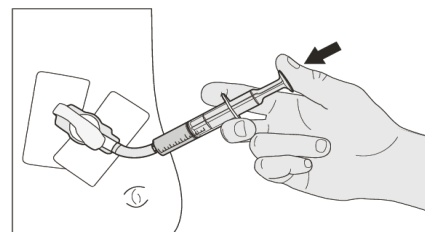
### Paso B1

Coloque la punta de la jeringa en la sonda nasogástrica/gástrica.

Presione lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar la dosis completa de Rozlytrek (**Figura M1 y M2**).



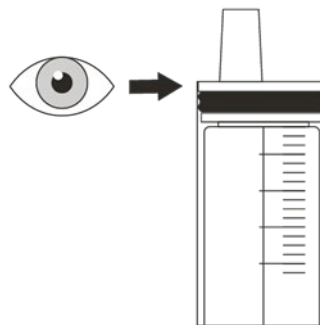
**Figura M1**



**Figura M2**

### Paso B2

Compruebe que no queda medicamento en la jeringa (**Figura N**).

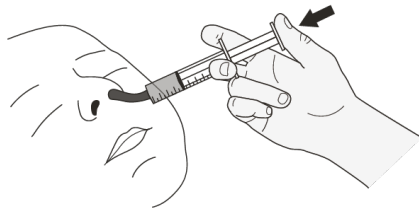


**Figura N**

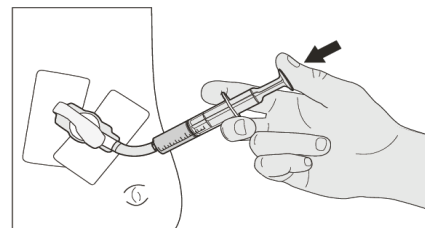
### Paso B3

Lave la sonda nasogástrica/gástrica con agua o leche\* inmediatamente después de administrar la dosis prescrita (**Figura O1 y O2**).

\*Su médico le indicará la cantidad de agua o leche para lavar.



**Figura O1**



**Figura O2**

### **Paso C1**

- Lávese las manos y todos los materiales utilizados para administrar Rozlytrek.
- Retire el émbolo de la jeringa del cilindro de la jeringa.
- Utilice únicamente agua limpia para lavar las partes de la jeringa y el vaso utilizado para preparar la suspensión. Deje que todos los materiales se sequen antes del siguiente uso.
- Vuelva a colocar el émbolo de la jeringa en el cilindro de la jeringa cuando esté seco.
- Todo medicamento no utilizado o todo material en contacto con él, incluida la suspensión restante (no administrada), se eliminará de acuerdo a la normativa local. La suspensión restante (no administrada) no se debe desechar en el agua residual.
- Pregunte a su farmacéutico cómo debe deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. Siguiendo estas medidas ayudará a proteger el medio ambiente.

### **Almacenamiento de Rozlytrek**

- Conservar por debajo de 30 °C en el envase original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
- Deseche Rozlytrek si se expone a temperaturas superiores a 30 °C y siga las instrucciones para la eliminación indicadas en el paso C1 y en la sección 5 del prospecto.
- Tras la preparación de la suspensión oral, conservar por debajo de 30 °C y utilizar dentro las 2 horas siguientes a la preparación.
- Mantenga siempre Rozlytrek fuera de la vista y del alcance de los niños.

## Prospecto: información para el paciente

### Rozlytrek 50 mg granulado recubierto con película 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.
- Este prospecto se ha redactado como si el lector fuera la persona que toma el medicamento. Si está administrando este medicamento a su hijo, sustituya “usted” por “su hijo” en todo momento.

#### 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
7. Instrucciones de uso

#### 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 adolescentes y niños mayores de 1 mes de edad con tumores sólidos (cáncer) en varios sitios del cuerpo humano, que son causados por un cambio 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 cambio en el gen *ROS1*.

Este medicamento se utiliza para los cánceres de tumores sólidos cuando:

- una prueba ha demostrado que sus células cancerosas tienen un cambio en los genes llamados “*NTRK*” (ver “Cómo actúa Rozlytrek” a continuación), y
- su cáncer se ha extendido dentro del órgano afectado o a otros órganos de su cuerpo o si es probable que la cirugía para extirpar el cáncer cause complicaciones graves, y
- no ha recibido tratamiento previo con medicamentos llamados ‘*inhibidores NTRK*’
- otros tratamientos no han sido eficaces o no son apropiados para usted.

Este medicamento se utiliza para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM):

- es ‘*ROSI-positivo*’: esto significa que sus células cancerosas tienen un cambio en un gen llamado ‘*ROSI*’ (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 previo con medicamentos llamados ‘*inhibidores de ROSI*’.

### **Cómo actúa Rozlytrek**

Rozlytrek actúa bloqueando la acción de unas proteínas defectuosas. Estas proteínas defectuosas están causadas por un cambio en los genes que las producen, llamados *NTRK* o *ROSI*. 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
- ha tenido fracturas de huesos o enfermedades las cuales pueden aumentar el riesgo de fractura de huesos, llamadas ‘osteoporosis’ u ‘osteopenia’
- toma medicación para bajar el ácido úrico en sangre
- tiene insuficiencia cardíaca (cuando su corazón tiene dificultad para bombear sangre para suministrar oxígeno al resto del cuerpo) – los signos pueden incluir tos, sensación de falta de aire, e hinchazón en piernas y brazos.
- ha tenido alguna vez problemas cardíacos o de conducción eléctrica del corazón llamado ‘intervalo QTc prolongado’ – esto se muestra en un electrocardiograma (ECG) o por bajos niveles de electrolitos en sangre
- sufre un problema hereditario denominado “intolerancia a la galactosa”, “deficiencia congénita de lactasa” o “malabsorción de glucosa o galactosa”

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

## 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 para:

- infecciones por hongos (antifúngicos) – como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- infección SIDA/VIH – como ritonavir o saquinavir
- depresión – como paroxetina, fluvoxamina o medicamento a base de plantas para la depresión – hierba de San Juan
- detener las convulsiones o los ataques – como fenitoína, carbamazepina o fenobarbital
- tuberculosis – como rifampicina o rifabutina
- cánceres sólidos y de sangre – topotecan, lapatinib, mitoxantrone, apalutaminda o metotrexato
- inflamación de las articulaciones o enfermedades autoinmunes de las articulaciones (artritis reumatoide) – metotrexato
- migrañas – ergotamina
- dolor intenso – fentanilo
- enfermedades mentales (psicosis) o Síndrome Tourette – pimozida
- frecuencia cardíaca irregular – quinidina
- detener la formación de coágulos de sangre – warfarina o dabigatran etexilato
- reflujo gástrico (acidez) – cisaprida u omeprazol
- reducir el colesterol en sangre – atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina
- suprimir el sistema inmunológico de tu cuerpo o detener al cuerpo de un rechazo de un órgano trasplantado – sirolimus, tacrolimus o ciclosporina
- reducir los niveles de azúcar en sangre – repaglinida o tolbutamida
- tensión arterial alta – bosentan, felodipino, nifedipino o verapamilo
- inflamación o náuseas – dexametasona

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 amargas 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

Debe evitar 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 anticonceptivas o anticonceptivos hormonales implantados). Usted debe usar otro método fiable de control de la natalidad tales como un método barrera (como el condón).

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

Varones y medidas anticonceptivas

Su pareja debe evitar 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, montar en bicicleta o usar máquinas. Pueden aparecer los siguientes efectos adversos mientras está tomando Rozlytrek:

- visión borrosa
- sensación de cansancio, mareo o desmayo
- cambios en el estado mental, confusión o ver cosas que no existen (alucinaciones).

Si esto ocurre, no debe conducir, usar una bicicleta ni manejar maquinaria pesada hasta que se encuentre mejor. Pregunte a su médico o farmacéutico si puede conducir, montar en bicicleta o usar máquinas.

#### **Rozlytrek contiene sodio:**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 600 mg; esto es, esencialmente 'exento de sodio'. Ver sección 6.

### **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 12 sobres una vez al día (cantidad total 600 mg). Cada sobre individual contiene 50 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.

### Adolescentes y niños mayores de 1 mes de edad:

- Su médico calculará la dosis correcta que se debe tomar – basado en la altura y el peso del niño.
- Su médico revisará la dosis de su hijo y la modificará cuando sea necesario.

Rozlytrek también se presenta en forma de cápsulas duras para pacientes capaces de tragar cápsulas enteras. Las cápsulas también pueden prepararse en forma de suspensión oral para los pacientes que no pueden tragar alimentos blandos o que necesiten una sonda de alimentación.

### **Cómo tomarlo**

Tome Rozlytrek granulado recubierto con película por vía oral – espolvoreando sobre alimentos blandos.

- **No** divida el contenido de un sobre de granulado recubierto con película para preparar una dosis menor.
- El granulado recubierto con película se debe espolvorear en una o más cucharadas de un alimento blando (como compota de manzana, yogur o pudín) y tomarse en los 20 minutos siguientes a su mezclado.
- **No** triture ni mastique el granulado recubierto para evitar el sabor amargo.
- Beba agua después de tomar el medicamento.
- El granulado recubierto con película no se debe utilizar con una sonda de alimentación, ya que podría obstruir el tubo.

### **Lea las ‘Instrucciones de Uso’ al final del prospecto.**

Lea y siga atentamente las ‘**Instrucciones de Uso**’ al final del prospecto sobre como tomar y administrar Rozlytrek. Se muestra información detallada sobre cómo preparar una dosis utilizando el granulado recubierto con película y alimentos blandos.

### **Si vomita después de tomar Rozlytrek**

Si inmediatamente después de tomar la dosis sufre vómitos o regurgitaciones totales o parciales, consulte con su médico o farmacéutico sobre los pasos a seguir.

### **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 graves. Su médico puede reducir su dosis, interrumpir su tratamiento durante un corto periodo de tiempo o suspender completamente el tratamiento si:

- tiene tos, sensación de falta de aire o hinchazón de las piernas o los brazos (retención de líquidos) – estos pueden ser signos de problemas de corazón (insuficiencia cardíaca congestiva)
- siente confusión, cambios de humor, problemas de memoria o ve cosas que no existen (alucinaciones)
- siente mareo o aturdimiento o siente que su corazón late de forma irregular o rápida – esto puede ser un síntoma de que el latido 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, – puede tener alto el ácido úrico en sangre

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los efectos adversos anteriores.

##### 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
- alteración del gusto
- sensación de inestabilidad o mareo
- visión borrosa
- hinchazón
- diarrea o estreñimiento
- estar o sentirse enfermo
- dificultad para tragar
- sentido del tacto anormal, entumecimiento, picazón, hormigueo o sensación de ardor
- erupción cutánea
- dificultad para respirar
- tos o fiebre
- dolor de cabeza
- aumento de peso
- vómitos
- dolor o debilidad muscular
- dolor, incluido dolor de espalda, cuello, musculoesquelético, en los miembros
- dolor de estómago
- dolor de articulaciones
- 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
- incapacidad para vaciar completamente la vejiga
- pérdida de apetito
- tensión arterial baja

- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- aumento de los niveles de determinadas enzimas hepáticas (AST/ALT) en sangre
- aumento de los niveles de creatinina en sangre (una sustancia que normalmente es eliminada en la orina a través de los riñones)

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

- alteraciones del humor
- deshidratación
- líquido en sus pulmones
- desmayo
- 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 – esto puede causar daños en órganos, incluidos riñones, corazón e hígado.
- Inflamación del músculo cardíaco.

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 sobre después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conserve los gránulos en el envase original y guardar los sobres bien cerrados para protegerlo de la humedad.
- Después de añadir a alimentos blandos, usar en los 20 minutos siguientes a su preparación Tras
  - Los medicamentos no se deben tirar por el desagüe. 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. Cada sobre contiene 50 mg de entrectinib.

Los demás componentes son:

- *Núcleo del gránulo:* celulosa microcristalina (E460), ácido tartátrico (E334), sílice coloidal anhidra (E551), croscarmellosa sódica (E468), fumarato de estearilo y sodio, manitol (E421), estearato de magnesio (E470b).
- *Recubrimiento:* dióxido de titanio (E-171), talco, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), polietilenglicol 3350, Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado).

## Aspecto de Rozlytrek y contenido del envase

Rozlytrek 50 mg granulado recubierto con película son de color naranja parduzco o naranja grisáceo y está contenido en un sobre. Cada envase contiene 42 sobres.

## 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,  
Luxembourg/Luxemburg**  
N.V. Roche S.A.  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

**Eesti**  
Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380  
**Ελλάδα, Κύπρος**  
Roche (Hellas) A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Latvija**  
Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**  
UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

**Österreich**  
Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739  
**Polska**  
Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland, Malta**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Ireland/L-Irlanda  
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

**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

**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>.

## 7. Instrucciones de uso

### **Rozlytrek** (entrectinib)

Granulado recubierto con película, para vía oral

Estas Instrucciones de uso contienen información de cómo preparar, tomar y administrar Rozlytrek granulado recubierto con película.

#### **Antes de empezar**

- **Lea estas instrucciones de Uso** antes de tomar o administrar Rozlytrek granulado recubierto con película.
- Pida a su médico que le enseñe a usar Rozlytrek antes de iniciar el tratamiento.
- Si tiene cualquier duda sobre el uso de Rozlytrek, pregunte a su médico.

#### **Información importante que necesita saber antes de preparar, tomar o administrar Rozlytrek**

- Su médico deber enseñarle a preparar y tomar o administrar correctamente una dosis de Rozlytrek granulado recubierto con película. Siga exactamente las instrucciones de administración de Rozlytrek granulado recubierto con película indicadas por su médico.
- **No** tome ni administre Rozlytrek a otra persona hasta que se le haya mostrado cómo preparar y tomar o administrar correctamente Rozlytrek.
- Lávese las manos antes y después de usar Rozlytrek.
- Compruebe la fecha de caducidad y la existencia de daños en el producto antes de usarlo. **No** lo utilice si ha caducado o está dañado.
- Si inmediatamente después de administrar una dosis sufre vómitos o regurgitaciones parciales o totales, consulte con su médico o farmacéutico para conocer los siguientes pasos.
- Adminístrelo dentro de los 20 min siguientes tras su preparación.

#### **Administración de Rozlytrek granulado recubierto con película**

Su médico decidirá la dosis diaria correcta de Rozlytrek para usted o para su hijo.

- Cada sobre contiene 50 mg de Rozlytrek.
- **No** divida el contenido de un sobre de granulado recubierto con película para preparar una dosis menor.
- Tome Rozlytrek granulado recubierto con película por vía oral – espolvoreado sobre alimento blando. El granulado recubierto deber espolvorearse sobre una o más cucharadas de un alimento blando (como compota de manzana, yogur o pudín) y tomarse en los 20 minutos siguientes a su preparación.
- No triture ni mastique el granulado recubierto para evitar el sabor amargo.
- Beba agua después de tomar el medicamento.
- El granulado recubierto **no debe** utilizarse con una sonda de alimentación – podría obstruir el tubo.

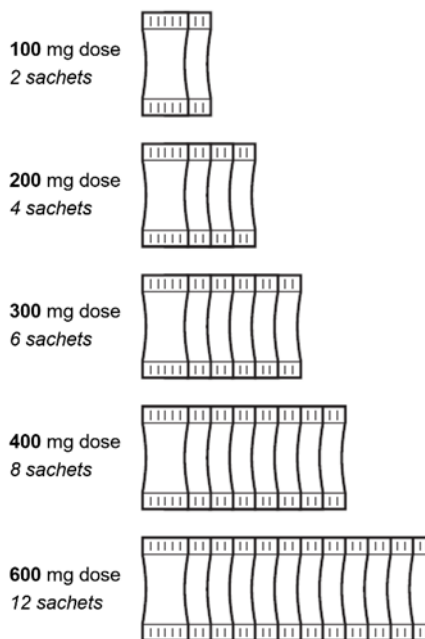
## Preparación para administrar Rozlytrek

**Paso 1.** Lávese las manos.

**Paso 2.** Para administrar una dosis, necesitará:

- el número de sobres necesarios para la dosis prescrita
- una servilleta de papel o un plato limpio
- una cuchara limpia
- alimentos blandos (por ejemplo, compota de manzana, yogur, o pudin)

**Paso 3.** Cuento el número de sobres (50 mg cada uno) que necesitará para administrar la dosis prescrita (**Figura A**).

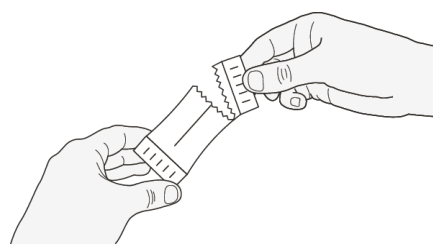


**Figura A**

**Paso 4.** Golpee suavemente el sobre para asegurarse que el granulado recubierto está a un lado del sobre.

Sujete el lado del sobre en el que ha golpeado suavemente el granulado recubierto y abra el sobre con las manos o con unas tijeras (**Figura B**).

**Nota:** Tenga cuidado de no cortar el granulado recubierto con las tijeras.



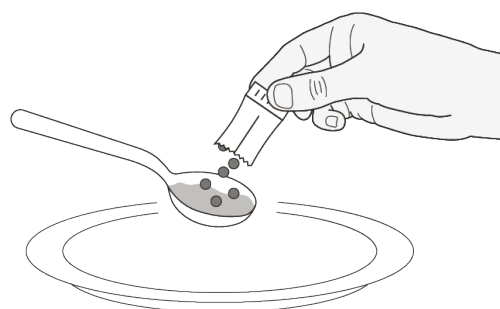
**Figura B**

**Paso 5.** Coja una cucharada de alimento blando y sosténgala sobre una toalla de papel o un plato limpio.

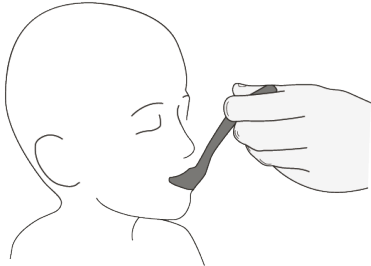

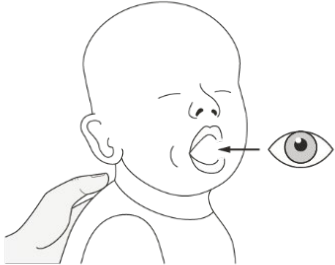
Espolvorear el número de sobres prescritos sobre la cucharada de alimento blando (**Figura C**).

Golpee los sobres para asegurarse que todo el granulado recubierto se espolvorea sobre el alimento.

**Nota:** Puede necesitar más de una cucharada de alimento blando para administrar la dosis prescrita.



**Figura C**

<p><b>Paso 6.</b> Tome o administre una cucharada de alimento con el granulado espolvoreado en el momento (<b>Figura D</b>).</p> <p>Tome o administre la cucharada de alimento blando dentro de los 20 minutos después de haber espolvoreado el granulado recubierto si no puede tomarlo o administrarlo inmediatamente.</p> <p><b>Nota:</b> No triturar ni masticar para evitar el sabor amargo. Si deja el granulado recubierto en el alimento blando durante demasiado tiempo, el recubrimiento se puede disolver y causar un sabor amargo.</p> <p>Si no se toma <b>en un plazo de 20 minutos</b>, deseche el alimento blando con el granulado recubierto espolvoreado sobre él y prepare una nueva dosis (comience en el Paso 2).</p>	 <p><b>Figura D</b></p>
<p><b>Paso 7.</b> Dé a los pacientes un poco de agua después de administrar Rozlytrek para asegurarse que se traga todo el granulado recubierto con película (<b>Figura E</b>).</p> <p>A los pacientes se les puede dar cualquier comida o bebida de su elección después de administrar Rozlytrek para mejorar el sabor.</p>	 <p><b>Figura E</b></p>
<p><b>Paso 8.</b> Compruebe la boca para asegurarse que todo el granulado recubierto se ha tragado correctamente (<b>Figura F</b>).</p> <p>Si no se ha tragado todo el granulado recubierto, administre un poco de agua.</p>	 <p><b>Figura F</b></p>
<p><b>Paso 9.</b> Lávese las manos y lave los materiales utilizados para administrar Rozlytrek. Deseche los materiales desechables de acuerdo con los requerimientos locales.</p>	

### Almacenamiento de Rozlytrek

- Conservar por debajo de 30 °C en el envase original del granulado recubierto para protegerlo de la humedad.

- Deseche Rozlytrek si se expone a temperaturas superiores a 30 °C y siga las instrucciones para la eliminación indicadas en el paso C1 y en la sección 5 del prospecto.
- Mantenga siempre Rozlytrek fuera de la vista y del alcance de los niños.

**ANEXO IV**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS  
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para entrectinib, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre miocarditis provenientes de los ensayos clínicos, la literatura, los informes espontáneos incluidos nueve casos con una relación temporal estrecha y una respuesta positiva a la retirada del medicamento, el PRAC considera que una relación causal entre el entrectinib y la miocarditis es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto que contiene entrectinib debe ser modificada en consecuencia

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para entrectinib, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) entrectinib no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.