

Rozlytrek®

Entrectinib

Mayo de 2024

1. DESCRIPCIÓN

1.1 GRUPO TERAPÉUTICO O FARMACOLÓGICO

Agente antineoplásico, inhibidor de tirosina-cinasas

Código ATC: L01EX14

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral o enteral

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

No procede.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: entrectinib

Rozlytrek 100 mg se presenta en cápsulas duras de color amarillo con «ENT 100» impreso en azul en el cuerpo.

Cada cápsula dura de 100 mg contiene 100 mg de entrectinib.

Rozlytrek 200 mg se presenta en cápsulas duras de color naranja con «ENT 200» impreso en azul en el cuerpo.

Cada cápsula dura de 200 mg contiene 200 mg de entrectinib.

Excipientes: Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, ácido tartárico, hipromelosa, crospovidona, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Fusión del gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK)

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* localmente avanzados o metastásicos, que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables.

Fusión del protooncogén ROS1

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de *ROS1*.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones generales

Selección de los pacientes

- Para seleccionar a los pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión de *NTRK* es necesario emplear una prueba validada. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar el estado positivo para la fusión de *NTRK*.
- Para seleccionar a los pacientes adultos con CPNM con reordenamiento de *ROS1* localmente avanzado o metastásico, es necesario utilizar una prueba validada. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta reordenamiento de *ROS1*.

Posología

Las cápsulas duras de Rozlytrek pueden tomarse con o sin alimentos.

El médico debe prescribir la forma farmacéutica más apropiada según la dosis requerida y las necesidades del paciente. Rozlytrek se debe administrar empleando:

- Rozlytrek cápsulas, tragadas sin masticar. Los pacientes que tengan dificultad para tragar las cápsulas, que no puedan tragarlas o que requieran administración enteral pueden recibir tratamiento con cápsulas preparadas en forma de suspensión oral.

Pacientes adultos

Entrectinib (RO7102122)

CDS 8.0

La dosis recomendada de Rozlytrek para adultos es de 600 mg administrados por vía oral, una vez al día (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes pediátricos mayores de 6 meses

La dosis recomendada de Rozlytrek por vía oral para pacientes pediátricos mayores de 6 meses se basa en la superficie corporal, como se muestra en la tabla 1 para la formulación en cápsulas (V. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Tabla 1: Posología recomendada para pacientes pediátricos mayores de 6 meses

Superficie corporal (SC)	Dosis administrada una vez al día
$\leq 0,50 \text{ m}^2$	300 mg/m ^{2**}
0,51-0,80 m ²	200 mg
0,81-1,10 m ²	300 mg
1,11-1,50 m ²	400 mg
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg

* Las categorías de superficie corporal y la posología recomendada en la tabla 1 se basan en exposiciones estrechamente emparejadas a una dosis objetivo de 300 mg/m²” Para posibilitar los incrementos de 10 mg de la dosis, se pueden utilizar cápsulas preparadas en forma de suspensión oral.

Pacientes pediátricos de >1 mes a ≤ 6 meses

La dosis recomendada de Rozlytrek para pacientes pediátricos de >1 mes a ≤ 6 meses es de 250 mg/m² por vía oral, una vez al día, redondeada a la dosis de 10 mg más próxima.

Para posibilitar los incrementos de 10 mg de la dosis, se pueden utilizar cápsulas preparadas en forma de suspensión oral.

Pacientes pediátricos de ≤ 1 mes

La dosis recomendada de Rozlytrek para pacientes pediátricos de ≤ 1 mes es de 50 mg/m² por vía oral, una vez al día, redondeada a la dosis de 10 mg más próxima.

Para posibilitar los incrementos de 10 mg de la dosis, se pueden utilizar cápsulas preparadas en forma de suspensión oral.

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rozlytrek hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.

Entrectinib (RO7102122)

CDS 8.0

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Rozlytrek, el paciente puede tomarla salvo que falten 12 horas o menos para la siguiente dosis prevista. Si se producen vómitos inmediatamente después de tomar una dosis de Rozlytrek, el paciente puede repetir esa dosis.

Método de administración

Cápsulas duras, preparadas como suspensión oral

Para obtener información detallada sobre la preparación de Rozlytrek en forma de suspensión oral, consúltese el apartado 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*.

Rozlytrek debe tomarse inmediatamente después de su preparación en forma de suspensión oral. Se debe eliminar la suspensión si no se usa en un plazo máximo de 2 horas (v. 4.1 *Conservación*).

El paciente debe beber agua después de tomar la suspensión oral para asegurarse de que ha tragado todo el medicamento.

Si es necesaria la administración enteral (por ejemplo, por sonda gástrica o nasogástrica), la suspensión debe administrarse a través de la sonda.

Los volúmenes de administración de 3 ml o superiores deben dividirse en al menos dos alícuotas, y se debe lavar la sonda después de cada administración.

- Para la administración de alícuotas de 3 ml o mayores, se debe utilizar una sonda gástrica de calibre 8 FR o superior. Los recién nacidos y los niños con restricción de líquidos pueden requerir volúmenes mínimos de lavado de entre 1 y 3 ml para la administración de Rozlytrek. Las alícuotas se deben ajustar en consecuencia.
- Entre alícuotas, se debe lavar la sonda con un volumen de agua o leche igual a la alícuota administrada.

Si el volumen de dosis es de 30 ml, se debe dividir en al menos tres alícuotas (10 ml). Entre alícuotas, se debe lavar la sonda con 10 ml de agua o leche.

La sonda se debe lavar con agua o leche después de administrar Rozlytrek.

En las Instrucciones de uso se facilitan indicaciones detalladas sobre la administración de las cápsulas preparadas en forma de suspensión oral.

Modificaciones de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Rozlytrek, de acuerdo con la evaluación que haga el médico prescriptor de la seguridad del paciente o la tolerabilidad. En la tabla 2 se proporciona información sobre la reducción de la dosis en pacientes adultos y pediátricos. En pacientes adultos y pediátricos, la dosis de Rozlytrek se puede reducir hasta 2 veces, dependiendo de la tolerabilidad.

Tabla 2: Esquema de reducción de la dosis en pacientes adultos y pediátricos

Dosis inicial administrada una vez al día	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis	El tratamiento con Rozlytrek se suspenderá de manera permanente si el paciente es incapaz de tolerar la dosis reducida más baja
50 mg/m ² , 250 mg/m ² o 300 mg/m ²	Reducir la dosis administrada una vez al día a dos tercios de la dosis inicial *	Reducir la dosis administrada una vez al día a un tercio de la dosis inicial *	
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 posibilitar los incrementos de 10 mg de la dosis, se pueden utilizar cápsulas preparadas en forma de suspensión oral.			

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas específicas

En la tabla 3 se proporcionan recomendaciones sobre las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos que presenten reacciones adversas específicas. (V. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* y 2.6 *Reacciones adversas*).

Tabla 3: Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas específicas en pacientes adultos y pediátricos

Reacción adversa	Intensidad*	Modificación de la dosis
Anemia o neutropenia	Grado 3 o grado 4	Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤2 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o una dosis reducida, según sea necesario desde el punto de vista clínico.
Trastornos cognitivos	Grado ≥2	Suspender la administración de

		Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida. • Si el evento se repitiese, reducir la dosis de nuevo. • En caso de eventos prolongados, intensos o intolerables, retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.
Elevación de las transaminasas	Grado 3	• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales. • Reanudar la administración con la misma dosis si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. • Suspender permanentemente la administración si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. • Reanudar la administración con una dosis reducida en caso de eventos de grado 3 recidivantes que se resuelvan en un plazo máximo de 4 semanas.
	Grado 4	• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales. • Reanudar la administración con una dosis reducida si la resolución tiene lugar en

		un plazo máximo de 4 semanas. - Retirar permanentemente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. - Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.
	Elevación de la concentración de ALT o AST >3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	Retirar permanentemente Rozlytrek.
Hiperuricemia	Sintomática o de grado 4	- Instaurar tratamiento hipouricemiante. - Retirar Rozlytrek hasta que mejoren los signos o síntomas. - Reanudar la administración de Rozlytrek con la misma dosis o una dosis reducida.
Insuficiencia cardíaca congestiva	Grado 2 o 3	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1. - Reanudar la administración con una dosis reducida.
	Grado 4	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1. - Reanudar la administración con una dosis reducida o retirar, según proceda desde el punto de vista clínico.

Prolongación del intervalo QT	QTc de 481-500 ms	• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar el valor inicial. • Reanudar la administración con la misma dosis.
	QTc >500 ms	• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que el intervalo QTc recupere el valor inicial. • Reanudar la administración con la misma dosis si se identifican y corrigen otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT. • Reanudar la administración con una dosis reducida si no se identifican otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.
	Taquicardia ventricular en entorchado (<i>torsades de pointes</i>); taquicardia ventricular polimórfica; signos o síntomas de arritmia grave	• Retirar permanentemente Rozlytrek.
Otras reacciones adversas de trascendencia clínica	Grado 3 o 4	• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que la reacción adversa se resuelva o hasta alcanzar un grado 1 o los valores iniciales. • Reanudar la administración con la misma dosis o una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.

		• Considerar la retirada permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. • Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.
* La intensidad se define conforme a los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (en inglés: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, National Cancer Institute) de los EE.UU. (NCI-CTCAE).		

Modificaciones de la dosis para interacciones farmacológicas específicas

Inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente

Pacientes adultos y pediátricos de ≥ 2 años

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A con Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos de ≥ 2 años. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Rozlytrek y el uso concomitante se debe limitar a 14 días o menos (véanse en la tabla 4 las modificaciones de las dosis recomendadas).

Tabla 4: Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de uso concomitante con inhibidores moderados o potentes del CYP3A en pacientes adultos y pediátricos de ≥ 2 años

Dosis inicial*	Inhibidor moderado del CYP3A	Inhibidor potente del CYP3A
200 mg	50 mg una vez al día	50 mg en días alternos
300 mg	100 mg una vez al día	50 mg una vez al día
400 mg	200 mg una vez al día	50 mg una vez al día
600 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día
* En pacientes pediátricos con una dosis inicial inferior a 200 mg, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A.		

Después de retirar los inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente, se puede reanudar el tratamiento con Rozlytrek en la dosis que se tomaba antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor potente o moderado del CYP3A. En el caso de los inhibidores del CYP3A4 con una semivida prolongada, puede ser necesario un periodo de reposo farmacológico. (V. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Pacientes pediátricos menores de 2 años

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en los pacientes pediátricos menores de 2 años. (V. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Inductores del CYP3A administrados concomitantemente

Se debe evitar la administración concomitante de inductores del CYP3A y de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos. (V. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

La posología en los pacientes se basa en la edad y en la superficie corporal (mg/m²), con una dosis diaria máxima de 600 mg.

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek en pacientes ≥65 años. (V. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave. Sin embargo, dado que la eliminación de entrectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal grave. (V. 2.5 *Uso en poblaciones especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática subyacente leve, moderada o grave, según un estudio realizado en sujetos con disfunción hepática (v. 2.5 *Uso en poblaciones especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Otras poblaciones especiales de pacientes

Etnias

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de diferentes etnias (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

Rozlytrek está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al entrectinib o a cualquiera de sus excipientes.

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los ensayos clínicos realizados con Rozlytrek (véase la tabla 5 del apartado 2.6.1 *Reacciones adversas*). Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatía y se resolvieron al administrarse tratamiento con diuréticos o al reducir la dosis o interrumpir la administración de Rozlytrek.

En los pacientes con síntomas o con factores de riesgo de ICC conocidos, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek. Los pacientes tratados con Rozlytrek deben someterse a una vigilancia estricta y los que presenten signos y síntomas de ICC, como disnea o edema, deben evaluarse y tratarse según proceda desde el punto de vista clínico.

Según sea la intensidad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 3 del apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Trastornos cognitivos

En ensayos clínicos con Rozlytrek, se han notificado casos de trastornos cognitivos, como confusión, cambios del estado mental, deterioro de la memoria y alucinaciones (véase la descripción de estos eventos en el apartado 2.6.1 *Reacciones adversas*). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de cambios cognitivos.

Según sea la intensidad del trastorno cognitivo, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 3 del apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de que aparezcan cambios cognitivos con el tratamiento con Rozlytrek. A los pacientes que presenten síntomas de trastornos cognitivos se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas. (V. 2.4.3 *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*).

Fracturas

Rozlytrek aumenta el riesgo de fracturas (véase la descripción de las reacciones adversas específicas). Se debe evaluar cuanto antes a los pacientes con signos o síntomas de fracturas (por ejemplo, dolor, alteraciones de la movilidad, deformidad). En pacientes adultos y los pediátricos, algunas fracturas se producen en caso de caída o de traumatismo en la zona afectada. No hay datos acerca de los efectos de Rozlytrek sobre la consolidación de fracturas conocidas y el riesgo de aparición de nuevas fracturas. En la mayoría de los pacientes pediátricos se mantuvo el tratamiento con Rozlytrek y se produjo la consolidación de la fractura.

Prolongación del intervalo QT

En pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos, se han observado casos de prolongación del intervalo QT (v. 2.6.1 *Reacciones adversas*).

Se debe evitar el uso de Rozlytrek en pacientes con síndrome del intervalo QT prolongado congénito y en los pacientes que tomen medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT. Se recomienda hacer una evaluación ECG al inicio y controlar periódicamente los ECG y los electrolitos.

Según sea la intensidad de la prolongación del intervalo QTc, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 3 del apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Toxicidad embriofetal

Dados los resultados de estudios en animales, Rozlytrek puede producir daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Cuando se administró a ratas preñadas, Rozlytrek produjo toxicidad materna y en el desarrollo con exposiciones que eran 2,3 veces superiores a la exposición en el ser humano (según el ABC) con la dosis recomendada. (V. 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*).

Se advertirá a las mujeres que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek. (V. 2.5.1 *Mujeres y hombres con capacidad de procrear*).

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No procede.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rozlytrek puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes que presenten reacciones adversas cognitivas, síncope, visión borrosa o mareo durante el tratamiento con Rozlytrek, se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas. (V. 2.4 *Advertencias y precauciones* y 2.6 *Reacciones adversas*).

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

V. 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad*.

Prueba de embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con Rozlytrek, las pacientes con capacidad de procrear deben hacerse una prueba de embarazo bajo supervisión médica.

Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

Dada la posibilidad de genotoxicidad, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de Rozlytrek (v. 3.3.2 *Genotoxicidad*).

2.5.2 Embarazo

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Rozlytrek (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). No hay datos disponibles sobre el uso de Rozlytrek en embarazadas. Dados los resultados de los estudios con entrectinib en animales (v. 3.3 *Datos preclínicos sobre seguridad*) y su mecanismo de acción, Rozlytrek puede causar daños fetales cuando se administra a embarazadas. Se advertirá a los pacientes que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Rozlytrek durante el parto.

2.5.3 Lactancia

No se sabe si el entrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos de Rozlytrek en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Puesto que no se conoce si existe posibilidad de daño para el lactante amamantado, se debe advertir a las madres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rozlytrek.

2.5.4 Uso en pediatría

Se han demostrado la seguridad y la eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos. Véanse los apartados 2.2 *Posología y forma de administración*, 2.4.1 *Advertencias y precauciones*, 2.6.1 *Reacciones adversas*, *Ensayos clínicos*, 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

En líneas generales, el perfil general de seguridad fue similar al observado en los adultos. Rozlytrek se ha asociado a una incidencia mayor de fracturas esqueléticas en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos. V. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* y 2.6.1 *Reacciones adversas*, *Ensayos clínicos*.

2.5.5 Uso en geriatría

No se han observado diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes ≥ 65 años. V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.5.6 Disfunción renal

Dados los resultados del análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave. V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales, Disfunción renal* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.5.7 Disfunción hepática

V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de Rozlytrek se basa en una población del análisis conjunto de la seguridad formada por 853 pacientes (762 adultos y 91 pediátricos) de 5 ensayos clínicos (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2, STARTRK-NG y TAPISTRY). La seguridad de Rozlytrek se evaluó en un análisis conjunto de estos 5 ensayos clínicos y se muestra en la tabla 5. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 8,6 meses.

La población del análisis conjunto de la seguridad incluye a 91 pacientes pediátricos. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 11,1 meses. De ellos, 21 tenían entre 28 días y <2 años, 55 tenían entre ≥ 2 y <12 años y 15 tenían entre ≥ 12 y <18 años.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 5 se presenta un resumen de las reacciones adversas (RA) registradas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek. Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: *system organ class* [SOC]). Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a <1/10), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a <1/100), rara ($\geq 1/10\,000$ a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tabla 5 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (población del análisis conjunto de la seguridad)

Categoría de órgano, aparato o sistema Reacción adversa	Rozlytrek N = 853		Categoría de frecuencia (Todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	
Infecciones e infestaciones			
Infección urinaria	15,7	2,7	Muy frecuente
Infecciones pulmonares ⁸	14,4	6,1*	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	33,4	9,7	Muy frecuente
Neutropenia ¹⁰	15,8	6,1	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Aumento de peso	34,1	10,6	Muy frecuente
Hiperuricemia	16,4	2,3	Muy frecuente
Apetito disminuido	13,0	0,7	Muy frecuente
Deshidratación	6,6	1,1	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	0,2	0,2*	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos ⁵	36,5	1,9	Muy frecuente
Disgeusia	35,8	0,2	Muy frecuente
Disestesia ³	24,9	0,4	Muy frecuente
Trastornos cognitivos ¹	23,3	3,6	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica ²	16,2	1,1	Muy frecuente
Cefalea	16,1	0,6	Muy frecuente
Ataxia ⁴	15,1	1,5	Muy frecuente
Trastornos del sueño ¹⁶	12,8	0,4	Muy frecuente
Trastornos del estado de ánimo ¹⁷	9,4	0,6	Frecuente
Síncope	5,0	3,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Visión borrosa ¹³	11,7	0,2	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			

Entrectinib (RO7102122)
CDS 8.0

Insuficiencia cardíaca congestiva ⁹	5,4	2,5*	Frecuente
Electrocardiograma con QT prolongado	3,6	0,9	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión ¹⁵	15,9	2,3	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea	23,8	4,9*	Muy frecuente
Tos	21,1	0,4	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	42,3	0,4	Muy frecuente
Diarrea	37,9	2,2	Muy frecuente
Náuseas	30,0	0,6	Muy frecuente
Vómitos	25,1	1,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,6	0,6	Muy frecuente
Disfagia	10,7	0,6	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares			
AST elevada	21,1	2,9	Muy frecuente
ALT elevada	20,2	3,2	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ¹²	13,4	1,2	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	21,0	0,7	Muy frecuente
Mialgia	19,7	0,8	Muy frecuente
Fracturas ¹¹	11,3	3,4	Muy frecuente
Debilidad muscular	10,4	1,3	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	31,5	1,2	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ¹⁴	45,0	5,0	Muy frecuente
Edema ⁶	37,3	1,4	Muy frecuente
Dolor ⁷	24,4	1,6	Muy frecuente
Pirexia	20,0	0,8	Muy frecuente
ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa. * Grados 3-5, incluidas las reacciones adversas mortales (incluidas 4 reacciones de neumonía, 3 reacciones de disnea, 1 reacción de insuficiencia cardíaca y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral). ¹ Incluye los siguientes términos preferentes: trastorno cognitivo, estado confusional, deterioro de la memoria, trastorno de la atención, amnesia, cambios del estado mental, alucinación, delirio, desorientación, obnubilación, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, «alucinación visual», «alucinación auditiva», deterioro mental y trastorno mental. ² Incluye los siguientes términos preferentes: neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitiva periférica ³ Incluye los siguientes términos preferentes: parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia.			

- ⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: ataxia, trastorno del equilibrio, alteraciones de la marcha
- ⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: mareo, vértigo, mareo postural
- ⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.
- ⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculo esquelético, dolor musculo esquelético, dolor en una extremidad.
- ⁸ Incluye los siguientes términos preferentes: bronquitis, infección respiratoria de vías bajas, infección pulmonar, neumonía, infección respiratoria, infección respiratoria de vías altas.
- ⁹ Incluye los siguientes términos preferentes: insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, fracción de eyección disminuida, edema pulmonar.
- ¹⁰ Incluye los siguientes términos preferentes: neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.
- ¹¹ Incluye los siguientes términos preferentes: fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por avulsión, bursitis, lesión de cartílago, fractura de clavícula, fractura por compresión, fractura de cuello femoral, 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 de vértebra lumbar, fractura osteoporótica, fractura patológica, fractura de pelvis, fractura de costilla, fractura por compresión medular, fractura vertebral, espondilolistesis, fractura de esternón, fractura por sobrecarga, rotura sinovial, fractura vertebral torácica, fractura de tibia, fractura de cúbito, fractura de muñeca
- ¹² Incluye los siguientes términos preferentes: erupción, erupción maculo papulosa, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papulosa.
- ¹³ Incluye los siguientes términos preferentes: diplopía, visión borrosa, alteración visual.
- ¹⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: fatiga, astenia.
- ¹⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: hipotensión, hipotensión ortostática.
- ¹⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: hipersomnia, insomnio, trastorno del sueño, somnolencia.
- ¹⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios del estado de ánimo, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos cognitivos

Se han notificado diversos síntomas cognitivos en ensayos clínicos (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*). Corresponden a eventos notificados como se indica a continuación: trastornos cognitivos (6,4%), estado confusional (6,2%), deterioro de la memoria (4,9%), trastorno de la atención (4,1%), amnesia (2,3%), cambios en el estado mental (0,9%), alucinación (0,8%), delirio (0,8%), desorientación (0,5%), obnubilación (0,4%), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (0,2%), alucinación visual (0,2%), alucinación auditiva (0,1%), deterioro mental (0,1%) y trastorno mental (0,1%). Se notificaron eventos de grado 3 en el 3,6% de los pacientes. La frecuencia de estos eventos fue mayor en los pacientes adultos que presentaban metástasis encefálicas al inicio del estudio (30,0%) que en los pacientes sin metástasis encefálicas (22,6%). En la población pediátrica, se notificaron alteraciones de la atención de grado 1 en el 2,2% (2/91) de los pacientes y alteraciones de la atención de grado 2 en el 2,2% (2/91) de los pacientes.

Fracturas

Presentaron fracturas el 9,1% (69/762) de los pacientes adultos y el 29,7% (27/91) de los pacientes pediátricos. En general, la evaluación de la implicación del tumor en el lugar de la fractura fue inadecuada; sin embargo, en algunos pacientes adultos se notificaron

Entrectinib (RO7102122)

CDS 8.0

alteraciones radiológicas posiblemente indicativas de la implicación del tumor. Tanto en los pacientes adultos como en los pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera u otras fracturas de la extremidad inferior (por ejemplo, del fémur o de la diáfisis tibial) y algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída u otro traumatismo.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 8,1 meses (intervalo: 0,26-45,3 meses) en los adultos. Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 26,1% (18/69) de los pacientes adultos que presentaron fracturas. Dos pacientes adultos suspendieron el tratamiento con Rozlytrek por fracturas. La dosis de Rozlytrek se redujo en 2 pacientes adultos a causa de fracturas.

Se notificaron un total de 52 eventos de fractura en 27 pacientes pediátricos, y 14 pacientes presentaron más de un evento de fractura. En los pacientes pediátricos, las fracturas se produjeron principalmente en los menores de 12 años. Las fracturas se resolvieron en el 85,2 % (23/27) de los pacientes pediátricos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 4,3 meses (intervalo: 2,0-28,7 meses) en los pacientes pediátricos. Se interrumpió la administración de Rozlytrek en el 18,5% (5/27) de los pacientes pediátricos que presentaron fracturas. En 6 pacientes pediátricos se suspendió el tratamiento con Rozlytrek debido a las fracturas. La dosis de Rozlytrek se redujo en un paciente pediátrico. Doce pacientes presentaron fracturas de grado 2 y 10 pacientes presentaron fracturas de grado 3. Siete de las fracturas de grado 3 fueron graves.

Ataxia

Se notificaron casos de ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio y alteraciones de la marcha) en el 15,1% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la ataxia fue de 0,46 meses (intervalo: 0,03-65,48 meses) y la mediana de la duración fue de 0,72 meses (intervalo: 0,03-11,99 meses). La mayoría de los pacientes (55,8%) se recuperaron de la ataxia. En los pacientes ancianos se observaron eventos adversos relacionados con la ataxia con más frecuencia (24,2%) que en los pacientes menores de 65 años (11,8%).

Síncope

Se notificaron eventos de síncope en el 5,04% de los pacientes. En algunos pacientes, se han registrado casos de síncope con hipotensión, deshidratación o prolongación del intervalo QT concomitantes y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concomitantes.

Prolongación del intervalo QTc

De los 853 pacientes que recibieron entrectinib en ensayos clínicos, 47 (7,2%) pacientes que contaban con al menos una evaluación ECG posterior al inicio presentaron una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms tras iniciar el tratamiento con entrectinib y 27 (4,1%) pacientes tenían un intervalo QTcF $\geq$ 500 ms.

Neuropatía sensitiva periférica

Entrectinib (RO7102122) CDS 8.0

La neuropatía sensitiva periférica se registró en el 16,2% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 0,71 meses (intervalo: 0,03-81,97 meses) y la mediana de la duración fue de 0,92 meses (intervalo: 0,07-41 meses). El 48,6% de los pacientes se recuperaron de la neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Los trastornos oculares notificados en ensayos clínicos incluyeron eventos de visión borrosa (9,0%), alteración visual (1,9%) y diplopía (1,8%). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos oculares fue de 1,89 meses (intervalo: 0,03-49,61 meses). La mediana de la duración de los trastornos oculares fue de 1,18 meses (intervalo: 0,03-14,98 meses). El 54% de los pacientes se recuperaron de los eventos de trastornos oculares.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Rozlytrek en los 5 ensayos clínicos.

Tabla 6: Variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento con Rozlytrek en alteraciones analíticas clave (población del análisis conjunto de la seguridad)

Alteración analítica ¹	Rozlytrek Grado NCI-CTCAE N = 853 ²	
	Variación respecto al inicio Todos los grados (%)	Variación desde el valor inicial hasta un grado 3 o 4 (%) ³
Análisis bioquímico		
Creatinina en sangre elevada	78,8	8,5
Hiperuricemia	57,2	19,9
AST elevada	51,0	2,5
ALT elevada	47,5	2,4
Análisis hematológico		
Cifra de neutrófilos disminuida	34,2	8,3
Hemoglobina disminuida	64,8	11,9
ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa. ¹ Se basa en el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos un valor obtenido durante el tratamiento. ² Creatinina en sangre: N = 815; AST: N = 824; ALT: N = 825; hiperuricemia: N = 675; neutrófilos: N = 769; hemoglobina: N = 792. ³ Pacientes que presentaron variaciones desde valores iniciales de grado 0-2 hasta valores después del inicio de grado 3 o grado 4 en algún momento.		

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

En líneas generales, el perfil general de seguridad observado fue similar en los pacientes pediátricos y los adultos. Rozlytrek se ha asociado a una incidencia mayor de fracturas esqueléticas en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos. Las reacciones adversas y las alteraciones analíticas de una intensidad de grado 3 o 4 que se produjeron con más frecuencia (incidencia al menos un 5% mayor) en los pacientes pediátricos ($n = 91$) que en los pacientes adultos ($n = 762$) fueron: neutropenia (19,8% frente al 4,5%), aumento de peso (18,7% frente al 9,6%), fracturas óseas (11% frente al 2,5%) e infección pulmonar (11% frente al 5,5%). No se observaron eventos de grado 5 en los 91 pacientes de la población pediátrica del análisis de la seguridad. 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 (11%) y anemia (8,8%).

2.6.2 Experiencia poscomercialización

No procede.

2.7 SOBREDOSIS

No se han producido casos de sobredosis en ensayos clínicos con Rozlytrek. Se someterá a vigilancia estricta a los pacientes que sufran una sobredosis y se instaurará tratamiento de apoyo. No existen antídotos conocidos de Rozlytrek.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos de entrectinib sobre otros fármacos

Sustratos del CYP

Considerando los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, el entrectinib muestra capacidad de inhibición del CYP3A.

Los resultados de estudios *in vitro* indican que ni el entrectinib ni su principal metabolito activo (M5) inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 con concentraciones de interés clínico.

Los resultados de estudios *in vitro* indican que el entrectinib es un inductor débil del CYP3A y del CYP2C8/9.

En un estudio clínico en adultos sanos, la administración concomitante de múltiples dosis de entrectinib y midazolam, un prototipo de sustrato del CYP3A, aumentó la exposición sistémica al midazolam en un 50% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibitor

Entrectinib (RO7102122)

CDS 8.0

débil de entrectinib sobre el metabolismo del midazolam (el cociente de medias geométricas [CMG] del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) con/sin entrectinib fue del 150% [129%; 173%]).

Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos del CYP3A.

Sustratos de la P-gp

Datos obtenidos *in vitro* indican que el entrectinib tiene capacidad inhibidora de la P-gp.

En un estudio clínico en adultos sanos, la administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con digoxina, un prototipo de sustrato de la P-gp, aumentó la $C_{máx}$ de la digoxina aproximadamente en un 28% y la exposición global en aproximadamente un 18% (el CMG con/sin entrectinib de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 128% [98,2%; 167%] y del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 118% [106%; 132%]). El aclaramiento renal de la digoxina fue similar cuando se administró sola y cuando se administró junto con entrectinib, lo que indica que el entrectinib tiene un efecto mínimo sobre el aclaramiento renal de la digoxina.

Estos resultados indican que el entrectinib es un inhibidor débil de la P-gp y que no existe ninguna interacción de interés clínico entre la digoxina, como sustrato de la P-gp, y el entrectinib. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la P-gp.

Sustratos de la BCRP

Al igual que con la P-gp, en estudios *in vitro* se observó una inhibición leve de la BCRP. Dado que no se observó ninguna interacción de interés clínico con la digoxina, un sustrato de la P-gp, no se prevé que haya interacciones con la BCRP. No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la BCRP.

Sustratos de otros transportadores

Datos obtenidos *in vitro* indican que el entrectinib tiene capacidad inhibidora débil del polipéptido transportador de aniones orgánicos (en inglés: *organic anion-transporting polypeptide* [OATP]) 1B1 y de la proteína 1 de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (en inglés: *multidrug and toxin extrusion 1 protein* [MATE1]).

Anticonceptivos orales

Una simulación farmacocinética con base fisiológica de los efectos de la administración concomitante de múltiples dosis orales de entrectinib junto con etinilestradiol, un anticonceptivo oral, predijo la ausencia de interacciones farmacológicas. El CMG con/sin entrectinib del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%).

Por tanto, Rozlytrek puede administrarse concomitantemente con anticonceptivos orales.

Efectos de otros fármacos sobre el entrectinib

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

Entrectinib (RO7102122)

CDS 8.0

Inductores del CYP3A

En adultos sanos, la administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina, un inductor potente del CYP3A, junto con una dosis oral única de entrectinib redujo la exposición sistémica al entrectinib en un 77%. El CMG con/sin rifampicina del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 23,3% (18,4%; 29,5%) y de la $C_{m\acute{a}x}$ (IC90%) fue del 44,4% (35,3%; 55,9%).

Se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con inductores del CYP3A (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Inhibidores del CYP3A

En adultos sanos, la administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con múltiples dosis orales de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición sistémica al entrectinib en un 500%. El CMG con/sin itraconazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 604% (454%; 804%) y de la $C_{m\acute{a}x}$ (IC90%) fue del 173% (137%; 218%). Según el modelo farmacocinético de base fisiológica (FCBF), se espera una magnitud similar del efecto en niños de tan solo 2 años de edad.

La administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A (incluidos, entre otros, los antimicóticos y los antirretrovirales) con Rozlytrek debe evitarse o limitarse a 14 días. Si no puede evitarse el uso concomitante, es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek tal como se describe en el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La hidrosolubilidad de entrectinib *in vitro* depende del pH. En un estudio clínico, la administración de entrectinib con lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) dio lugar a una disminución del 25% en la exposición sistémica al entrectinib, que carece de interés clínico. El CMG con/sin lansoprazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 74,5% (64,7%; 85,9%) y de la $C_{m\acute{a}x}$ (IC90%) fue del 76,5% (67,6%; 86,6%).

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Rozlytrek se administre junto con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H_2 o antiácidos).

Efecto de transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del entrectinib

Considerando el cociente de concentración en el encéfalo respecto al plasma ($\geq 0,6$) *in vivo* en el estado de equilibrio en la rata y el perro, así como la ausencia de sensibilidad a un inhibidor de la P-gp *in vitro* en un ensayo en células que expresaban la P-gp, se considera que el entrectinib es un mal sustrato de la P-gp. M5 es un sustrato de la P-gp.

Entrectinib no es sustrato de la BCRP, pero M5 sí lo es. Ni el entrectinib ni M5 son sustratos de OATP1B1 o de OATP1B3.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

Entrectinib es un potente inhibidor de los receptores tirosina-cinasa TRKA, TRKB y TRKC (codificados por los genes del receptor tirosina-cinasa neurotrófico [*NTRK*] *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, respectivamente), la proteína tirosina-cinasa ROS (ROS1; codificada por el protooncogén *ROS1*) y la cinasa del linfoma anaplásico (en inglés: *anaplastic lymphoma kinase* [ALK]; codificada por el gen *ALK*). *In vitro*, la potencia y la actividad del principal metabolito activo de entrectinib, M5, fueron similares.

Las proteínas de fusión que incluyen dominios cinasa TRK, ROS1 o ALK tienen potencial oncogénico a través de la hiperactivación de vías de transducción de señales posteriores, dando lugar a una proliferación celular incontrolada. Entrectinib inhibe intensamente las cinasas TRK, ROS1 y ALK, provocando la inhibición de las vías de transducción de señales posteriores y de la proliferación celular, así como la inducción de la apoptosis de las células tumorales. Entrectinib muestra una potente actividad inhibidora de líneas de células cancerosas portadoras de genes de fusión *NTRK*, *ROS1* o *ALK*, independientemente del tipo de tumor. Entrectinib tiene una potente actividad antitumoral en modelos de tumores desencadenados por la fusión del gen *NTRK* o del gen *ROS1*, dando lugar a remisiones tumorales en diversos tipos de tumores, como los sarcomas, el carcinoma de cabeza y cuello, el carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), el cáncer colorrectal (CCR), la leucemia mielógena aguda (LMA) y los gliomas.

Entrectinib es una molécula que penetra en el sistema nervioso central (SNC) y que presentó índices de concentración en el encéfalo respecto al plasma de 0,4-2,2 en varias especies animales (ratón, rata y perro). Ha mostrado una potente actividad antitumoral en tres modelos de tumores intracraneales desencadenados por TRKA y un modelo de tumor intracraneal desencadenado por ALK. Estos datos son congruentes con la posología de entrectinib, que da lugar a una exposición encefálica suficiente para lograr las actividades farmacológicas deseadas en el estado de equilibrio y con las exposiciones sistémicas de interés clínico.

3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia

Tumores sólidos con fusión de *NTRK*

Eficacia en pacientes adultos

La eficacia de Rozlytrek en el tratamiento de tumores sólidos con fusión de *NTRK* en pacientes adultos se evaluó combinando los resultados de 3 ensayos clínicos sin enmascaramiento y de un solo grupo (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2) y un ensayo clínico sin enmascaramiento de varias cohortes (TAPISTRY).

El estudio ALKA fue un estudio de fase I sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes ≥18 años con tumores sólidos con alteraciones moleculares de *NTRK1/2/3*, ROS1 o ALK para determinar la dosis máxima tolerada. El estudio STARTRK-1 fue un estudio de fase I multicéntrico, sin enmascaramiento, de un solo

Entrectinib (RO7102122) CDS 8.0

grupo, realizado en pacientes ≥ 18 años con tumores sólidos con alteraciones moleculares de *NTRK1/2/3*, *ROS1* o *ALK*. El estudio contaba con una parte de aumento escalonado de la dosis y una parte de ampliación de la administración de la dosis. En la parte de ampliación de la administración de la dosis, los pacientes recibieron 600 mg al día en ciclos de 4 semanas repetidos, y el objetivo principal era evaluar la dosis recomendada para la fase II. El estudio STARTRK-2 fue un estudio en canasta de fase II, multicéntrico, internacional, de un solo grupo, realizado en pacientes con tumores sólidos con reordenamiento de los genes *NTRK1/2/3*, *ROS1* o *ALK*. Los pacientes recibieron 600 mg de Rozlytrek una vez al día en ciclos de 4 semanas. El estudio TAPISTRY es un estudio multicéntrico de fase II, sin enmascaramiento, realizado en pacientes adultos y pediátricos para evaluar la seguridad y la eficacia de inmunoterapia o tratamientos dirigidos en pacientes con tumores sólidos irresecables, localmente avanzados o metastásicos, con alteraciones genómicas oncógenas específicas, como tumores con fusión de *NTRK* o *ROS1*. Los pacientes recibieron dosis de 20-600 mg una vez al día en ciclos de 4 semanas.

Los criterios principales de valoración de la eficacia en los análisis conjuntos fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR), según evaluación independiente central con enmascaramiento (EICCE) conforme a la versión 1.1 de los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (en inglés: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* [RECIST]). Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la tasa de beneficio clínico (TBC), la supervivencia sin progresión (SVSP), el tiempo transcurrido hasta la progresión en el SNC, la supervivencia global (SVG) y en los pacientes que al principio del estudio presentaban metástasis encefálicas, la TRO intracraneal (IC), la DR-IC y la SVSP-IC (también según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST).

La población de los análisis de la eficacia estaba formada por 242 pacientes adultos con tumores sólidos con presencia confirmada de fusión de *NTRK* que fueron tratados con Rozlytrek, no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor de tirosina-cinasas, al inicio del estudio tenían un cáncer mensurable según la valoración del investigador y se habían sometido a ≥ 12 meses de seguimiento. Antes de la inclusión en el estudio, se determinó la presencia de la fusión de *NTRK* mediante un análisis de ácidos nucleicos validado que se llevó a cabo en un laboratorio certificado por el programa Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) o con una acreditación equivalente.

Las características iniciales demográficas y de la enfermedad de la población evaluable en cuanto a la eficacia fueron las siguientes: el 47,5% de los pacientes eran varones; la mediana de la edad era de 58 años (intervalo: 19-92 años); el 49,4% eran blancos; 36,5%, asiáticos; 3,3%, hispanos o latinos, y 61,9% nunca habían fumado. Al inicio del estudio, el estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue de 0 (42,1%), 1 (50%) o 2 (7,9%). La mayoría de los pacientes (95,5%) presentaban un cáncer metastásico (las localizaciones más frecuentes fueron los pulmones [62,8%], los ganglios linfáticos [49,2%], el hígado (33,1%), los huesos (31%) y el encéfalo [16,5%]); el 4,5% de los pacientes tenían un cáncer localmente avanzado, y el 37,2% de los pacientes no habían recibido previamente tratamiento sistémico. La mediana de la duración del seguimiento fue de 35,1 meses.

Entrectinib (RO7102122)
CDS 8.0

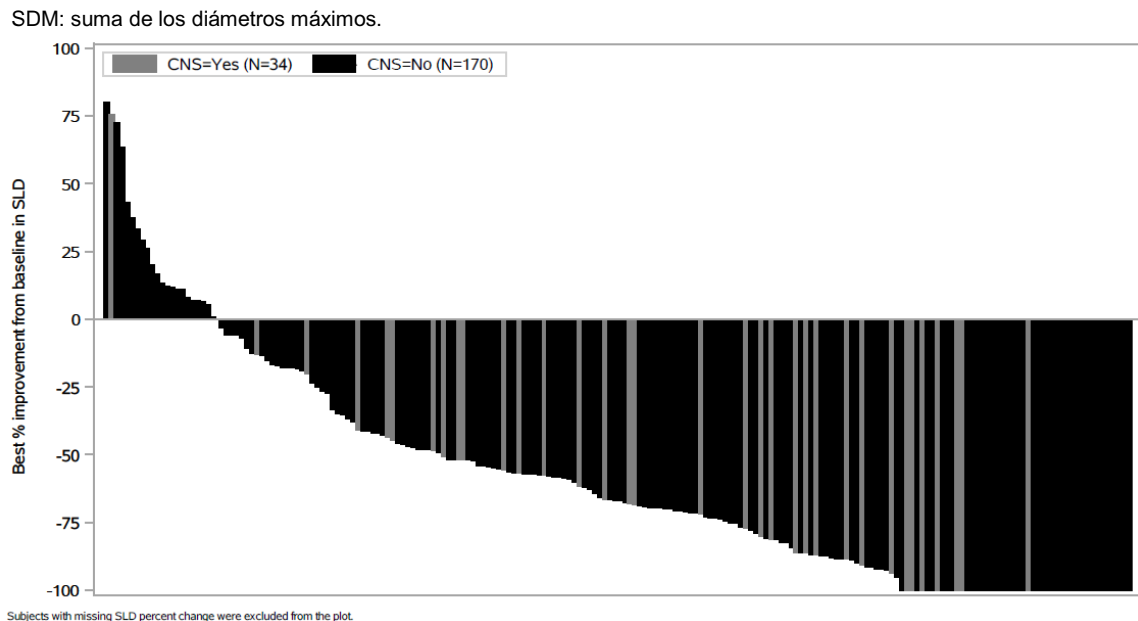
Los resultados relativos a la eficacia en los pacientes con tumores sólidos con fusión de *NTRK* se presentan resumidos en la tabla 7.

Tabla 7: Eficacia global según EICCE en adultos con tumores sólidos con fusión de *NTRK*

Criterios de valoración de la eficacia	Rozlytrek N = 242
<i>Criterios principales de valoración</i> (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	
TRO N.º de pacientes con respuesta TRO, % (IC95%***) Respuesta completa, n (%) Respuesta parcial, n (%)	152/242 62,8% (56,4, 68,9) 41 (16,9%) 111 (45,9%)
Duración de la respuesta* N.º (%) de pacientes con eventos Mediana, meses (IC95%) Respuesta persistente durante 6 meses, % (IC95%) Respuesta persistente durante 9 meses, % (IC95%) Respuesta persistente durante 12 meses, % (IC95%)	86/152 (56,6%) 22 (16,6, 30,4) 85 (80, 91) 78 (71, 84) 69 (62, 77)
<i>Criterios secundarios de valoración</i> (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	
TBC** Número de pacientes con beneficio clínico TBC, % (IC95%***)	169/242 69,8% (63,6, 75,6)
SVSP* N.º (%) de pacientes con eventos Mediana, meses (IC95%)	155/242 (64,0%) 15,6 (12,0, 20,4)
Tiempo transcurrido hasta la progresión en el SNC	
N.º (%) de pacientes con eventos	116/242 (47,9%)
Mediana, meses (IC95%)	28,6 (23,4, 37,1)
Supervivencia global	
N.º (%) de pacientes con eventos	108/242 (44,6%)
Mediana, meses (IC95%)	38,2 (31,6, 56,5)
CE: cáncer estable; n. e.: no estimable; RC: respuesta completa.	
* La mediana y las tasas sin eventos se basan en estimaciones de Kaplan-Meier.	
**Tasa de beneficio clínico: proporción de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial, cáncer estable o sin RC ni PdC durante 6 meses.	
***Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson.	

Tal como se muestra en la figura 1, la mayoría de los pacientes adultos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* presentaron una reducción del tamaño tumoral según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST.

Figura 1: Mejor variación porcentual en la suma de los diámetros máximos de las lesiones diana respecto al inicio (según EICCE) en adultos con tumores sólidos con fusión de *NTRK*, con sombreado en función de la presencia o ausencia de metástasis en el SNC al inicio



De arriba abajo: CNS = Yes: SNC = Sí; CNS = No: SNC = No; Best % improvement from baseline in SLD = Mayor mejoría porcentual respecto al inicio en la SDM; Subjects with missing SLD percent change were excluded from the plot = Se excluyó del gráfico a los sujetos sin valores de la variación porcentual de la SDM.

De los 242 pacientes adultos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* de la población del análisis de la eficacia, el investigador identificó a 41 pacientes que tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio. En la tabla 8 se presentan los resultados relativos a la eficacia según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST en este subgrupo de pacientes con metástasis en el SNC al inicio.

Tabla 8: Eficacia en adultos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* y con metástasis en el SNC al inicio

Criterio secundario de valoración (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	Metástasis en el SNC al inicio (evaluación del investigador)	
	Sí N = 41	No N = 201
TRO		
N.º de pacientes con respuesta	27	125
TRO, % (IC95%*)	65,9% (49,41, 79,92)	62,2% (55,10, 68,92)
Respuesta completa, n (%)	4 (9,8)	37 (18,4%)
Respuesta parcial, n (%)	23 (56,1%)	88 (43,8%)

Entrectinib (RO7102122)
CDS 8.0

DR		
Número de pacientes con eventos	22 (81,5%)	64 (51,2%)
Mediana, meses (IC95%)	16,6 (12,9, 29,4)	27,1 (16,7, 47,8)
SVSP		
Número de pacientes con eventos	33 (80,5)	122 (60,7%)
Mediana, meses (IC95%)	13,8 (6,5, 28,3)	15,7 (13,7, 20,8)
RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.		
*Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson.		

En la tabla 9 se presentan la TRO y la duración de la respuesta por tipo de tumor en todos los pacientes adultos evaluables en cuanto a la eficacia con tumores sólidos con fusión de *NTRK*.

Tabla 9: Eficacia por tipo de tumor en adultos con tumores sólidos con fusión de *NTRK*

Tipo de tumor	Pacientes (N = 242)	TRO		DR
		n (%)	IC95%	Intervalo (meses)
Todos	242	152 (62,8)	(56,4, 68,9)	3 a 74*
Sarcoma	46	29 (63,0)	(47,6, 76,8)	2,8, 68,6*
Carcinoma pulmonar no microcítico	60	38 (63,3)	(49,9, 75,4)	3,1, 71,6
Salival (CSAM)	38	32 (84,2)	(68,8, 94)	2,8, 73,5*
Cáncer de mama (secretor)	12	104 (83,3)	(51,6, 97,9)	5,5, 69,9*
Cáncer de mama (no secretor)	2	n. e., RP	n. p.	4,2
Cáncer de mama (s. e.)	2	n. e., n. e.	n. p.	n. p.
Cáncer de mama (ductal)	1	PdC	n. p.	n. p.
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*
Cánceres neuroendocrinos	8	5 (62,5)	(24,5, 91,5)	7,4, 31,1
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
Cáncer primario desconocido	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Cáncer de ovario	1	Sin RC/PdC	n. p.	n. p.
Carcinoma endometrial	1	RP	n. p.	38,2
Colangiocarcinoma	1	RP	n. p.	9,3
Cáncer gastrointestinal (otros)	1	RC	n. p.	30,4
Cáncer gastrointestinal (no CCR)	1	PdC	n. p.	n. p.
Neuroblastoma	1	n. e.	n. p.	n. p.
Cáncer de próstata	1	PdC	n. p.	n. p.
Cáncer de pene	1	PdC	n. p.	n. p.
Cáncer suprarrenal	1	PdC	n. p.	n. p.

* Sometido a censura estadística.
CSAM: carcinoma secretor análogo al mamario; DR: duración de la respuesta; PdC: progresión del cáncer; n. e.: no estimable; n. p.: no procede debido al bajo número o a la ausencia de respuesta; s. e.: sin especificar; CCR: cáncer colorrectal; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TRO: tasa de respuesta global.

Respuesta intracraneal

De los 242 pacientes adultos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* de la población del análisis de la eficacia, 36 pacientes tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio

Entrectinib (RO7102122) CDS 8.0

según EICCE, incluidos 20 pacientes con lesiones mensurables en el SNC. En la tabla 10 se presenta un resumen de la TRO, la DR y la SVSP intracraneales, según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST, en este subgrupo de pacientes con lesiones mensurables en el SNC al inicio.

Tabla 10: Eficacia intracraneal en adultos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* y con metástasis en el SNC al inicio, según EICCE

Criterio secundario de valoración (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	Metástasis en el SNC al inicio (según EICCE)	
	Cáncer mensurable N = 20	Todos los pacientes N = 36
TRO-IC		
Pacientes con respuesta TRO-IC (IC95%*)	14 70,0% (45,7, 88,1)	19 52,8% (35,5, 69,6)
Respuesta completa, <i>n</i> (%)	7 (35 %)	12 (33,3 %)
Respuesta parcial, <i>n</i> (%)	7 (35 %)	7 (19,4 %)
DR-IC		
Número de pacientes con eventos (%)	11 (78,6 %)	14 (73,7 %)
Mediana, meses (IC95%)	19,7 (7,4, 26,6)	17,2 (7,4, 26,6)
SVSP-IC		
Número de pacientes con eventos (%)	14 (70 %)	27 (75,0 %)
Mediana, meses (IC95%)	17,9 (6,4, 26,7)	12,3 (7, 20)
TRO intracraneal (TRO-IC) calculada usando la versión 1.1 de los criterios RECIST aplicada solo a las lesiones en el SNC.		
*Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson.		

Tumores primarios en el SNC

En los tres ensayos realizados, un total de 16 pacientes adultos con tumores primarios del SNC recibieron tratamiento con Rozlytrek. Estos pacientes fueron objeto de seguimiento durante al menos 12 meses. La evaluación de la TROic, la DR y la SVSP se realizó mediante EICCE utilizando los Criterios de evaluación de la respuesta en neurooncología (RANO). Dos de los 16 pacientes alcanzaron una respuesta objetiva según los criterios RANO. Un paciente con glioma mostró una respuesta parcial y presentó una DR de 2,8 meses y una SVSP de 6,3 meses. El segundo paciente con glioblastoma también tuvo una respuesta parcial y una DR de 9,2 meses y una SVSP de 10,8 meses.

Resultados percibidos por los pacientes

En el estudio STARTRK-2 se evaluaron los resultados percibidos los pacientes (RPP) de los efectos del tratamiento en los síntomas, el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), según el módulo del cáncer pulmonar (QLQ-LC13) y el módulo del cáncer colorrectal (QLQ-CR29) de la EORTC. Tanto en el estudio STARTRK-2 como en el estudio TAPISTRY se evaluaron los RPP del efecto del tratamiento sobre los síntomas, el funcionamiento y la CVRS basándose en el cuestionario fundamental de calidad de vida de la EORTC (QLQ-C30).

La mayoría de los pacientes evaluables en cuanto a la seguridad indicaron que los síntomas frecuentemente asociados al tratamiento con Rozlytrek (falta de apetito, náuseas, diarrea y vómitos), de haberlos, fueron de baja intensidad. Los pacientes con CPNM con fusión de *NTRK* evaluables en cuanto a la eficacia ($n = 53$) notificaron síntomas pulmonares de leves a moderados al inicio, con una mejoría clínicamente importante en la tos y el dolor en el brazo o el hombro mientras recibían Rozlytrek. Los pacientes con CCRm ($n = 14$) refirieron una carga de baja a moderada de síntomas de CCR al inicio, y una mejoría en el dolor abdominal y el mantenimiento de las puntuaciones iniciales para otros síntomas con el tiempo. Se notificó al inicio una puntuación del funcionamiento y la CVRS entre moderada y alta en los pacientes con tumores sólidos con fusión de *NTRK*, que se mantuvo mientras recibían Rozlytrek, según el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC.

Eficacia en pacientes pediátricos

La eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* se evaluó combinando los resultados de 2 ensayos clínicos (STARTRK-NG y TAPISTRY).

El estudio STARTRK-NG (ST-NG) es un estudio de fase I/II de ampliación, multicéntrico, sin enmascaramiento y de aumento escalonado de la dosis, con un solo grupo, realizado en pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes o resistentes al tratamiento, incluidos tumores primarios del SNC, con o sin alteraciones moleculares de *NTRK*, *ROS1* o *ALK*. El estudio contaba con una parte de aumento escalonado de la dosis y una parte de ampliación de la administración de la dosis. En la parte de ampliación de la administración de la dosis, los pacientes recibieron dosis de 20-600 mg una vez al día en ciclos repetidos de 4 semanas. Véase el apartado 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*, Tumores sólidos con fusión de *NTRK*, Eficacia en pacientes adultos para consultar los detalles del estudio TAPISTRY.

El intervalo del seguimiento de la supervivencia fue de 1 mes a 66,0 meses.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la TRO evaluada mediante EICCE según la versión 1.1 de los criterios RECIST en el caso de los tumores extracraneales y según los criterios RANO en el caso de los tumores primarios del SNC. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la DR según la EICCE, el tiempo transcurrido hasta la primera respuesta objetiva (RC o RP), la TBC, la SVSP y la SVG.

La población combinada del análisis de la eficacia incluyó a 44 pacientes pediátricos (menores de 18 años) con tumores sólidos con fusión de *NTRK* confirmada tratados con al menos una dosis de Rozlytrek, no tratados previamente con un inhibidor de TRK, que presentaban un cáncer mensurable o evaluable al inicio del estudio y sometidos a ≥ 6 meses de seguimiento. Antes de la inclusión en el estudio, se determinó la presencia de fusión de *NTRK* mediante una prueba validada basada en análisis de ácidos nucleicos, que se llevó a cabo en un laboratorio certificado por el CLIA o con una acreditación equivalente.

Entrectinib (RO7102122)
CDS 8.0

Las características demográficas y nosológicas iniciales de los 44 pacientes pediátricos fueron las siguientes: el 45,5% de los pacientes eran varones; la mediana de la edad era de 4 años (intervalo: de 2 meses a 15 años); el 52,3% eran blancos, 34,1% asiáticos, 9,1% hispanos o latinos; y la mediana de la superficie corporal fue de 0,73 m² (intervalo: 0,2 1,9 m²). Al inicio del estudio, el 23,8% de los pacientes tenían metástasis, el 76,2% presentaban un cáncer localmente avanzado y el 43,2% de los pacientes no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo. La mayoría de los pacientes habían recibido anteriormente tratamiento contra el cáncer, incluido el tratamiento quirúrgico ($n = 24$), la radioterapia ($n = 8$) o el tratamiento sistémico ($n = 25$). Las localizaciones del cáncer metastásico fueron: otras (4 pacientes), el encéfalo (3 pacientes) y el pulmón (3 pacientes). El 45,5% de los pacientes tenían tumores primarios del SNC. La mediana global de la duración del seguimiento fue de 24,2 meses.

Los resultados relativos a la eficacia obtenidos en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* se resumen en la tabla 11.

Tabla 11: Eficacia global en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* evaluada mediante EICCE

Criterios de valoración de la eficacia	Rozlytrek ($N = 44$)
<i>Criterios principales de valoración**</i>	
TRO N.º de pacientes con respuesta TRO,% (IC95%****) Respuesta completa, n (%) Respuesta parcial, n (%)	32/44 72,7% (57,21, 85,04) 20 (45,5%) 12 (27,3%)
<i>Criterios secundarios de valoración**</i>	
DR* N.º (%) de pacientes con eventos Mediana, meses (IC95%) Respuesta persistente durante 6 meses,% (IC95%) Respuesta persistente durante 9 meses,% (IC95%) Respuesta persistente durante 12 meses,% (IC95%)	6/32 (18,8%) n. e. (25,4, n. e.) 97 (90, 100) 97 (90, 100) 84 (70, 99)
Tiempo transcurrido hasta la primera respuesta objetiva Mediana, meses [intervalo]	1,86 [1,1, 5,5]
TBC*** Número de pacientes con beneficio clínico TBC,% (IC95%****)	38/44 86,4% (72,65, 94,83)
SVSP* N.º (%) de pacientes con eventos Mediana, meses (IC95%)	11/44 (25,0%) n. e. (27,2, n. e.)

Entrectinib (RO7102122)
CDS 8.0

Supervivencia global*	
N.º (%) de pacientes con eventos	7/44 (15,9 %)
Mediana, meses (IC95%)	n. e. (35,7; n. e.)
RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; n. e.: no estimable. * La mediana y las tasas sin eventos se basan en estimaciones de Kaplan-Meier. ** Incluye a pacientes con cáncer mensurable o evaluable. Análisis mediante EICCE según la versión 1.1 de los criterios RECIST en el caso de los tumores sólidos (24 pacientes) y según los criterios RANO en el caso de los tumores primarios del SNC (20 pacientes). ***Tasa de beneficio clínico: proporción de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial, cáncer estable o sin RC ni PdC durante 6 meses. ****Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson.	

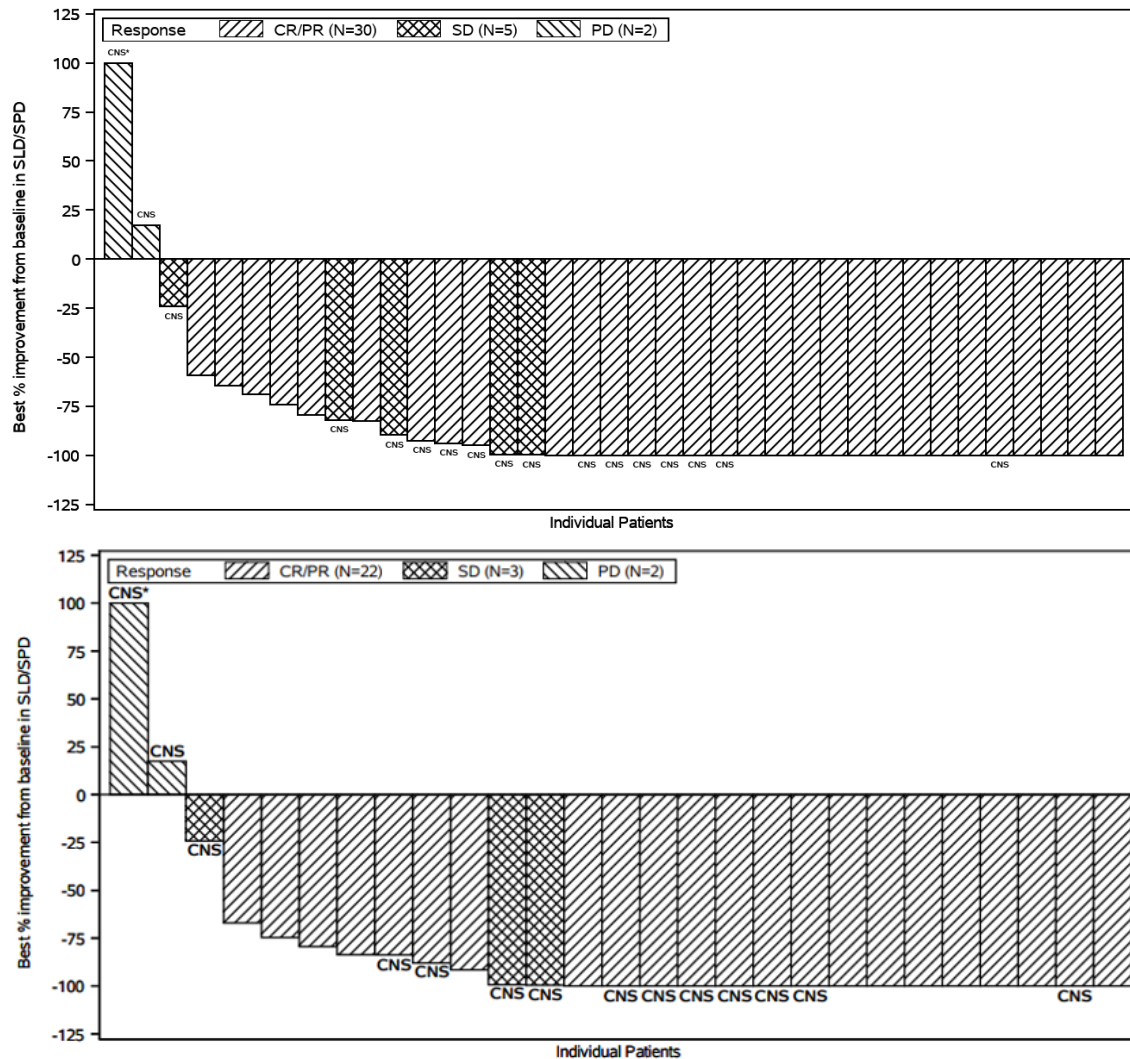
En la tabla 12 se presentan la TRO y la DR según el tipo de tumor en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión de *NTRK*.

Tabla 12: Eficacia según el tipo de tumor en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión de *NTRK*.

Tipo de tumor	Pacientes (N = 44)	TRO		DR
		n (%)	IC 95%	Intervalo (meses)
Todos	44	32 (72,7)	(57,21, 85,04)	3,7*; 42,4*
Tumores primarios en el SNC**	20	10 (50,0)	(27,2, 72,8)	5,5, 42,3*
Fibrosarcoma infantil	11	10 (90,9)	(58,72, 99,77)	5,7*, 24,0*
Carcinoma fusocelular	8	8 (100,0)	(63, 100)	5,4*, 23,0*
Sarcoma (otros)	2	1 (50,0%)	(1,26, 98,74)	3,7*
Melanoma	1	RC	n. p.	42,4*
Riñón	1	RP	n. p.	9,2*
Tiroide	1	RC	n. p.	11,1*
* Sometido a censura estadística. ** La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta objetiva en los pacientes con tumores primarios del SNC fue de 1,86 meses y el intervalo de tiempo hasta la primera respuesta objetiva fue de entre 1,7 meses y 1,9 meses. TRO: tasa de respuesta global u objetiva; DR: duración de la respuesta; n. p.: no procede, debido al bajo número o a la ausencia de respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; PdC: progresión del cáncer.				

Figura 2: Mayor variación porcentual del tamaño tumoral respecto al inicio (según la EICCE) en pacientes pediátricos con tumores sólidos

con fusión de *NTRK* (primarios en el SNC y en localizaciones distintas del SNC), sombreada según la respuesta



De arriba abajo: Best % improvement from baseline in SLD/SPD = Mayor mejoría porcentual de la SDM/PSD respecto al inicio; Response = Respuesta; CR/PR = RC/RP; SD = CE; PD = PdC; CNS = SNC; Individual Patients = Pacientes individuales.

SDM: suma de los diámetros máximos, SPDM: suma de los productos de los diámetros máximos.

En el gráfico se incluyó únicamente a pacientes que contaban con valores de la SDM o la SPD iniciales y posteriores al inicio.

CPNM con reordenamiento de *ROS1*

La eficacia de Rozlytrek en el tratamiento del CPNM con reordenamiento de *ROS1* localmente avanzado o metastásico se evaluó combinando los resultados de 3 ensayos

Entrectinib (RO7102122)
CDS 8.0

clínicos sin enmascaramiento y de un solo grupo (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2), antes descritos, mediante un análisis conjunto preespecificado.

Los criterios principales de valoración de la eficacia en los análisis conjuntos fueron la TRO y la DR, según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la TBC, la SVSP, el tiempo transcurrido hasta la progresión en el SNC, la SVG y en los pacientes que al principio del estudio presentaban metástasis encefálicas, la TRO-IC, la DR-IC y la SVSP-IC (también según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST).

La población de los análisis de la eficacia estaba formada por 94 pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROS1* confirmado histológicamente que fueron tratados con Rozlytrek, no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor de ROS1, al inicio del estudio tenían un cáncer mensurable según la evaluación del investigador y se habían sometido a ≥ 12 meses de seguimiento. Antes de la inclusión en el estudio, se determinó la presencia de reordenamiento de *ROS1* mediante una prueba validada basada en análisis de ácidos nucleicos, que se llevó a cabo en un laboratorio certificado por el CLIA o con una acreditación equivalente.

Las características iniciales demográficas y de la enfermedad de la población evaluable en cuanto a la eficacia fueron las siguientes: el 36,2% de los pacientes eran varones; la mediana de la edad era de 53 años (intervalo: 27-86 años); el 79,8% eran menores de 65 años; 48,9% eran blancos; 43,6%, asiáticos; 5,3%, negros; 2,4%, hispanos o latinos, y 59,6% nunca habían fumado. Al inicio del estudio, el estado funcional según la escala del ECOG fue de 0 (37,2%), 1 (51,1%) o 2 (11,7%). La mayoría de los pacientes (98,9%) presentaban un cáncer metastásico, con un 42,6% con metástasis encefálicas (otras localizaciones frecuentes fueron los pulmones [57,4%] y los ganglios linfáticos [75,5%]); el 1,1% de los pacientes tenían un cáncer localmente avanzado, y el 33% de los pacientes no habían recibido previamente tratamiento sistémico. La mediana de la duración del seguimiento fue de 20,9 meses.

En la tabla 13 se presenta un resumen de los resultados relativos a la eficacia en los pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROS1*.

Tabla 13: Eficacia global según EICCE en adultos con CPNM con reordenamiento de *ROS1*

Criterio de valoración de la eficacia	Rozlytrek N = 94
Criterios principales de valoración (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	
TRO N.º de pacientes con respuesta TRO, % (IC95%****) Respuesta completa, n (%) Respuesta parcial, n (%)	69/94 73,4 (63,3; 82,0) 11 (11,7%) 58 (61,7%)
DR*	

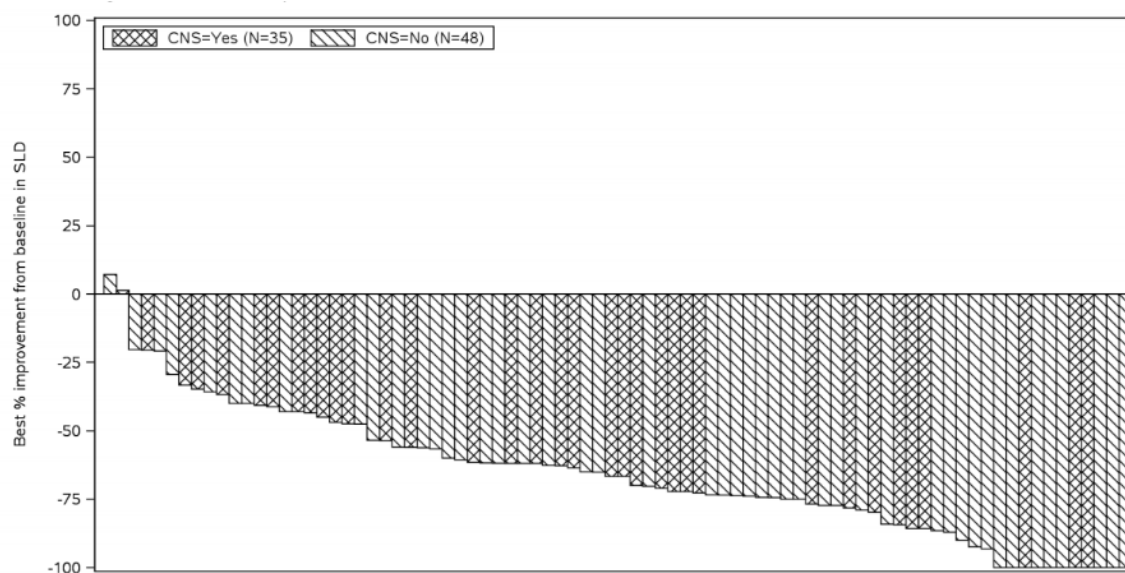
Entrectinib (RO7102122)
CDS 8.0

N.º (%) de pacientes con eventos Mediana, meses (IC95%) Respuesta persistente durante 6 meses, % (IC95%) Respuesta persistente durante 9 meses, % (IC95%) Respuesta persistente durante 12 meses, % (IC95%)	36/69 (52,2%) 16,5 (14,6; 28,6)** 82 (72; 91) 79 (69; 89) 66 (54; 78)
Criterios secundarios de valoración (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	
TBC*** N.º de pacientes con beneficio clínico TBC, % (IC95%****)	70/94 74,5% (64,4; 82,9)
SVSP* N.º (%) de pacientes con eventos Mediana, meses (IC95%)	54/94 (57,4%) 16,8 (12,0; 21,4)
Tiempo transcurrido hasta la progresión en el SNC	
N.º (%) de pacientes con eventos	40/94 (42,6%)
Mediana, meses (IC95%)	24,8 (16,1; n. e.)
Supervivencia global	
N.º (%) de pacientes con eventos	25/94 (26,6%)
Mediana, meses (IC95%)	n. e. (28,3; n. e.)
CE: cáncer estable; n. e.: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial. * La mediana y las tasas sin eventos se basan en estimaciones de Kaplan-Meier. ** No es una estimación robusta. *** Tasa de beneficio clínico: proporción de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial, cáncer estable o sin RC ni PdC durante 6 meses. **** Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson.	

La mayoría de los pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROS1* tratados con Rozlytrek presentaron una disminución del tamaño tumoral de sus lesiones diana definidas, según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST. V. figura 3.

Figura 3: Mejor variación porcentual en la suma de los diámetros máximos de las lesiones diana respecto al inicio (según EICCE) en pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROS1*, con sombreado en función de la presencia o ausencia de metástasis en el SNC al inicio

Entrectinib (RO7102122) CDS 8.0



Subjects with missing SLD percent change were excluded from the plot.

SDM: suma de los diámetros máximos.
De arriba abajo: CNS = Yes: SNC = Sí; CNS = No: SNC = No; Best % improvement from baseline in SLD: Mayor mejoría porcentual respecto al inicio en la SDM; Subjects with missing SLD percent change were excluded from the plot: Se excluyó del gráfico a los sujetos sin valores de la variación porcentual de la SDM.

De los 94 pacientes adultos con CPNM con reordenamiento de *ROS1* de la población del análisis de la eficacia, el investigador identificó a 40 pacientes que tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio. En la tabla 14 se presentan resumidos los resultados relativos a la eficacia según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST en este subgrupo de pacientes con metástasis en el SNC al inicio.

Tabla 14: Eficacia en adultos con CPNM con reordenamiento de *ROS1* y con metástasis en el SNC al inicio

Criterios secundarios de valoración (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	Metástasis en el SNC al inicio (evaluación del investigador)	
	Sí N = 40	No N = 54
TRO N.º de RC + RP TRO, % (IC95%*) Respuesta completa, n (%) Respuesta parcial, n (%)	27/40 67,5% (50,9; 81,4) 4 (10,0) 23 (57,5)	42/54 77,8% (64,4; 88,0) 7 (13,0) 35 (64,8)
DR Número de pacientes con eventos Mediana, meses (IC95%)	14/27 (51,9%) 16,5 (9,6; n. e.)	22/42 (52,4%) 24,6 (13,9; 34,8)
SVSP Número de pacientes con eventos Mediana, meses (IC95%)	25/40 (62,5%) 11,9 (6,3; 21,1)	29/54 (53,7%) 21,1 (14,8; 30,8)
n. e.: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial. *Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson.		

Respuesta intracraneal

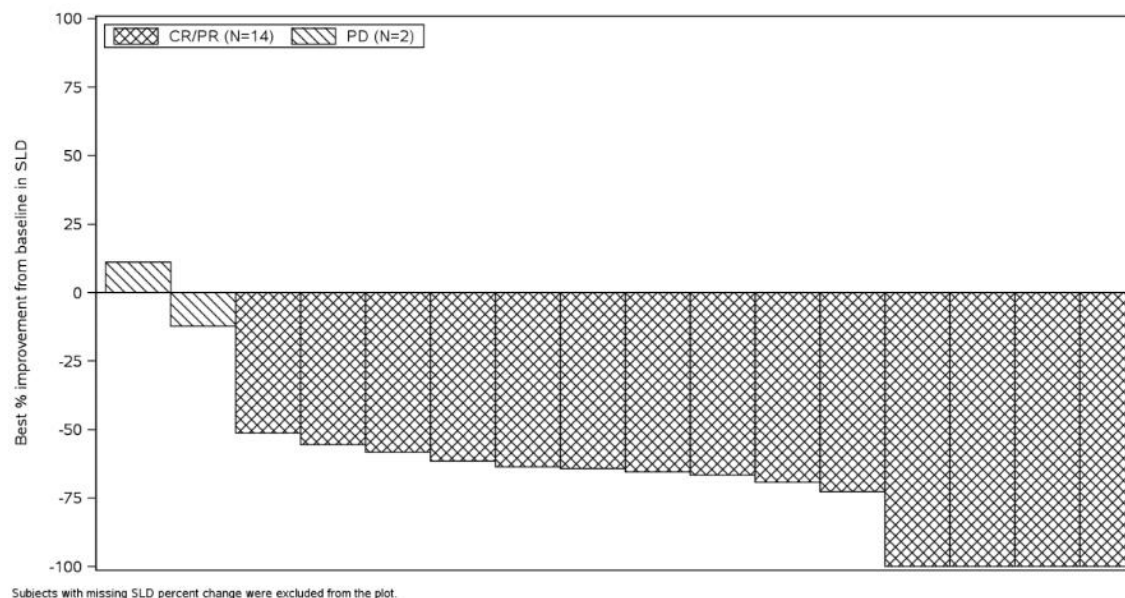
De los 94 pacientes adultos con CPNM con reordenamiento de *ROS1* de la población del análisis de la eficacia, 34 pacientes tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio según EICCE, incluidos 18 pacientes con lesiones mensurables en el SNC. La TRO, la DR y la SVSP intracraneales, según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST, en este subgrupo de pacientes con lesiones mensurables en el SNC al inicio se presentan resumidas en la tabla 15 y en la figura 4.

Tabla 15: Eficacia intracraneal en adultos con CPNM con reordenamiento de *ROS1* y con metástasis en el SNC al inicio, según EICCE

Criterio secundario de valoración (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	Metástasis en el SNC al inicio (según EICCE)	
	Cáncer mensurable N = 18	Todos los pacientes N = 34
TRO-IC		
Pacientes con respuesta TRO-IC (IC95%*)	14 77,8% (52,4; 93,6)	17 50% (32,4; 67,6)
Respuesta completa, n (%)	2 (11,1%)	5 (14,7%)
Respuesta parcial, n (%)	12 (66,7%)	12 (35,3%)
DR-IC		
Número de pacientes con eventos (%)	10 (71,4%)	11 (64,7%)
Mediana, meses (IC95%)	12,9 (5,3; 16,5)	12,9 (5,6; 22,1)
SVSP-IC		
Número de pacientes con eventos (%)	13 (72,2%)	25 (73,5%)
Mediana, meses (IC95%)	7,7 (4,6; 17,4)	7,7 (4,6; 15,7)
n. e.: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial. TRO-IC calculada usando la versión 1.1 de los criterios RECIST aplicada solo a las lesiones en el SNC. *Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson.		

Figura 4: Actividad intracraneal - Mejor variación porcentual en la suma de los diámetros máximos de los tumores respecto al inicio en pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROS1* y con metástasis mensurable en el SNC al inicio, según EICCE

Entrectinib (RO7102122) CDS 8.0



SDM: suma de los diámetros máximos.

Se excluyó del gráfico a los pacientes sin cáncer mensurable en el SNC al inicio o sin determinaciones posteriores al inicio.

De arriba abajo: CR/PR: RC/RP; PD: PdC; Best % improvement from baseline in SLD: Mayor mejoría porcentual respecto al inicio en la SDM; Subjects with missing SLD percent change were excluded from the plot: Se excluyó del gráfico a los sujetos sin valores de la variación porcentual de la SDM.

Resultados percibidos por los pacientes

Los pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROS1* notificaron una mejoría de transcendencia clínica (variación respecto al inicio ≥ 10 puntos en una escala de 0 a 100), rápida y duradera de los síntomas del cáncer pulmonar (tos, disnea, dolor torácico) determinada mediante el cuestionario QLQ-LC13 de la EORTC. Los pacientes mantuvieron su funcionamiento cotidiano, lo que dio lugar a una mejoría de la CVRS mientras seguían en tratamiento con Rozlytrek (evaluada mediante las subescalas del funcionamiento físico, el funcionamiento de rol y el estado general de salud del cuestionario QLQ-C30 de la EORTC). Además, la mayoría de los pacientes indicaron que los síntomas frecuentemente asociados al tratamiento con Rozlytrek (falta de apetito, náuseas, diarrea y vómitos), de haberlos, fueron de baja intensidad.

3.1.3 Inmunogenicidad

No procede.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los parámetros farmacocinéticos de entrectinib y de su principal metabolito activo (M5) han sido caracterizados en pacientes con tumores sólidos con fusión de *NTRK*, en pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROS1* y en sujetos sanos.

Entrectinib (RO7102122) CDS 8.0

Después de administrar una dosis única de 600 mg de entrectinib, la media ($\pm$ DE) de la $C_{\text{máx}}$ de entrectinib estimada fue de 1990 ($\pm$ 1050) nM y la del ABC_{0-24} fue de 33 900 ($\pm$ 15 800) nM·h; en el caso de M5, la $C_{\text{máx}}$ fue de 765 ($\pm$ 598) nM y el ABC_{0-24} de 13 300 ($\pm$ 10 200) nM·h. En el estado de equilibrio, la media ($\pm$ DE) de la $C_{\text{máx}}$ de entrectinib estimada fue de 3490 ($\pm$ 1600) nM y la del ABC_{0-24} fue de 62 800 ($\pm$ 29 100) nM·h; en el caso de M5, la $C_{\text{máx}}$ fue de 1340 ($\pm$ 934) nM y el ABC_{0-24} fue de 25 500 ($\pm$ 29 100) nM·h.

La acumulación media estimada por el modelo farmacocinético poblacional en el estado de equilibrio después de administrar 600 mg de entrectinib una vez al día fue de 1,89 ($\pm$ 0,381) y en el caso de M5, de 2,01 ($\pm$ 0,437).

3.2.1 Absorción

Tras la administración posprandial de una dosis oral única de 600 mg de Rozlytrek a pacientes con CPNM con fusión de *NTRK* o con reordenamiento de *ROS1*, el entrectinib se absorbió rápidamente, con un tiempo en que se alcanzó la $C_{\text{máx}}$ ($t_{\text{máx}}$) de 4-6 horas aproximadamente. Según el análisis farmacocinético poblacional, el estado de equilibrio se alcanzó en un plazo de 5 días al administrar entrectinib en dosis de 600 mg una vez al día.

La biodisponibilidad absoluta estimada de entrectinib según el modelo farmacocinético de base fisiológica (FCBF) fue del 55%.

No se observó que los alimentos tuvieran un efecto de interés clínico en la biodisponibilidad de entrectinib. Después de la administración por vía oral de 600 mg de Rozlytrek a sujetos sanos en ayunas y después de una comida rica en grasas y calorías, el CMG del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) con la administración posprandial/en ayunas fue del 115% (107%; 124%) y en el caso de la $C_{\text{máx}}$ (IC90%) fue del 106% (98,9%; 115%). Entrectinib puede administrarse con o sin alimentos (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Las cápsulas de entrectinib, administradas en forma de suspensión con agua o leche por vía oral o a través de una sonda nasogástrica o gástrica, dan lugar a valores de ABC y $C_{\text{máx}}$ similares a los de las cápsulas ingeridas enteras.

3.2.2 Distribución

Entrectinib y su principal metabolito, M5, se unen en gran medida a las proteínas del plasma humano con independencia de las concentraciones del fármaco. En el plasma humano, la unión a las proteínas de entrectinib y de M5 es similar, con una unión >99% con concentraciones de interés clínico.

Tras administrar una dosis oral única de entrectinib radiomarcado con [^{14}C], la media geométrica del volumen de distribución (V_z/F) fue de 860 l, lo que indica una amplia distribución en los tejidos. Según la estimación del análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución de entrectinib y de M5 fue de 551 l y 81,1 l, respectivamente.

3.2.3 Metabolismo

Entrectinib se metaboliza predominantemente por el CYP3A4 (~76%). Se calculó que las contribuciones menores de otras enzimas del CYP y de la UGT1A4 suponían <25% en total. El metabolito activo M5 (formado por el CYP3A4) y el conjugado producido por N-glucuronidación directa, M11 (formado por la UGT1A4), son los principales metabolitos circulantes identificados.

3.2.4 Eliminación

Tras administrar una dosis única de entrectinib marcado con [¹⁴C] por vía oral a sujetos sanos, la mayoría de la radiactividad se recuperó en las heces (82,9%), con excreción mínima en la orina (3,06%). En las heces, el 35,7% y el 22,1% de la dosis se excretó como entrectinib inalterado y M5, respectivamente, lo que indica que el aclaramiento hepático es la principal vía de eliminación.

Entrectinib y M5 representaron aproximadamente el 73% de la radioactividad en la circulación general con la $C_{máx}$, y aproximadamente la mitad del $ABC_{0-\infty}$ de la radioactividad total.

Según la estimación del análisis farmacocinético poblacional, el CL/F de entrectinib y de M5 fueron de 19,6 l/h y 52,4 l/h, respectivamente. Se estimó que la semivida de eliminación de entrectinib y de M5 eran de 20 y 40 horas, respectivamente.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

Pacientes pediátricos mayores de 1 año

Se ha evaluado la farmacocinética de entrectinib en 65 pacientes pediátricos mayores de 1 año tratados con 300 mg/m² (según la categoría de superficie corporal). El análisis no compartimental y los enfoques de modelización FCP demostraron que la exposición sistémica de la suma de entrectinib y M5 en pacientes pediátricos que recibieron 300 mg/m² de Rozlytrek una vez al día estaba dentro del intervalo de los adultos tratados con 600 mg de Rozlytrek una vez al día. Los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad confirman también la idoneidad de las dosis recomendadas.

Pacientes pediátricos de ≤1 año

Se ha evaluado la farmacocinética de entrectinib en 8 pacientes pediátricos de ≤1 año tratados con 300 mg/m² (según la categoría de superficie corporal) o 250 mg/m² de Rozlytrek una vez al día. En la mayoría de los pacientes pediátricos, la exposición sistémica a la suma de entrectinib y M5 se encuentra en el intervalo inferior de exposición en adultos tratados con 600 mg de Rozlytrek una vez al día. A pesar de la menor exposición sistémica, los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad confirman la idoneidad de las dosis recomendadas.

Población geriátrica

Según el análisis farmacocinético, no se observaron diferencias en la exposición al entrectinib entre los pacientes mayores de 65 años y adultos más jóvenes.

Disfunción renal

En la orina se excretan cantidades insignificantes de entrectinib y de su metabolito M5 inalterados (~3% de la dosis), lo que indica que el aclaramiento renal apenas interviene en la eliminación de entrectinib. Datos farmacocinéticos poblacionales obtenidos de pacientes con disfunción leve y moderada muestran que la disfunción renal no afecta significativamente a la farmacocinética de entrectinib. No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal ni se han obtenido datos farmacocinéticos poblacionales en pacientes con disfunción renal grave. Sin embargo, dado que la eliminación de entrectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

La farmacocinética de entrectinib se estudió en sujetos con disfunción hepática debida a cirrosis y en sujetos con función hepática normal. Después de administrar una dosis oral única de 100 mg de entrectinib, los CMG del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) de entrectinib fueron de 1,57 (1,03; 2,41) en el grupo con disfunción hepática leve (clase A según la clasificación de Child-Pugh), 1,54 (1,06; 2,24) en el grupo con disfunción hepática moderada (clase B según la clasificación de Child-Pugh) y 1,80 (1,22; 2,66) en el grupo con disfunción hepática grave (clase C según la clasificación de Child-Pugh), en comparación con el grupo con función hepática normal. El $ABC_{0-últ}$ combinada de entrectinib y M5 no mostró cambios de interés en los grupos con disfunción hepática en comparación con el grupo con función hepática normal. Los CMG del $ABC_{0-últ}$ (IC90%) fueron de 1,30 (0,889; 1,89) en el grupo con disfunción hepática leve, 1,24 (0,886; 1,73) en el grupo con disfunción hepática moderada y 1,39 (0,988; 1,95) en el grupo con disfunción hepática grave, en comparación con el grupo con función hepática normal.

Además de los aumentos moderados de la exposición al entrectinib que se observaron, la variabilidad de la exposición sistémica fue alta y las exposiciones observadas se solaparon en todos los grupos del estudio.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave subyacente.

Etnias

Después de administrar una dosis oral única de Rozlytrek a voluntarios sanos japoneses y de raza blanca, no se observaron diferencias de interés clínico en la exposición a Rozlytrek. Tomando como base el análisis farmacocinético poblacional, no hubo relación entre la exposición sistémica al entrectinib y la raza o la etnia (asiática, japonesa, blanca y otras etnias). No es necesario ajustar la dosis en función de la raza o la etnia. V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*.

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

3.3.1 Carcinogenicidad

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

3.3.2 Genotoxicidad

Entrectinib no fue mutagénico *in vitro* en el ensayo de retromutación en bacterias (Ames). Entrectinib no fue clastogénico en el ensayo de micronúcleos *in vivo* realizado en ratas, ni indujo daños en el ADN según el resultado de una prueba de electroforesis en gel de células individuales (ensayo cometa) en ratas. Se ha detectado una posible segregación cromosómica anormal (aneugenicidad) en condiciones *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana cultivados, pero no se detectó en el ensayo de micronúcleos realizado *in vivo* en ratas.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

No se han realizado estudios de la fecundidad en animales para evaluar el efecto de entrectinib. Con la excepción de las disminuciones del peso de la próstata dependientes de las dosis registradas en perros macho, no se observaron efectos de entrectinib en los órganos genitales en los estudios de toxicología con dosis múltiples realizados en ratas y perros con exposiciones de aproximadamente 2,4 y 0,6 veces, respectivamente, la exposición humana (según el ABC) con la dosis humana recomendada.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

En un estudio del desarrollo embriofetal realizado en ratas, se observó toxicidad materna (ganancia de peso corporal y consumo de alimentos reducidos) y malformaciones fetales (incluidos defectos del cierre del cuerpo y malformaciones de las vértebras y las costillas) al administrar 200 mg/kg al día de entrectinib, lo que representa aproximadamente una exposición dos veces superior a la exposición humana (según el ABC), con la dosis recomendada. Se observó un menor peso fetal y una reducción de la osificación esquelética con exposiciones equivalentes a 0,7 veces la exposición humana (según el ABC) con la dosis recomendada.

3.3.5 Otros

En un estudio toxicológico de 13 semanas de duración realizado en crías de rata desde el día 7 al día 97 después del nacimiento (lo que equivale aproximadamente al intervalo que va desde el periodo neonatal hasta los 16 años de edad en el ser humano), se observaron los siguientes efectos sobre el crecimiento y el desarrollo en las fases de administración y de reposo farmacológico: una ganancia de peso corporal disminuida; un retraso de la maduración sexual (con ≥ 4 mg/kg al día, que equivalen aproximadamente a 0,1 veces la exposición humana, según el ABC, con la dosis recomendada); puntuación disminuida en pruebas neuroconductuales, que incluían una serie de observaciones funcionales y evaluación del aprendizaje y la memoria, (con dosis ≥ 8 mg/kg al día, que equivalen aproximadamente a 0,2 veces la exposición humana, según el ABC, con la dosis recomendada), y una reducción de la longitud del fémur (con dosis de 16 mg/kg al día, que equivalen aproximadamente a 0,3 veces la exposición humana, según el ABC, con la dosis recomendada).

Entrectinib penetra en el SNC, con cocientes de concentración encéfalo-plasma de $\sim 0,4$ en ratones, 0,6-1,5 en ratas y 1,4-2,2 en perros tras la administración diaria repetida por

Entrectinib (RO7102122)
CDS 8.0

vía oral. En consonancia con el hecho de ser un sustrato débil de la P-gp, se ha demostrado la elevada retención de entrectinib en el SNC tras la infusión i.v. en ratas, alcanzando concentraciones encefálicas en el estado de equilibrio suficientes para cubrir la actividad farmacológica deseada con la exposición sistémica de interés clínico. También se detectó la presencia de M5 en un homogeneizado de encéfalo de rata tras administrar una dosis oral única o una infusión i.v. de entrectinib durante 5-6 horas, si bien la exposición a M5 fue menor que la exposición al entrectinib tanto en el plasma como en el encéfalo de las ratas.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Conservación: conforme al registro local

No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

Cápsulas duras

Conservar en el envase original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Cápsulas duras, tras la preparación en forma de suspensión oral

Rozlytrek debe tomarse inmediatamente después de su preparación en forma de suspensión oral. El tiempo de conservación no debe exceder de 2 horas (a una temperatura que no sea superior a 30 °C). V. 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*. Se debe desechar la suspensión restante o no utilizada si no se usa en las 2 horas siguientes a la preparación.

Periodo de validez: conforme al registro local

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Se deben proporcionar las instrucciones de uso al paciente o a su cuidador. El profesional sanitario debe aconsejar al paciente o al cuidador que lean la información importante sobre la manipulación, descrita en las instrucciones de uso.

Preparación de las cápsulas, en forma de suspensión oral

La(s) cápsula(s) debe(n) abrirse cuidadosamente y se debe combinar su contenido con agua o leche a temperatura ambiente para preparar una suspensión oral (véase la tabla 16). 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 se debe añadir y el volumen de suspensión oral que se debe extraer, según la dosis recomendada en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración* y la tabla 16. Se debe proporcionar al paciente o al cuidador un dispositivo de medición (por ejemplo, jeringa para uso oral). La suspensión oral debe tomarse inmediatamente. Se debe eliminar la suspensión no utilizada si no se usa en un plazo máximo de 2 horas (v. 4.1 *Conservación*).

En las instrucciones de uso se facilitan indicaciones detalladas sobre la preparación de las cápsulas en forma de suspensión oral.

Tabla 16: Preparación de las cápsulas de Rozlytrek en forma de suspensión oral

Dosis de Rozlytrek que se debe administrar	Dosis necesaria para la suspensión (utilizando cápsulas de 100 mg o 200 mg, según proceda)	Volumen de agua o leche que se debe añadir	Volumen de suspensión oral que se debe extraer y administrar
20 mg	100 mg	5 ml	1 ml
30 mg	100 mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	100 mg	5 ml	2 ml
50 mg	100 mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	100 mg	5 ml	3 ml
70 mg	100 mg	5 ml	3,5 ml

Entrectinib (RO7102122)
CDS 8.0

80 mg	100 mg	5 ml	4 ml
90 mg	100 mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	100 mg	5 ml	5 ml
110 mg	200 mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	200 mg	10 ml	6 ml
130 mg	200 mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	200 mg	10 ml	7 ml
150 mg	200 mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	200 mg	10 ml	10 ml
300 mg	300 mg	15 ml	15 ml
400 mg	400 mg	20 ml	20 ml
600 mg	600 mg	30 ml	30 ml

INSTRUCCIONES DE USO
ROZLYTREK® [roz-li-trek]
(entrectinib)

cápsulas para uso oral o para suspensión oral

Estas instrucciones de uso contienen información sobre cómo preparar y tomar o administrar ROZLYTREK en cápsulas.

Antes de comenzar

Lea estas instrucciones de uso antes de tomar o administrar ROZLYTREK en cápsulas por primera vez y cada vez que le repongan la medicación. Es posible que haya información nueva.

Las cápsulas de Rozlytrek pueden tragarse enteras o prepararse en forma de suspensión y administrarse por vía oral o a través de una sonda nasogástrica (sonda NG) o una sonda de gastrostomía (sonda G).

Entrectinib (RO7102122)

CDS 8.0

Información importante que necesita conocer antes de tomar o administrar ROZLYTREK en cápsulas

- El profesional sanitario que le atiende o su farmacéutico le mostrará cómo preparar y tomar o administrar adecuadamente una dosis de ROZLYTREK cápsulas. Tome o administre las cápsulas siguiendo exactamente las instrucciones que le haya dado el profesional sanitario que le atiende.
- **No** tome ROZLYTREK, ni se lo administre a otra persona, hasta que le hayan enseñado cómo se debe preparar y tomar o administrar ROZLYTREK correctamente.
- Adminístrelo en las 2 horas siguientes a la mezcla.
- Lávese las manos antes y después de preparar, tomar o administrar ROZLYTREK. No se toque los ojos, la nariz ni la boca durante la preparación de la suspensión oral.
- Antes de usarlo, verifique la fecha de caducidad y compruebe si el producto está dañado. **No** lo utilice si ha caducado o está dañado.

Posología de ROZLYTREK en cápsulas enteras por vía oral

- El profesional sanitario que le atiende decidirá la dosis correcta de ROZLYTREK para usted o para su hijo/a.
- Las dosis diarias de ROZLYTREK se basan en el peso y estatura de usted o de su hijo/a.
- Trague las cápsulas de ROZLYTREK enteras, con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas enteras con un poco de agua, tal como le haya indicado el profesional sanitario que le atiende.
- **No** triture ni mastique las cápsulas.

Posología de ROZLYTREK en cápsulas preparadas en forma de suspensión oral para administración por vía oral o a través de una sonda de alimentación

Si usted o su hijo/a no pueden tragar las cápsulas enteras, se pueden preparar las cápsulas de ROZLYTREK en forma de suspensión y administrarlas por vía oral o a través de una sonda de alimentación. Para dosis de 3 ml o mayores, se debe utilizar una sonda de alimentación NG o G con un calibre de 8 French o superior.

El profesional sanitario que le atiende o su farmacéutico le mostrarán cómo preparar y tomar o administrar una dosis de ROZLYTREK en cápsulas preparadas en forma de suspensión.

En la **Tabla 1** se indica la dosis prescrita, el número y concentración de las cápsulas que se necesita, la cantidad de agua o leche necesaria para mezclar con las cápsulas y la cantidad de suspensión necesaria para tomar o administrar la dosis prescrita.

El profesional sanitario que le atiende **le indicará** el número de cápsulas que debe usar, la cantidad de líquido necesaria para mezclar con las cápsulas y la cantidad de suspensión (ml) que debe tomar o administrar para obtener la dosis correcta de ROZLYTREK.

Es posible que tenga que medir una cantidad de suspensión menor de la que preparó para tomar o administrar la dosis recetada correcta de ROZLYTREK.

Tabla 1: Preparación de ROZLYTREK cápsulas en forma de suspensión			
Dosis recetada de ROZLYTREK para administrar	Número de cápsulas de 100 mg o 200 mg necesarias	Cantidad de agua o leche necesaria para mezclar con las cápsulas	Cantidad de suspensión que debe tomar o administrar
20 mg	Una cápsula de 100 mg	5 ml	1 ml

Entrectinib (RO7102122)
CDS 8.0

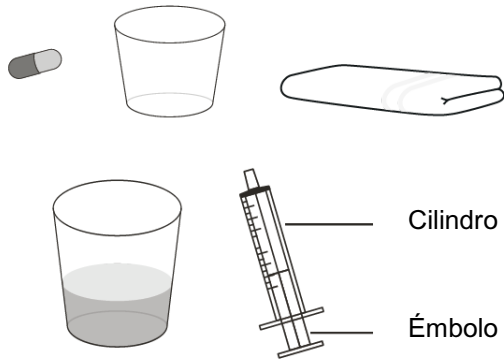
30 mg	Una cápsula de 100 mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	Una cápsula de 100 mg	5 ml	2 ml
50 mg	Una cápsula de 100 mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	Una cápsula de 100 mg	5 ml	3 ml
70 mg	Una cápsula de 100 mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	Una cápsula de 100 mg	5 ml	4 ml
90 mg	Una cápsula de 100 mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	Una cápsula de 100 mg	5 ml	5 ml
110 mg	Una cápsula de 200 mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	Una cápsula de 200 mg	10 ml	6 ml
130 mg	Una cápsula de 200 mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	Una cápsula de 200 mg	10 ml	7 ml
150 mg	Una cápsula de 200 mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	Una cápsula de 200 mg	10 ml	10 ml
300 mg	Tres cápsulas de 100 mg	15 ml	15 ml
400 mg	Dos cápsulas de 200 mg	20 ml	20 ml
600 mg	Tres cápsulas de 200 mg	30 ml	30 ml

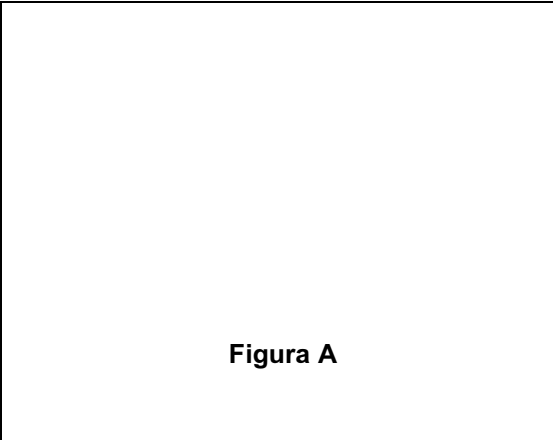
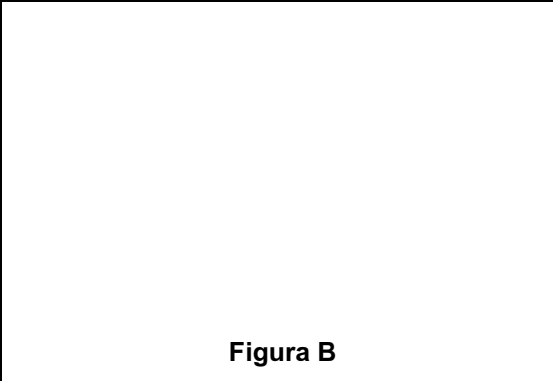
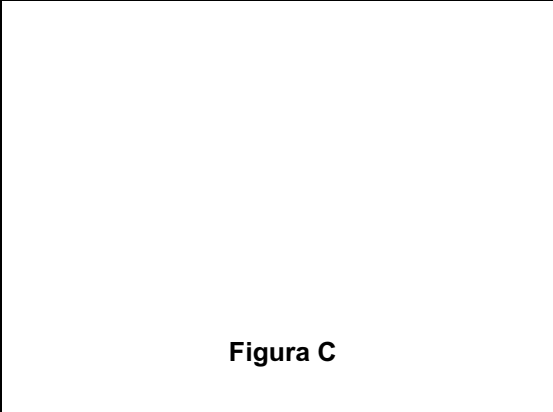
Materiales necesarios para preparar y tomar o administrar ROZLYTREK en forma de suspensión:

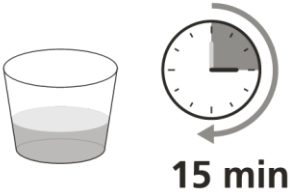
- El número de cápsulas necesarias para administrar la dosis recetada
- Un vaso vacío limpio
- Una toalla de papel
- Un vaso con agua o leche a temperatura ambiente
- Una jeringa para uso oral (suministrada por el profesional sanitario que le atiende o por su

Entrectinib (RO7102122)
CDS 8.0

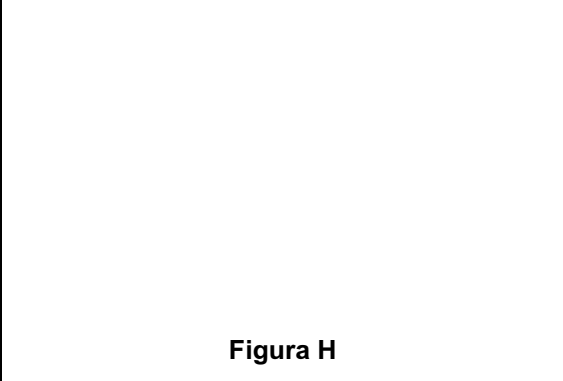
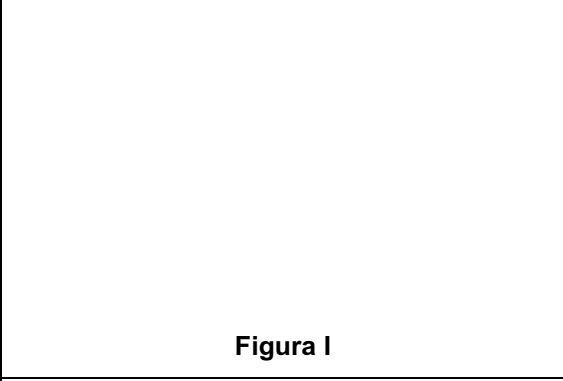
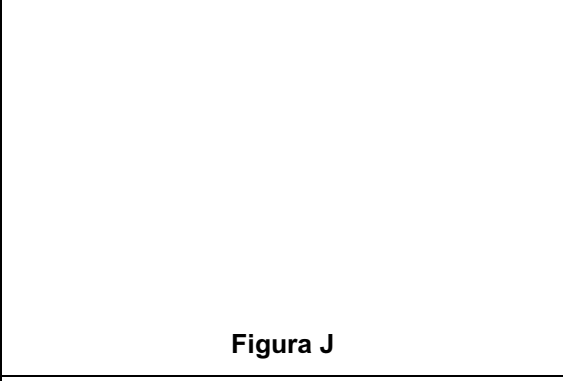
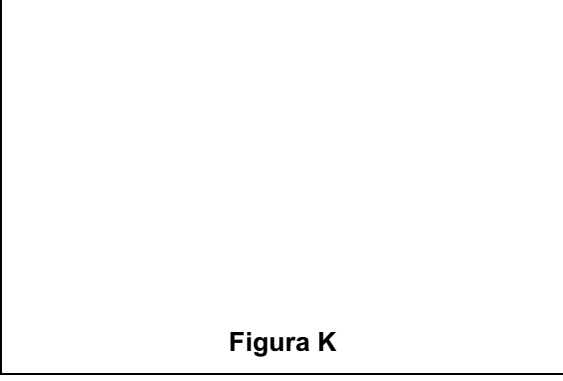
farmacéutico)



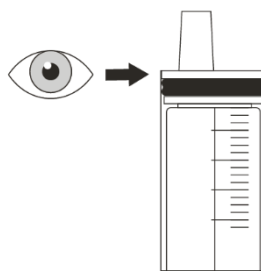
Preparación de ROZLYTREK cápsulas en forma de suspensión	
Paso 1. Lávese las manos.	
Paso 2. Cuente el número de cápsulas que necesitará para administrar la dosis recetada.	
Paso 3. Coloque un vaso vacío limpio sobre una toalla de papel.	
Paso 4. Golpee ligeramente las cápsulas para desprender el contenido del interior (el medicamento).	
Paso 5: Sostenga cada cápsula por encima del vaso limpio y ábrala presionando suavemente al tiempo que gira ambas partes con cuidado.	
Vierta el medicamento en el vaso limpio (Figura A).	
Paso 6. Golpee suavemente ambos lados de la cubierta de la cápsula y compruebe si todo el medicamento ha entrado en el vaso. Si el medicamento se derrama fuera del vaso, vaya al paso D1 para las instrucciones de limpieza y comience de nuevo en el paso 1.	
Paso 7. Empuje el émbolo de la jeringa hasta el fondo para eliminar el aire que pueda haber en la jeringa para uso oral (Figura B).	
Paso 8. Coloque la punta de la jeringa en el vaso con agua o leche a temperatura ambiente. Mida la cantidad adecuada de líquido (ml) tirando del émbolo de la jeringa para extraer el volumen exacto en la jeringa (Figura C). El profesional sanitario que le atiende le indicará la cantidad de líquido que debe utilizar. No use ningún otro tipo de líquido.	

Paso 9. Compruebe que la cantidad de líquido (ml) que hay en la jeringa es la correcta (Figura D).	Figura D
Paso 10. Añada el líquido al vaso que contiene el medicamento sujetando el cilindro de la jeringa y empujando el émbolo de la jeringa hasta el fondo (Figura E).	 Figura E
Paso 11. Deje que la mezcla repose durante 15 minutos (Figura F). Nota: Es importante hacer esto para conseguir una mezcla uniforme; de lo contrario, es posible que no obtenga la dosis correcta.	 Figura F
Paso 12. Mueva en círculos el vaso varias veces para mezclar de manera uniforme el medicamento en el líquido (Figura G). Nota: El medicamento no se disuelve en el líquido y la suspensión tendrá un aspecto turbio si ha usado agua.	Figura G

Entrectinib (RO7102122)
CDS 8.0

Paso 13. Empuje el émbolo de la jeringa hasta el fondo para eliminar el aire que pueda haber en la jeringa (Figura H).	 Figura H
Paso 14. Vuelva a mover en círculos el vaso con el medicamento antes de colocar la jeringa en el vaso (Figura I).	 Figura I
Paso 15. Coloque inmediatamente la punta de la jeringa en el vaso y tire lentamente del émbolo para extraer la cantidad correcta (ml) de suspensión (Figura J). 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 J
Paso 16. Compruebe que la cantidad de suspensión (ml) que hay en la jeringa es la correcta (Figura K).	 Figura K

Paso 17. Con la punta de la jeringa apuntando hacia arriba, compruebe que: • ha extraído la cantidad correcta (ml) • no hay burbujas grandes (Figura L) Nota: Si no ha extraído la cantidad correcta (ml), o si hay burbujas grandes en el interior de la jeringa: • vuelva a colocar la jeringa en el vaso; • introduzca en el vaso la suspensión que está en la jeringa; • a continuación, vuelva a extraer la suspensión del vaso (comience en la etapa 12). Administre ROZLYTREK inmediatamente después de extraerlo con la jeringa. NOTA: Deseche la suspensión si no la toma o la administra en las 2 horas siguientes a su preparación y comience de nuevo en el paso 1.	Figura L
---	------------------------

Toma o administración de ROZLYTREK cápsulas preparadas en forma de suspensión oral	
Paso A1. Siente a su hijo/a en posición erguida cuando le administre una dosis de ROZLYTREK por vía oral (Figura M). Coloque la jeringa para uso oral dentro de la boca, con la punta tocando una de las mejillas. Empuje lentamente el émbolo hasta el final. Administrar ROZLYTREK demasiado rápido puede provocar un atragantamiento.	Figura M
Paso A2. Compruebe que no quede suspensión en la jeringa para uso oral (Figura N). Si queda suspensión en la jeringa para uso oral, repita el paso A1.	Figura N 

Paso A3. Tome o dé sorbos de agua inmediatamente después de tomar o administrar la dosis recetada de ROZLYTREK (Figura O). Puede amamantar o dar leche a su hijo/a si todavía nota el sabor del medicamento después de administrar la dosis. Vaya al paso D1 para las instrucciones de limpieza.	Figura O
--	--

Toma o administración de ROZLYTREK en cápsulas preparadas en forma de suspensión por medio de una sonda de gastrostomía (sonda G)	
Para tomar o administrar ROZLYTREK por medio de una sonda G, revise las instrucciones del fabricante y consulte al profesional sanitario que le atiende. Si la dosis (cantidad de suspensión) es de 3 ml o mayor, asegúrese de que la sonda tenga un calibre de al menos 8 French para evitar que se obstruya. Para tomar o administrar dosis de 3 ml o mayores de ROZLYTREK, divida la dosis por la mitad y adminístrela en 2 partes. Lave la sonda con la misma cantidad de agua o leche después de administrar cada parte. Para tomar o administrar dosis de 30 ml de ROZLYTREK, divida la dosis en al menos tres partes de 10 ml. Lave la sonda con la misma cantidad de agua o leche después de administrar cada parte.	
Paso B1 Coloque la punta de la jeringa en la sonda G. Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar ROZLYTREK (Figura P).	Figura P
Paso B2 Compruebe que no quede suspensión en la jeringa (Figura Q). Si queda suspensión en la jeringa, repita el paso B1.	Figura Q

Paso B3

Lave la sonda G con agua o leche justo después de administrar ROZLYTREK (**Figura R**).

Si necesita dividir la cantidad de suspensión para administrarla a través de la sonda G, divida también la cantidad de agua o leche que utiliza para lavar la sonda de la misma manera.

Pregúntele al profesional sanitario que le atiende si no está seguro de la cantidad de agua o leche que debe utilizar para lavar la sonda G.

Vaya al paso D1 para las instrucciones de limpieza.

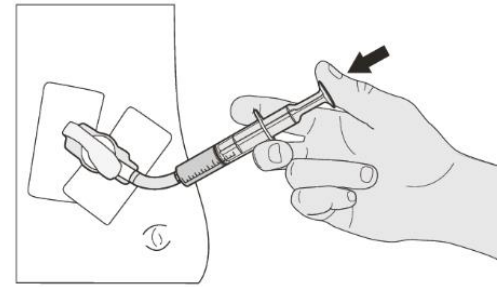


Figura R

Administración de ROZLYTREK en cápsulas preparadas en forma de suspensión por medio de una sonda nasogástrica (sonda NG)

Si administra ROZLYTREK mediante una sonda NG, revise las instrucciones del fabricante y consulte al profesional sanitario que le atiende. Si la dosis (cantidad de suspensión) es de 3 ml o mayor, asegúrese de que la sonda tenga un calibre de al menos 8 French para evitar que se obstruya.

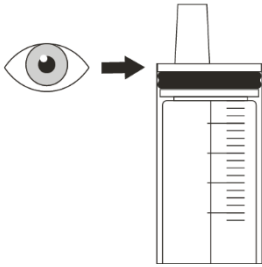
Para tomar o administrar dosis de 3 ml o mayores de ROZLYTREK, divida la dosis por la mitad y adminístrela en 2 partes. Lave la sonda con la misma cantidad de agua o leche después de administrar cada parte.

Los recién nacidos y los niños con restricción 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 tres partes de 10 ml. Lave la sonda con la misma cantidad de agua o leche después de administrar cada parte.

Paso C1

Coloque la punta de la jeringa en la sonda NG. Presione lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar ROZLYTREK (**Figura S**).

Figura S

Paso C2 Compruebe que no quede suspensión en la jeringa (Figura T). Si queda suspensión en la jeringa, repita el paso C1.	 Figura T
Paso C3 Lave la sonda NG con agua o con leche inmediatamente después de administrar ROZLYTREK (Figura U). Si necesita dividir la cantidad de suspensión para administrarla a través de la sonda NG, divida también la cantidad de agua o leche que utiliza para lavar la sonda de la misma manera. Pregúntele al profesional sanitario que le atiende si no está seguro de la cantidad de agua o leche que debe utilizar para lavar la sonda NG. Vaya al paso D1 para las instrucciones de limpieza.	Figura U

Limpieza y eliminación de ROZLYTREK

Paso D1

- Lávese las manos y lave también todos los elementos utilizados para administrar ROZLYTREK.
- Retire el émbolo de la jeringa del cilindro de la jeringa.
- Use solo agua limpia para lavar las partes de la jeringa y el vaso utilizado para preparar la suspensión. Deje que todos los elementos se sequen antes del siguiente uso.
- Coloque el émbolo de la jeringa en el cilindro de la jeringa cuando esté seco.
- Elimine los materiales desechables conforme a los requisitos locales.

Conservación de ROZLYTREK

- Conserve ROZLYTREK cápsulas a temperatura ambiente por debajo de 30 °C (86 °F).
- Conserve ROZLYTREK preparado en forma de suspensión a una temperatura ambiente inferior a 30 °C (86 °F).
- No conserve ROZLYTREK preparado en forma de suspensión durante más de 2 horas. Deseche la suspensión no utilizada si no se administra en las 2 horas siguientes a su preparación.
- Conserve ROZLYTREK cápsulas en su envase original y mantenga el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Mantenga ROZLYTREK y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.

Envases

De conformidad con los requisitos locales

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica.

El producto medicinal que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

4.3 PRESENTACIONES COMERCIALES

Rozlytrek 100mg

Caja x 1 frasco x 30 cápsulas duras + prospecto

Rozlytrek 200mg

Caja x 1 frasco x 90 cápsulas duras + prospecto

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños

Información de mayo de 2024

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche S.A., Basilea, Suiza por Catalent Greenville, Inc., Greenville, Estados Unidos.

Acondicionado por F. Hoffmann-La Roche Ltd. Kaiseraugst, Suiza.

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico: ecuador.informacionmedica@roche.com

Venta bajo receta médica