

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ROZLYTREK® de manera segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de ROZLYTREK.

Cápsulas de ROZLYTREK (entrectinib) para uso oral
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2019

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Indicaciones y uso (1.1, 1.2)	7/2022
Posología y administración (2.1)	7/2022
Advertencias y precauciones (5.7)	11/2021

-----INDICACIONES Y USO-----

ROZLYTREK es un inhibidor de cinasas indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para *ROS1* detectado por una prueba aprobada por la FDA. (1.1)
- Pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con tumores sólidos que:
 - tienen una fusión de genes de receptor de tirosina cinasa neurotróficos (*NTRK*) detectada por una prueba aprobada por la FDA sin una mutación de resistencia adquirida conocida,
 - son metastásicos o en los que es probable que la resección quirúrgica produzca morbilidad grave, y
 - han progresado tras el tratamiento o no tienen ningún tratamiento alternativo satisfactorio.

Esta indicación está aprobada bajo una aprobación acelerada en función de la tasa de respuesta del tumor y la durabilidad de la respuesta. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación. (1.2)

-----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- Seleccionar a los pacientes para el tratamiento en función de la presencia de reordenamiento(s) de *ROS1* o fusión génica de *NTRK*. (2.1)
- Dosis recomendada para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) positivo para *ROS1*: 600 mg por vía oral una vez al día. (2.2)
- Dosis recomendada para los tumores sólidos positivos para fusión génica de *NTRK*:
 - Adultos: 600 mg por vía oral una vez al día (2.3)
 - Pacientes pediátricos de 12 años o más: la dosis recomendada se basa en el área de superficie corporal (ASC) como se muestra a continuación (2.3)
 - ASC superior a 1.50 m²: 600 mg una vez al día
 - ASC de 1.11 a 1.50 m²: 500 mg una vez al día
 - ASC de 0.91 a 1.10 m²: 400 mg una vez al día

-----FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES-----

Cápsulas: 100 mg y 200 mg (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): Evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) antes del inicio de ROZLYTREK en pacientes con síntomas o factores de riesgo conocidos de ICC. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de ICC. Para pacientes con miocarditis, con o sin disminución de la fracción de eyección, es posible que se requiera una resonancia magnética o una biopsia cardíaca para hacer el diagnóstico. En caso de aparición reciente o empeoramiento de la ICC, suspender ROZLYTREK, volver a evaluar la FEVI e instituir el tratamiento médico adecuado. Reducir la dosis o discontinuar ROZLYTREK de manera permanente en función de la gravedad de la ICC o el empeoramiento de la FEVI. (2.4, 5.1)

- Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC): Con ROZLYTREK pueden producirse reacciones adversas en el SNC, como deterioro cognitivo, trastornos del estado de ánimo, mareo y trastornos del sueño. Suspender y luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida al mejorar o discontinuar ROZLYTREK de manera permanente en función de la gravedad. (2.4, 5.2)
- Fracturas esqueléticas: ROZLYTREK aumenta el riesgo de fracturas. Evaluar rápidamente a los pacientes con signos o síntomas de fracturas. (5.3)
- Hepatotoxicidad: Monitorear las pruebas hepáticas, incluidas la ALT y la AST, cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y, posteriormente, una vez al mes y según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar ROZLYTREK de manera permanente en función de la gravedad. Si se suspende, reanudar ROZLYTREK con la misma dosis o una dosis reducida según la gravedad. (2.4, 5.4)
- Hiperuricemia: Evaluar los niveles séricos de ácido úrico antes del inicio y periódicamente durante el tratamiento con ROZLYTREK. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hiperuricemia. Iniciar el tratamiento con medicamentos para reducir el urato según esté clínicamente indicado y suspender ROZLYTREK si se detectan signos y síntomas de hiperuricemia. Reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida tras la mejora en función de la gravedad. (2.4, 5.5)
- Prolongación del intervalo QT: Monitorear a los pacientes que tengan o estén en riesgo de prolongación del intervalo QTc. Evaluar el intervalo QT y los electrolitos al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Suspender y luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar ROZLYTREK de manera permanente en función de la gravedad. (2.4, 5.6)
- Trastornos de la visión: Suspender en caso de nuevos cambios visuales o cambios que interfieran con las actividades de la vida diaria hasta la mejoría o la estabilización. Realizar una evaluación oftalmológica según corresponda. Reanudar con la misma dosis o dosis reducida tras la mejoría o la estabilización. (2.4, 5.7)
- Toxicidad embriofetal: Puede causar daño fetal. Informar a las mujeres con capacidad de reproducción sobre el posible riesgo para el feto y el uso de métodos anticonceptivos eficaces. (5.8, 8.1, 8.3)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, estreñimiento, disgeusia, edema, mareo, diarrea, náusea, disestesia, disnea, mialgia, deterioro cognitivo, aumento de peso, tos, vómito, pirexia, artralgia y trastornos de la visión. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech llamando al 1-888-835-2555 o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS-----

- Inhibidores moderados y fuertes del CYP3A:
 - Para pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con una ASC superior a 1.50 m², reducir la dosis de ROZLYTREK si no se puede evitar la administración concurrente de inhibidores moderados o fuertes del CYP3A. (2.5, 7.1)
 - Para pacientes pediátricos de 12 años o más con una ASC inferior o igual a 1.50 m², evitar la administración concurrente con ROZLYTREK. (7.1)
- Inductores moderados y fuertes del CYP3A: Evitar la administración concurrente con ROZLYTREK. (7.1)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Lactancia: Informar que no se debe amamantar. (8.2)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA.

Revisado: 7/2022

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO***1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para *ROS1*
- 1.2 Tumores sólidos positivos para fusión génica de *NTRK*

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Dosis recomendada para el cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para *ROS1*
- 2.3 Dosis recomendada para los tumores sólidos positivos para fusión génica de *NTRK*
- 2.4 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas
- 2.5 Modificaciones de la dosis por interacciones medicamentosas
- 2.6 Administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Insuficiencia cardíaca congestiva
- 5.2 Efectos sobre el sistema nervioso central
- 5.3 Fracturas esqueléticas
- 5.4 Hepatotoxicidad
- 5.5 Hiperuricemia
- 5.6 Prolongación del intervalo QT
- 5.7 Trastornos de la visión
- 5.8 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Efectos de otros medicamentos sobre ROZLYTREK
- 7.2 Medicamentos que prolongan el intervalo QT

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

11 DESCRIPCIÓN**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para *ROS1*
- 14.2 Tumores sólidos positivos para fusión génica de *NTRK*

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no aparecen en la lista.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para *ROS1*

ROZLYTREK está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo a *ROS1*, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA.

1.2 Tumores sólidos positivos para fusión génica de *NTRK*

ROZLYTREK está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con tumores sólidos que:

- tienen una fusión de genes de receptor de tirosina cinasa neurotróficos (*NTRK*) detectada por una prueba aprobada por la FDA sin una mutación de resistencia adquirida conocida,
- son metastásicos o en los que es probable que la resección quirúrgica produzca morbilidad grave, y
- han progresado tras el tratamiento o no tienen ningún tratamiento alternativo satisfactorio.

Esta indicación está aprobada bajo una aprobación acelerada en función de la tasa de respuesta del tumor y la durabilidad de la respuesta [*consultar Estudios clínicos (14.2)*]. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Seleccionar pacientes para el tratamiento del CPCNP metastásico con ROZLYTREK en función de la presencia de reordenamiento(s) de *ROS1* en muestras tumorales [*consultar Estudios clínicos (14.1)*].

La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de reordenamiento(s) de *ROS1* en el CPCNP está disponible en <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Seleccionar pacientes para el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con ROZLYTREK en función de la presencia de fusión génica de *NTRK* [*consultar Estudios clínicos (14.2)*].

La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de fusión(es) génica(s) de *NTRK* en tumores sólidos está disponible en <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Dosis recomendada para el cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para *ROS1*

La dosis recomendada de ROZLYTREK es de 600 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

2.3 Dosis recomendada para tumores sólidos positivos para fusión génica de *NTRK*

Adultos

La dosis recomendada de ROZLYTREK en adultos es de 600 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Pacientes pediátricos de 12 años o más (adolescentes)

La dosis recomendada de ROZLYTREK se basa en el área de superficie corporal (ASC) como se muestra en la Tabla 1 que aparece a continuación. Tome ROZLYTREK por vía oral una vez al día con o sin alimentos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Tabla 1: Dosificación en pacientes pediátricos de 12 años o más (adolescentes)

Área de superficie corporal (ASC)	Dosis recomendada (vía oral una vez al día)
Más de 1.50 m ²	600 mg
1.11 a 1.50 m ²	500 mg
0.91 a 1.10 m ²	400 mg

2.4 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las reducciones de las dosis recomendadas por reacciones adversas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reducciones de las dosis recomendadas por reacciones adversas de ROZLYTREK

Acción	Adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más con ASC superior a 1.50 m ² (vía oral una vez al día)	Pacientes pediátricos de 12 años o más con una ASC de 1.11 a 1.50 m ² (vía oral una vez al día)	Pacientes pediátricos de 12 años o más con una ASC de 0.91 a 1.10 m ² (vía oral una vez al día)
Reducción de la primera dosis	400 mg	400 mg	300 mg
Reducción de la segunda dosis*	200 mg	200 mg	200 mg

*Para una modificación posterior, discontinuar ROZLYTREK de manera permanente en pacientes que no puedan tolerar ROZLYTREK después de dos reducciones de dosis.

La Tabla 3 describe las modificaciones de la dosis por reacciones adversas específicas.

Tabla 3: Modificaciones de las dosis recomendadas para ROZLYTREK por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
Insuficiencia cardíaca congestiva <i>[consultar Advertencias y precauciones (5.1)]</i>	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none">Suspender ROZLYTREK hasta la recuperación a un nivel inferior o igual al Grado 1.Reanudar con una dosis reducida.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none">Discontinuar ROZLYTREK de manera permanente.
Efectos sobre el sistema nervioso central <i>[consultar Advertencias y precauciones (5.2)]</i>	Grado 2 intolerable	<ul style="list-style-type: none">Suspender ROZLYTREK hasta la recuperación a un nivel inferior o igual al Grado 1 o al valor basal.Reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, según sea clínicamente apropiado.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none">Suspender ROZLYTREK hasta la recuperación a un nivel inferior o igual al Grado 1 o al valor basal.Reanudar con una dosis reducida.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none">Discontinuar ROZLYTREK de manera permanente.
Hepatotoxicidad	Grado 3	<ul style="list-style-type: none">Suspender ROZLYTREK hasta la recuperación a un nivel inferior o igual al Grado 1 o al valor basal.

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
[consultar Advertencias y precauciones (5.4)]		<ul style="list-style-type: none"> • Reanudar con la misma dosis si la resolución se produce en 4 semanas. • Discontinuar de manera permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas. • Reanudar con una dosis reducida para los eventos recurrentes de Grado 3 que se resuelvan en 4 semanas.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender ROZLYTREK hasta la recuperación a un nivel inferior o igual al Grado 1 o al valor basal. • Reanudar con una dosis reducida si la resolución se produce en 4 semanas. • Discontinuar de manera permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas. • Discontinuar de manera permanente en caso de eventos recurrentes de Grado 4.
	ALT o AST superior a 3 veces el LSN con bilirrubina total simultánea superior a 1.5 veces el LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis).	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar ROZLYTREK de manera permanente.
Hiperuricemia [consultar Advertencias y precauciones (5.5)]	Sintomático o Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar la medicación para reducir el urato. • Suspender ROZLYTREK hasta que mejoren los signos o síntomas. • Reanudar ROZLYTREK con la misma dosis o una dosis reducida.
Prolongación del intervalo QT [consultar Advertencias y precauciones (5.6)]	QTc superior a 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender ROZLYTREK hasta que el intervalo QTc se recupere al valor basal. • Reanudar con la misma dosis si se identifican y corrigen los factores que causaron la prolongación del intervalo QT. • Reanudar con una dosis reducida si no se identifican otros factores que hayan causado la prolongación del intervalo QT.
	Torsade de pointes; taquicardia ventricular polimórfica; signos/síntomas de arritmia grave	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar ROZLYTREK de manera permanente.
Trastornos de la visión [consultar Advertencias y precauciones (5.7)]	Grado 2 or superior	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender ROZLYTREK hasta la mejora o la estabilización. • Reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, según sea clínicamente apropiado.

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
Anemia o neutropenia <i>[consultar Reacciones adversas (6.1)]</i>	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ROZLYTREK hasta la recuperación a un nivel inferior o igual al Grado 2. Reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, según sea clínicamente apropiado.
Otras reacciones adversas clínicamente relevantes	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ROZLYTREK hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore hasta la recuperación o mejoría hasta el Grado 1 o el valor basal. Reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, si la resolución se produce dentro de las 4 semanas. Discontinuar de manera permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas. Discontinuar de manera permanente en caso de eventos recurrentes de Grado 4.

*Gravedad según la definen los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI), versión 4.0.

2.5 Modificaciones de dosis por interacciones medicamentosas

Inhibidores moderados y fuertes del CYP3A

Adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más con ASC superior a 1.50 m²

Evitar la administración concurrente de ROZLYTREK con inhibidores moderados o fuertes del CYP3A. Si no se puede evitar la administración concurrente, reducir la dosis de ROZLYTREK de la siguiente manera:

- Inhibidores moderados del CYP3A:* 200 mg vía oral una vez al día
- Inhibidores fuertes del CYP3A:* 100 mg vía oral una vez al día

Tras la suspensión de un inhibidor fuerte o moderado del CYP3A durante 3 a 5 semividas de eliminación, reanudar la dosis de ROZLYTREK que se había tomado antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor del CYP3A *[consultar Interacciones medicamentosas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)]*.

2.6 Administración

Tragar las cápsulas enteras. No abrir, triturar, masticar ni disolver el contenido de la cápsula.

Si un paciente olvida tomar una dosis, indicarle que reponga esa dosis, a menos que la siguiente dosis deba tomarse dentro de un plazo de 12 horas.

Si un paciente vomita inmediatamente después de tomar una dosis, indicarle que repita esa dosis.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cápsulas duras:

- 100 mg: Cuerpo y tapa opacos de color amarillo tamaño 2, con “ENT 100” impreso en tinta azul en el cuerpo.
- 200 mg: Cuerpo y tapa opacos naranja tamaño 0, con “ENT 200” impreso en tinta azul en el cuerpo.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Insuficiencia cardíaca congestiva

Entre los 355 pacientes que recibieron ROZLYTREK en los ensayos clínicos, se presentó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en el 3.4% de ellos, incluido el grado 3 (2.3%) [*consultar Reacciones adversas (6.1)*]. En los ensayos clínicos no se realizó el monitoreo de la función cardíaca inicial ni el monitoreo cardíaco de rutina además de electrocardiogramas (ECG) y los criterios de elegibilidad excluyeron a los pacientes con ICC sintomática, infarto del miocardio, angina inestable e injerto de derivación de la arteria coronaria dentro de los 3 meses anteriores al inicio del estudio. Entre los 12 pacientes con ICC, el promedio de tiempo hasta el inicio fue de 2 meses (intervalo: 11 días a 12 meses). ROZLYTREK se suspendió en 6 de estos pacientes (50%) y se discontinuó de manera permanente en 2 de estos pacientes (17%). La ICC se resolvió en 6 pacientes (50%) tras la suspensión o la discontinuación de ROZLYTREK y la institución de un tratamiento médico adecuado. Además, se documentó miocarditis en ausencia de ICC en el 0.3% de los pacientes.

Evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) antes del inicio de ROZLYTREK en pacientes con síntomas o factores de riesgo conocidos de ICC. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de ICC, incluidos dificultad para respirar y edema. Para los pacientes con miocarditis, con o sin disminución de la fracción de eyección, es posible que se requiera una resonancia magnética o una biopsia cardíaca para hacer el diagnóstico. Para los pacientes con ICC de nueva aparición o empeoramiento, suspender ROZLYTREK, instituir el tratamiento médico adecuado y volver a evaluar la FEVI. Según la gravedad de la ICC o el empeoramiento de la FEVI, reanudar ROZLYTREK con una dosis reducida tras la recuperación hasta el valor basal o discontinuar de manera permanente [*consultar Posología y administración (2.4)*].

5.2 Efectos sobre el sistema nervioso central

Se produjo un amplio espectro de reacciones adversas en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes que recibieron ROZLYTREK, incluidos deterioro cognitivo, trastornos del estado de ánimo, mareo y trastornos del sueño.

Entre los 355 pacientes que recibieron ROZLYTREK en los ensayos clínicos, 96 (27%) experimentaron deterioro cognitivo; los síntomas se presentaron dentro de los 3 meses posteriores al inicio de ROZLYTREK en 74 de ellos (77%). El deterioro cognitivo incluyó trastornos cognitivos (8%), estado de confusión (7%), alteración de la atención (4.8%), deterioro de la memoria (3.7%), amnesia (2.5%), afasia (2.3%), cambios en el estado mental (2%), alucinaciones (11%) y delirio (0.8%). Se produjeron reacciones adversas cognitivas de grado 3 en el 4.5% de los pacientes. Entre los 96 pacientes con deterioro cognitivo, el 13% requirió una reducción de la dosis, el 18% requirió interrumpir la dosis y el 1% discontinuó ROZLYTREK de manera permanente debido a reacciones adversas cognitivas.

Entre los 355 pacientes que recibieron ROZLYTREK en los ensayos clínicos, 36 (10%) experimentaron trastornos del estado de ánimo. El promedio de tiempo hasta la aparición de los trastornos del estado de ánimo fue de 1 mes (intervalo: 1 día a 9 meses). Los trastornos del estado de ánimo que se presentaron en el $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron ansiedad (4.8%), depresión (2.8%) y agitación (2%). Se produjeron trastornos del estado de ánimo de grado 3 en el 0.6% de los pacientes. Se informó de un suicidio cometido 11 días después de haber terminado el tratamiento. Entre los 36 pacientes que experimentaron trastornos del estado de ánimo, el 6% requirió una reducción de la dosis, el 6% requirió interrumpir la dosis y ningún paciente discontinuó ROZLYTREK de manera permanente debido a trastornos del estado de ánimo.

Se produjo mareo en 136 (38%) de los 355 pacientes. Entre los 136 pacientes que experimentaron mareo, se produjeron mareos de grado 3 en el 2.2% de ellos. El diez por ciento de los pacientes necesitó una reducción de dosis, el 7% requirió interrumpir la dosis y el 0.7% discontinuó ROZLYTREK de manera permanente debido a mareos.

Entre los 355 pacientes que recibieron ROZLYTREK en los ensayos clínicos, 51 (14%) experimentaron trastornos del sueño. Los trastornos del sueño incluyeron insomnio (7%), somnolencia (7%), hipersomnia (1.1%) y trastornos del sueño (0.3%). Se produjeron alteraciones del sueño de grado 3 en el 0.6% de los pacientes. Entre los 51 pacientes que experimentaron trastornos del sueño, el 6% requirió una reducción de la dosis y ningún paciente discontinuó ROZLYTREK de manera permanente debido a trastornos del sueño.

La incidencia de reacciones adversas en el SNC fue similar en pacientes con y sin metástasis en el SNC; sin embargo, la incidencia de mareo (38% frente a 31%), cefalea (21% frente a 13%), parestesia (20% frente a 6%), trastorno del equilibrio (13% frente a 4%) y estado de confusión (11% frente a 2%) pareció aumentar en pacientes con metástasis en el SNC que previamente habían recibido radiación en el SNC (N = 90) en comparación con los que no la habían recibido (N = 48).

Informar a los pacientes y cuidadores de estos riesgos con ROZLYTREK. Aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria peligrosa si están experimentando reacciones adversas en el SNC. Suspender y luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida ante la mejor o discontinuar ROZLYTREK de manera permanente en función de la gravedad [*consultar Posología y administración (2.4)*].

5.3 Fracturas esqueléticas

ROZLYTREK aumenta el riesgo de fracturas. En una población de seguridad ampliada que incluyó a 338 pacientes adultos y 30 pacientes pediátricos que recibieron ROZLYTREK en todos los ensayos clínicos, el 5% de los pacientes adultos y el 23% de los pacientes pediátricos sufrieron fracturas [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.4)*]. En pacientes adultos, algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída u otro traumatismo en la zona afectada, mientras que en los pacientes pediátricos todas las fracturas se produjeron en pacientes con traumatismo mínimo o sin traumatismo. En general, hubo una evaluación inadecuada de la participación tumoral en el sitio de la fractura; sin embargo, en algunos pacientes se notificaron anomalías radiológicas posiblemente indicativas de participación tumoral. Tanto en pacientes adultos como pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera u otras fracturas de extremidades inferiores (por ejemplo, diáfisis femoral o tibial). En un número limitado de pacientes se produjeron fracturas bilaterales del cuello femoral. El promedio de tiempo hasta la fractura fue de 3.8 meses (intervalo: 0.3 a 18.5 meses) en adultos y de 4.0 meses (intervalo: 1.8 meses a 7.4 meses) en pacientes pediátricos. ROZLYTREK se interrumpió en el 41% de los adultos y el 43% de los pacientes pediátricos debido a fracturas. Ningún paciente discontinuó ROZLYTREK de manera permanente debido a fracturas.

Evaluar rápidamente a los pacientes con signos o síntomas de fracturas (por ejemplo, dolor, cambios en la movilidad, deformidad). No hay datos sobre los efectos de ROZLYTREK en la curación de fracturas conocidas y el riesgo de fracturas futuras.

5.4 Hepatotoxicidad

Entre los 355 pacientes que recibieron ROZLYTREK se produjo un aumento de la AST de cualquier grado en el 42% de ellos y un aumento de la ALT de cualquier grado en el 36%. Se produjo un aumento de AST o ALT de grado 3-4 en el 2.5% y el 2.8% de los pacientes, respectivamente; la incidencia puede subestimarse ya que el 4.5% de los pacientes no se sometieron a pruebas de función hepática después del tratamiento [*consultar Reacciones adversas (6.1)*]. El promedio de tiempo hasta la aparición del aumento de AST fue de 2 semanas (intervalo: 1 día a 29.5 meses). El promedio de tiempo hasta la aparición del aumento de ALT fue de 2 semanas (intervalo: 1 día a 9.2 meses). Se produjo un aumento de AST o ALT que llevó a interrupciones o reducciones de la dosis en el 0.8% de los pacientes en ambos casos. ROZLYTREK se discontinuó de manera permanente debido al aumento de AST o ALT en el 0.8% de los pacientes.

Monitorear las pruebas hepáticas, incluidas la ALT y la AST, cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y, posteriormente, una vez al mes y según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar ROZLYTREK de manera permanente en función de la gravedad. Si se suspende, reanude ROZLYTREK con la misma dosis o con una dosis reducida [*consultar Posología y administración (2.4)*].

5.5 Hiperuricemia

Entre los 355 pacientes que recibieron ROZLYTREK en los ensayos clínicos, 32 pacientes (9%) experimentaron hiperuricemia notificada como reacciones adversas con síntomas, así como niveles elevados de ácido úrico. Se produjo hiperuricemia de grado 4 en el 1.7% de los pacientes, incluido un paciente que murió debido al síndrome de lisis tumoral. Entre los 32 pacientes con reacciones adversas hiperuricémicas, el 34% requirió medicación reductora de urato para reducir los niveles de ácido úrico, el 6% requirió reducir la dosis y el 6% requirió interrumpir la dosis. La hiperuricemia se resolvió en el 73% de los pacientes tras el inicio del tratamiento para reducir el urato sin interrupción o reducción de la dosis de ROZLYTREK. Ningún paciente discontinuó ROZLYTREK de manera permanente debido a hiperuricemia.

Evaluar los niveles séricos de ácido úrico antes de iniciar ROZLYTREK y periódicamente durante el tratamiento. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hiperuricemia. Iniciar el tratamiento con medicamentos para reducir el urato según esté clínicamente indicado y suspender ROZLYTREK para detectar signos y síntomas de hiperuricemia. Reanudar ROZLYTREK a la misma dosis o con una dosis reducida tras la mejora de los signos o síntomas según la gravedad [*consultar Posología y administración (2.4)*].

5.6 Prolongación del intervalo QT

Entre los 355 pacientes que recibieron ROZLYTREK a lo largo de los ensayos clínicos, el 3.1% de ellos con al menos una evaluación de ECG posterior al inicio experimentaron una prolongación del intervalo QTcF de > 60 ms después de iniciar ROZLYTREK y el 0.6% tuvo un intervalo QTcF > 500 ms [*consultar Reacciones adversas (6.1) y Farmacología clínica (12.2)*].

Monitorear a los pacientes que ya tengan o corran un riesgo significativo de desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluidos los pacientes con síndromes de QT largo conocidos, bradiarritmias clínicamente significativas, insuficiencia cardíaca grave o no controlada y aquellos que estén tomando otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QTc. Evaluar el intervalo QT y los electrolitos de valor basal y periódicamente durante el tratamiento, ajustando la frecuencia en función de los factores de riesgo, como la insuficiencia cardíaca congestiva, las anomalías electrolíticas o los medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QTc. Según la gravedad de la prolongación del intervalo QTc, suspender ROZLYTREK y después continuar con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinuar de manera permanente [*consultar Posología y administración (2.4)*].

5.7 Trastornos de la visión

Entre los 355 pacientes que recibieron ROZLYTREK en los ensayos clínicos, se produjeron cambios en la visión en 21% de los pacientes, incluidos los de Grado 1 (17%), Grado 2 (2.8%) y Grado 3 (0.8%) [*consultar Reacciones adversas (6.1)*]. Los trastornos de la visión que se presentaron en el $\geq 1\%$ incluyeron visión borrosa (9%), fotofobia (5%), diplopía (3.1%), deterioro visual (2%), fotopsia (1.1%), cataratas (1.1%) y miodesopsia (moscas volantes en el vítreo) (1.1%).

Para los pacientes con nuevos cambios visuales o cambios que interfieran con las actividades de la vida diaria, suspender ROZLYTREK hasta la mejora o la estabilización y realizar una evaluación oftalmológica según sea clínicamente apropiado. Tras la mejora o estabilización, reanudar ROZLYTREK con la misma dosis o con una dosis reducida [*consultar Posología y administración (2.4)*].

5.8 Toxicidad embrionofetal

Según los informes de la literatura en humanos con mutaciones congénitas que conducen a cambios en la señalización de TRK, los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, ROZLYTREK puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de entrectinib a ratas preñadas produjo malformaciones con exposiciones aproximadamente 2.7 veces superiores a la exposición humana a la dosis de 600 mg según el área debajo de la curva (AUC, por sus siglas en inglés).

Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las pacientes con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ROZLYTREK y durante 5 semanas después de la dosis final. Aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ROZLYTREK y durante 3 meses después de la dosis final [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.1 y 8.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras partes de la etiqueta:

- Insuficiencia cardíaca congestiva [*consultar Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Efectos sobre el sistema nervioso central [*consultar Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Fracturas esqueléticas [*consultar Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Hepatotoxicidad [*consultar Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Hiperuricemia [*consultar Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Prolongación del intervalo QT [*consultar Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Trastornos de la visión [*consultar Advertencias y precauciones (5.7)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y los que se presentan a continuación reflejan la exposición a ROZLYTREK en 355 pacientes, incluidos 172 (48%) pacientes expuestos durante 6 meses o más y 84 (24%) pacientes expuestos durante 1 año o más. ROZLYTREK se estudió en un ensayo de búsqueda de dosis en adultos [ALKA (n = 57)], un ensayo de búsqueda de dosis y estimación de la actividad en adultos [STARTRK-1 (n = 76)], un ensayo de búsqueda de dosis y estimación de la actividad en pacientes pediátricos y adultos [STARTRK-NG (n = 16)] y un ensayo de estimación de la actividad con un solo grupo en adultos [STARTRK-2 (n = 206)].

Las características de la población fueron: edad promedio de 55 años (rango: 4 a 86 años); el 5% (n = 17) tenían menos de 18 años; el 55% eran mujeres; el 66% eran blancos, el 23% eran asiáticos, el 5% eran negros y el 3% eran hispanos/latinos. Los tumores más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron de pulmón (56%), sarcoma (8%) y de colon (5%). Las fusiones del gen *ROS1* estuvieron presentes en el 42% y las fusiones génicas *NTRK* estuvieron presentes en el 20%. La mayoría de los adultos (75%) recibió 600 mg de ROZLYTREK por vía oral una vez al día. Las dosis variaron de 100 mg/m² a 1600 mg/m² una vez al día en adultos y de 250 mg/m² a 750 mg/m² una vez al día en pacientes pediátricos. ROZLYTREK no está indicado en pacientes pediátricos menores de 12 años [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

Se produjeron reacciones adversas graves en el 39% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía (3.9%), disnea (3.7%), derrame pleural (3.4%), sepsis (2.5%), embolia pulmonar (2.3%), insuficiencia respiratoria (2%) y pirexia (2%). Se produjeron reacciones adversas de grado 3 o 4 en el 60% de los pacientes; las más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron infección pulmonar (5%), aumento de peso (7%), disnea (6%), fatiga/astenia (5%), trastornos cognitivos (4.5%), síncope (2.5%), embolia pulmonar (3.4%), hipoxia (3.4%), derrame pleural (3.1%), hipotensión (2.8%), diarrea (2%) e infección de las vías urinarias (2.5%). Los eventos mortales incluyeron disnea (0.6%), neumonía (0.6%), sepsis (0.6%), suicidio (0.3%), perforación del intestino grueso (0.3%) y síndrome de lisis tumoral (0.3%). Un paciente desarrolló miocarditis de grado 4 tras una dosis de ROZLYTREK, que se resolvió tras la interrupción del tratamiento con ROZLYTREK y la administración de dosis altas de corticosteroides.

Se produjo discontinuación permanente debido a una reacción adversa en el 9% de los pacientes que recibieron ROZLYTREK. Las reacciones adversas más frecuentes (< 1% cada una) que dieron lugar a la discontinuación permanente fueron neumonía, paro cardiorrespiratorio, disnea y fatiga.

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a reacciones adversas en el 46% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que provocaron interrupción fueron aumento de la creatinina en sangre (4%), fatiga (3.7%), anemia (3.1%), diarrea (2.8%), pirexia (2.8%), mareo (2.5%), disnea (2.3%), náusea (2.3%), neumonía (2.3%), trastornos cognitivos (2%) y neutropenia (2%).

Se produjeron reducciones de dosis debido a reacciones adversas en el 29% de los pacientes que recibieron ROZLYTREK. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a reducciones de dosis ($\geq 1\%$) fueron mareo (3.9%), aumento de la creatinina en sangre (3.1%), fatiga (2.3%), anemia (1.7%) y aumento de peso (1.4%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, estreñimiento, disgeusia, edema, mareo, diarrea, náusea, disestesia, disnea, mialgia, deterioro cognitivo, aumento de peso, tos, vómito, pirexia, artralgia y trastornos de la visión.

En la tabla 4 se resumen las reacciones adversas observadas en estos 355 pacientes.

Tabla 4: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes que recibieron ROZLYTREK en ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG

Reacciones adversas	ROZLYTREK N = 355	
	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3^*$ (%)
General		
Fatiga ¹	48	5
Edema ²	40	1.1
Pirexia	21	0.8
Gastrointestinales		
Estreñimiento	46	0.6
Diarrea	35	2.0
Náusea	34	0.3
Vómito	24	0.8
Dolor abdominal ³	16	0.6
Sistema nervioso		
Disgeusia	44	0.3
Mareo ⁴	38	0.8
Disestesia ⁵	34	0.3
Deterior cognitivo ⁶	27	4.5
Neuropatía sensorial periférica ⁷	18	1.1
Cefalea	18	0.3
Ataxia ⁸	17	0.8
Sueño ⁹	14	0.6
Trastornos del estado de ánimo ¹⁰	10	0.6
Respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	30	6*
Tos	24	0.3
Tejido musculoesquelético y conectivo		
Mialgia ¹¹	28	1.1
Artralgia	21	0.6
Debilidad muscular	12	0.8
Dolor de espalda	12	1
Dolor de extremidades	11	0.3
Metabolismo y nutrición		
Aumento de peso	25	7

Reacciones adversas	ROZLYTREK N = 355	
	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3^*$ (%)
Disminución del apetito	13	0.3
Deshidratación	10	1.1
Ojos		
Trastornos de la visión ¹²	21	0.8
Infecciones		
Infección de las vías urinarias	13	2.3
Infección pulmonar ¹³	10	6*
Vasculares		
Hipotensión ¹⁴	18	2.8
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción ¹⁵	11	0.8

* Grados 3 a 5, que incluyen reacciones adversas mortales, incluidos 2 eventos de neumonía y 2 eventos de disnea.

¹Incluye fatiga y astenia

² Incluye edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico e hinchazón periférica

³ Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal, malestar abdominal inferior y sensibilidad abdominal

⁴ Incluye mareo, vértigo y mareo postural

⁵ Incluye parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia, hipoestesia oral, eritrodisestesia palmoplantar, parestesia oral e hipoestesia genital

⁶ Incluye amnesia, afasia, trastorno cognitivo, estado de confusión, delirio, alteración de la atención, alucinaciones, alucinaciones visuales, deterioro de la memoria, trastorno mental y cambios en el estado mental

⁷ Incluye neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica y neuropatía sensorial periférica

⁸ Incluye ataxia, trastorno del equilibrio y alteraciones de la marcha

⁹ Incluye hipersomnia, insomnio, trastorno del sueño y somnolencia

¹⁰ Incluye ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, alteración del estado de ánimo, cambios de humor, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente y retraso psicomotor

¹¹ Incluye dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, mialgia y dolor de cuello

¹² Incluye ceguera, cataratas, cataratas corticales, erosión corneal, diplopía, trastornos oculares, fotofobia, fotopsia, hemorragia retiniana, visión borrosa, deterioro visual, adherencias vítreas, desprendimiento del vítreo y miodesopsia (moscas volantes en el vítreo)

¹³ Incluye infección de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar, neumonía e infección de las vías respiratorias

¹⁴ Incluye hipotensión e hipotensión ortostática

¹⁵ Incluye erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa y erupción papular

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que se produjeron en $\leq 10\%$ de los pacientes incluyen disfagia (10%), caídas (8%), derrame pleural (8%), fracturas (6%), hipoxia (4.2%), embolia pulmonar (3.9%), síncope (3.9%), insuficiencia cardíaca congestiva (3.4%) y prolongación del intervalo QT (3.1%).

En la Tabla 5 se resumen las anomalías de laboratorio.

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio ($\geq 20\%$) que empeoraron desde el valor basal en pacientes que recibieron ROZLYTREK en ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG

Anormalidad de laboratorio	ROZLYTREK Grado CTCAE del NCI	
	Todos los grados (%) ¹	Grado 3 o 4 (%) ¹
Hematológicas		
Anemia	67	9
Linfopenia	40	12
Neutropenia	28	7
Químicas		
Aumento de creatinina ²	73	2.1
Hiperuricemia	52	10
Aumento de AST	44	2.7
Aumento de ALT	38	2.9
Hipernatremia	35	0.9
Hipocalcemia	34	1.8
Hipofosfatemia	30	7
Aumento de la lipasa	28	10
Hipoalbuminemia	28	2.9
Aumento de la amilasa	26	5.4
Hipercalemia	25	1.5
Aumento de la fosfatasa alcalina	25	0.9
Hiperglucemia ³	NE ³	3.8

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa

¹ El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un valor basal y un valor de laboratorio posterior al tratamiento, que osciló entre 111 y 346 pacientes.

² Basado en CTCAE del NCI, v5.0

³ NE = No evaluable. Los Grados 1 y 2 no se pudieron determinar mediante CTCAE del NCI, v5.0, ya que no se recopilaron los valores de glucosa en ayunas.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efecto de otros medicamentos sobre ROZLYTREK

Inhibidores moderados y fuertes del CYP3A

Adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más con ASC superior a 1.50 m²

La administración concurrente de ROZLYTREK con un inhibidor fuerte o moderado del CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de entrectinib [*consultar Farmacología clínica (12.3)*], lo que podría aumentar la frecuencia o la gravedad de las reacciones adversas. Evitar la administración concurrente de inhibidores fuertes o moderados del CYP3A con ROZLYTREK. Si la administración concurrente es inevitable, reducir la dosis de ROZLYTREK [*consultar Posología y administración (2.5)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

Pacientes pediátricos de 12 años o más con una ASC inferior o igual a 1.50 m²

Evitar la administración concurrente de ROZLYTREK con inhibidores moderados o fuertes del CYP3A [*consultar Farmacología clínica (12.3)*].

Evitar los productos de toronja durante el tratamiento con ROZLYTREK, ya que contienen inhibidores del CYP3A.

Inductores moderados y fuertes del CYP3A

La administración concurrente de ROZLYTREK con un inductor fuerte o moderado del CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de entrectinib [*consultar Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede reducir la eficacia de ROZLYTREK. Evitar la administración concurrente de inductores fuertes y moderados del CYP3A con ROZLYTREK.

7.2 Medicamentos que prolongan el intervalo QT

La prolongación del intervalo QTc puede ocurrir con ROZLYTREK. Evitar la administración concurrente de ROZLYTREK con otros productos con potencial conocido de prolongar el intervalo Qt/QTc [*consultar Advertencias y precauciones (5.6) y Farmacología clínica (12.2)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Según los informes de la literatura en humanos con mutaciones congénitas que conducen a cambios en la señalización de TRK, los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción [*consultar Farmacología clínica (12.1)*], ROZLYTREK puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de ROZLYTREK en mujeres embarazadas. La administración de entrectinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis produjo malformaciones con exposiciones maternas aproximadamente 2.7 veces superiores a la exposición humana a la dosis de 600 mg (*consultar Datos*). Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento graves y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Datos

Datos de humanos

Los informes publicados de individuos con mutaciones congénitas en las proteínas de la vía TRK sugieren que las disminuciones en la señalización mediada por TRK están correlacionadas con la obesidad, los retrasos en el desarrollo, el deterioro cognitivo, la insensibilidad al dolor y la anhidrosis.

Datos de animales

La administración de entrectinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis a una dosis de 200 mg/kg [que dio lugar a exposiciones de hasta 2.7 veces la exposición humana (AUC) a la dosis de 600 mg] produjo toxicidad materna y malformaciones fetales, incluidos defectos de cierre del cuerpo (onfalocele y gastrosquisis) y malformaciones de las vértebras, costillas y extremidades (micromelia y adactilia), pero no embrioletalidad. Se produjeron pesos fetales más bajos y una osificación esquelética reducida a dosis ≥ 12.5 y 50 mg/kg [aproximadamente 0.2 y 0.9 veces la exposición humana (AUC) a la dosis de 600 mg], respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de entrectinib o sus metabolitos en la leche humana ni sobre sus efectos en el lactante ni en la producción de leche. Debido a las posibles reacciones adversas de ROZLYTREK en niños amamantados, aconsejar a la mujer lactante que interrumpa la lactancia durante el tratamiento con ROZLYTREK y durante 7 días después de la dosis final.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar ROZLYTREK [consultar *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Anticoncepción

ROZLYTREK puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas [consultar *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Mujeres

Aconsejar a las pacientes con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ROZLYTREK y durante al menos 5 semanas después de la dosis final [consultar *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Hombres

Aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ROZLYTREK y durante 3 meses después de la dosis final [consultar *Toxicología no clínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de ROZLYTREK en pacientes pediátricos de 12 años o más con tumores sólidos con fusión génica de *NTRK*. La eficacia de ROZLYTREK en pacientes adolescentes se estableció a partir de la extrapolación de los datos de tres ensayos clínicos abiertos de un solo grupo en pacientes adultos con tumores sólidos que albergaban una fusión génica de *NTRK* (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2) y datos farmacocinéticos en adolescentes inscritos en STARTRK-NG. Las dosis de ROZLYTREK basadas en el área de superficie corporal en pacientes pediátricos de 12 años o más produjeron una exposición sistémica similar en comparación con la de los adultos que recibieron una dosis de ROZLYTREK de 600 mg [consultar *Posología y administración (2.3)*, *Reacciones adversas (6.1)*, *Farmacología clínica (12.3)* y *Estudios clínicos (14.2)*].

La experiencia clínica con ROZLYTREK en pacientes pediátricos es limitada. La seguridad de ROZLYTREK en pacientes pediátricos de 12 años o más se estableció con base en la extrapolación de datos en adultos y datos de 30 pacientes pediátricos inscritos en STARTRK-NG. De estos 30 pacientes, el 7% tenía < 2 años (n = 2), el 77% tenía de 2 a < 12 años (n = 23), el 17% tenía de 12 a < 18 años (n = 5); el 57% tenía enfermedad metastásica (n = 17) y el 44% tenía enfermedad localmente avanzada (n = 13); y todos los pacientes habían recibido tratamiento previo para su cáncer, incluidas cirugía, radioterapia o terapia sistémica. Los cánceres más comunes fueron neuroblastoma (47%), tumores primarios del SNC (30%) y sarcoma (10%). El promedio de la duración de la exposición para todos los pacientes pediátricos fue de 4.2 meses (intervalo: 0.2 a 22.7 meses).

Debido al pequeño número de pacientes pediátricos y adultos, el diseño de los estudios clínicos de ROZLYTREK de un solo grupo y los factores de confusión, como las diferencias en la susceptibilidad a las infecciones entre pacientes pediátricos y adultos, no es posible determinar si las diferencias observadas en la incidencia de las reacciones adversas a ROZLYTREK están relacionadas con la edad del paciente u otros factores. En una base de datos de seguridad ampliada que incluyó a 338 pacientes adultos y 30 pacientes pediátricos que recibieron ROZLYTREK en todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas de grado 3 o 4 y las anomalías de laboratorio que se presentaron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) en pacientes pediátricos (n = 30) en comparación con adultos (n = 338) fueron neutropenia (27% frente a 2%), fracturas óseas (23% frente a 5%), aumento de peso (20% frente a 7%), trombocitopenia (10% frente a 0.3%), linfopenia (7% frente a 1%), aumento de la gamma-glutamil transferasa (7% frente a 0%) e infección relacionada con el dispositivo (7% frente a 0.3%). Tres pacientes pediátricos discontinuaron ROZLYTREK de manera permanente debido a una reacción adversa (edema pulmonar de grado 4, disnea de grado 3 y pancreatitis de grado 4).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ROZLYTREK en pacientes pediátricos menores de 12 años con tumores sólidos con fusión génica de *NTRK*.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ROZLYTREK en pacientes pediátricos con CPCNP positivo a *ROS1*.

Datos de toxicidad en animales juveniles

En un estudio toxicológico de 13 semanas en ratas jóvenes, los animales recibieron dosis diarias desde el día 7 hasta el día 97 (aproximadamente equivalente al recién nacido hasta la edad adulta). El entrectinib dio como resultado:

- disminución del aumento de peso corporal y retraso de la maduración sexual a dosis ≥ 4 mg/kg/día (aproximadamente 0.06 veces la exposición humana [AUC] a la dosis de 600 mg),
- deficiencias en las evaluaciones neuroconductuales, incluida la batería de observación funcional y el aprendizaje y la memoria (a dosis ≥ 8 mg/kg/día, aproximadamente 0.14 veces la exposición humana a la dosis de 600 mg), y
- disminución de la longitud del fémur a dosis ≥ 16 mg/kg/día (aproximadamente 0.18 veces la exposición humana a la dosis de 600 mg).

8.5 Uso geriátrico

De los 355 pacientes que recibieron ROZLYTREK en los ensayos clínicos, el 25% tenía 65 años o más y el 5% tenía 75 años o más. Los estudios clínicos de ROZLYTREK no incluyeron un número suficiente de pacientes geriátricos para determinar si responden de manera diferente a como lo hacen los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal

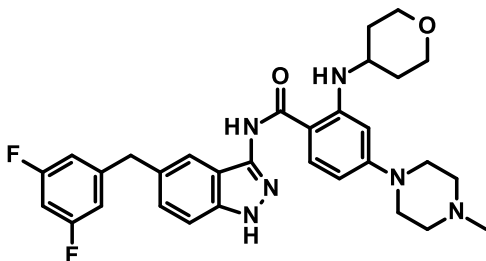
No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr de 30 a < 90 ml/min calculada mediante la ecuación de Cockcroft-Gault). ROZLYTREK no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) [consultar *Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ 1.5 veces el LSN). ROZLYTREK no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1.5 a 3 veces el LSN) y grave (bilirrubina total > 3 veces el LSN) [consultar *Farmacología clínica (12.3)*].

11 DESCRIPCIÓN

El entrectinib es un inhibidor de las cinasas. La fórmula molecular para entrectinib es $C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$ y el peso molecular es 560.64 Daltons. El nombre químico es N-[5-(3,5-difluorobencil) -1H-indazol-3-il] -4-(4-metilpiperazin-1-il) -2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino) benzamida. La estructura química de entrectinib es la siguiente:



El entrectinib es un polvo de color blanco a rosa pálido.

Las cápsulas de ROZLYTREK (entrectinib) para uso oral se presentan en forma de cápsulas duras impresas que contienen 100 mg (cápsula de HPMC amarilla opaca) o 200 mg de entrectinib (cápsula de HPMC naranja opaca). Los ingredientes inactivos son ácido tartárico, lactosa anhidra, hipromelosa, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

La cubierta de la cápsula opaca de color amarillo contiene hipromelosa, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo. La cubierta de la cápsula opaca de color naranja contiene hipromelosa, dióxido de titanio y amarillo FD&C #6. La tinta de impresión contiene goma laca, propilenglicol, solución de amoníaco fuerte y laca de aluminio FD&C azul #2.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El entrectinib es un inhibidor de los receptores de tirosina cinasa relacionados con la tropomiosina (TRK) TRKA, TRKB y TRKC (codificadas por los genes del receptor de tirosina cinasa neurotróficos [*NTRK*] *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, respectivamente), la proteína tirosina cinasa codificada por el protooncogén ROS1 (*ROS1*) y cinasa del linfoma anaplásico (*ALK*) con valores de IC_{50} de 0.1 a 2 nM. Entrectinib también inhibe JAK2 y TNK2 con valores de $IC_{50} > 5$ nM. El principal metabolito activo de entrectinib, M5, mostró una actividad in vitro similar contra TRK, ROS1 y ALK.

Las proteínas de fusión que incluyen los dominios de cinasa TRK, ROS1 o ALK pueden impulsar el potencial tumorigénico a través de la hiperactivación de las vías de señalización descendentes que conducen a una proliferación celular sin restricciones. Entrectinib demostró inhibición in vitro e in vivo de líneas celulares cancerosas derivadas de múltiples tipos de tumores que albergan los genes de fusión *NTRK*, *ROS1* y *ALK*.

Entrectinib demostró relaciones de concentración en el cerebro y el plasma en estado estacionario de 0.4 – 2.2 en múltiples especies animales (ratones, ratas y perros) y demostró actividad antitumoral in vivo en ratones con implantación intracraneal de líneas celulares tumorales dirigidas por TRKA y ALK.

12.2 Farmacodinámica

Se desconocen las relaciones exposición-respuesta a entrectinib y la evolución temporal de las respuestas farmacodinámicas.

Electrofisiología cardíaca

En todos los ensayos clínicos, el 3.1% de 355 pacientes que recibieron ROZLYTREK en dosis que oscilaban entre 100 mg y 2600 mg diarios en ayunas o alimentados (el 75% recibieron 600 mg por vía oral una vez al día) y que contaban al menos con una evaluación de ECG de línea basal, experimentaron una prolongación del intervalo QTcF de > 60 ms después del inicio ROZLYTREK y el 0.6% tuvieron un intervalo QTc > 500 ms [consultar Advertencias y precauciones (5.6)].

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de entrectinib y su principal metabolito circulante farmacológicamente activo, M5, se caracterizó en pacientes adultos con CPCNP positivo para *ROS1*, tumores sólidos positivos para fusión génica de *NTRK* y sujetos sanos. La farmacocinética de entrectinib y M5 es lineal y no depende de la dosis ni del tiempo. El estado estacionario se alcanza dentro de un plazo de una semana para entrectinib y de dos semanas para M5 tras la administración diaria de ROZLYTREK. Los parámetros farmacocinéticos para entrectinib y M5 se describen en la Tabla 6.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos para Entrectinib y el metabolito M5

Parámetro	Entrectinib Promedio* (% CV)	M5 Promedio* (% CV)
AUC _{DI} (nM*h)	31800 (48%)	10200 (82%)
AUC _{ss} (nM*h)	48000 (77%)	24000 (97%)
C _{maxDI} (nM)	2250 (58%)	622 (79%)
C _{maxss} (nM)	3130 (80%)	1250 (90%)
R _{acc(AUC)}	1.55 (49%)	2.84 (93%)

* Media geométrica

Absorción

La concentración plasmática máxima de entrectinib se alcanzó entre 4 y 6 horas después de la administración oral de una dosis de 600 mg.

Efecto de los alimentos

Una comida rica en grasas (aproximadamente el 50% del contenido calórico total) y alta en calorías (aproximadamente de 800 a 1000 calorías) no tuvo un efecto significativo en la exposición a entrectinib.

Distribución

Entrectinib y su metabolito principal activo, M5, se unen en > 99% a las proteínas plasmáticas humanas in vitro.

El volumen aparente de distribución estimado (V/F) fue de 551 l y 81.1 l para entrectinib y M5, respectivamente.

Eliminación

El aclaramiento aparente estimado (CL/F) fue de 19.6 l/h y 52.4 l/h para entrectinib y M5, respectivamente. Las semividas de eliminación de entrectinib y M5 se estimaron en 20 y 40 horas, respectivamente.

Metabolismo

El entrectinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 (~76%). El metabolito activo, M5, (formado por CYP3A4) es el único metabolito circulante activo importante identificado. M5 tiene una potencia farmacológica similar a la de entrectinib in vitro y las exposiciones circulantes a M5 en estado estacionario en los pacientes representaron el 40% de la exposición correspondiente a entrectinib.

Excreción

Tras la administración oral de una dosis oral única de entrectinib marcado con [¹⁴C], el 83% de la radiactividad se excretó en las heces (el 36% de la dosis como entrectinib inalterado y el 22% como M5) con excreción mínima en la orina (3%).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de entrectinib en función de la edad (de 12 a 86 años), el sexo, la raza (blancos, asiáticos y negros), el peso corporal (de 32 a 130 kg), la insuficiencia renal de leve a moderada (CLcr de 30 a < 90 ml/min) y la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ 1.5 veces el LSN). Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática moderada a grave o la insuficiencia renal grave en la farmacocinética de entrectinib.

Pacientes pediátricos

Las exposiciones sistémicas pronosticadas para dosis basadas en el área de la superficie corporal de 600 mg (ASC > 1.50 m²), 500 mg (ASC de 1.11 a 1.50 m²) y 400 mg (ASC de 0.91 a 1.10 m²) en pacientes pediátricos de 12 años o más son comparables a la exposición en adultos con la dosis de 600 mg [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos

Efecto de los inhibidores del CYP3A sobre Entrectinib: La administración concurrente de itraconazol (un inhibidor fuerte del CYP3A) con una dosis única de 100 mg de ROZLYTREK aumentó el AUC_{0-INF} de entrectinib 6 veces y 1.7 veces la C_{máx} [consultar *Interacciones medicamentosas (7.1)*]. Se prevé que la administración concurrente de un inhibidor moderado del CYP3A con ROZLYTREK aumente el AUC_{0-Tau} de entrectinib en 3 veces y la C_{máx} en 2.9 veces.

Efecto de los inductores del CYP3A sobre el entrectinib: La administración concurrente de rifampina (un inductor fuerte del CYP3A) con una dosis única de 600 mg de ROZLYTREK redujo el AUC_{0-INF} de entrectinib en 77% y la C_{máx} en 56% [consultar *Interacciones medicamentosas (7.1)*]. Se prevé que la administración concurrente de un inductor moderado del CYP3A con ROZLYTREK reduzca el AUC_{0-Tau} de entrectinib en 56% y la C_{máx} en 43%.

Efecto de los fármacos reductores del ácido gástrico sobre el entrectinib: La administración concurrente de un inhibidor de la bomba de protones (IBP), lansoprazol, con una dosis única de 600 mg de ROZLYTREK, redujo el AUC de entrectinib en 25% y la C_{máx} en 23%.

Efecto del entrectinib sobre los sustratos del CYP: La administración concurrente de 600 mg de ROZLYTREK una vez al día con midazolam oral (un sustrato sensible) en pacientes aumentó el AUC de midazolam en 50%, pero redujo la C_{máx} de midazolam en 21% [consultar *Interacciones medicamentosas (7.1)*].

Efecto del entrectinib sobre los transportadores: La administración concurrente de una dosis única de 600 mg de ROZLYTREK con digoxina [un sustrato sensible de la glicoproteína P (P-gp)] aumentó la C_{máx} de digoxina en 28% y el AUC en 18%.

Estudios in vitro

El entrectinib no es un sustrato de la P-gp o la BCRP, pero M5 es un sustrato de la P-gp y la BCRP. Entrectinib y M5 no son sustratos de OATP1B1 ni OATP1B3.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con entrectinib. El entrectinib no fue mutagénico in vitro en el ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames); sin embargo, un ensayo in vitro en linfocitos cultivados de sangre periférica humana demostró un potencial de segregación cromosómica anormal (aneugenicidad). El entrectinib no fue clastogénico ni aneugénico en el ensayo de micronúcleos in vivo en ratas y no indujo daño en el ADN en un ensayo cometa en ratas.

No se realizaron estudios de fertilidad exclusivos con entrectinib. Con la excepción de las disminuciones dependientes de la dosis en el peso de la próstata en perros machos, no se observaron efectos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en estudios de toxicología general realizados en ratas y perros a dosis que dieron como resultado exposiciones de hasta aproximadamente 3.2 veces la exposición humana (AUC) a la dosis de 600 mg.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para *ROS1*

La eficacia de ROZLYTREK se evaluó en un subgrupo agrupado de pacientes con CPCNP metastásico positivo para *ROS1* que recibieron ROZLYTREK en diversas dosis y programas (el 90% recibió 600 mg de ROZLYTREK por vía oral una vez al día) y se inscribieron en uno de los tres estudios clínicos abiertos, multicéntricos, de un solo grupo: ALKA, STARTRK-1 (NCT02097810) y STARTRK-2 (NCT02568267). Para ser incluidos en este subgrupo agrupado, los pacientes debían tener CPCNP positivo para *ROS1* confirmado histológicamente, recidivante o metastásico, estado funcional ECOG ≤ 2 , enfermedad mensurable según RECIST v 1.1, ≥ 18 meses de seguimiento desde la primera evaluación del tumor después del tratamiento y sin terapia previa con un inhibidor de *ROS1*. La identificación de la fusión génica de *ROS1* en muestras tumorales se determinó de forma prospectiva en laboratorios locales utilizando una hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés), secuenciación de próxima generación (NGS, por sus siglas en inglés) o pruebas desarrolladas en laboratorio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Todos los pacientes se evaluaron para detectar lesiones del SNC al inicio del estudio. Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR) de acuerdo con RECIST v1.1 evaluadas por una revisión central independiente ciega (BICR, por sus siglas en inglés). La respuesta intracraneal de acuerdo con RECIST v1.1 se evaluó mediante BICR. Las evaluaciones de los tumores con imágenes se realizaron cada 8 semanas.

Se evaluó la eficacia en 92 pacientes con CPCNP positivo para *ROS1*. El promedio de edad fue de 53 años (rango: 27 a 86); mujeres (65%); blancos (48%); asiáticos (45%); negros (5%); hispanos o latinos (2.4%); nunca fumaron (59%), y estado de desempeño ECOG de 0 o 1 (88%). El noventa y nueve por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica, incluido el 42% con metástasis en el SNC; el 96% tenía adenocarcinoma; el 65% había recibido quimioterapia previa a base de platino para la enfermedad metastásica o recidivante y ningún paciente había progresado en menos de 6 meses después de la terapia adyuvante o neoadyuvante a base de platino. La positividad de *ROS1* se determinó mediante NGS en el 79%, FISH en el 16% y PCR en el 4%. El veinticinco por ciento recibió confirmación del laboratorio central de la positividad de *ROS1* mediante una prueba de NGS validada analíticamente.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados de eficacia en pacientes con CPCNP positivo para *ROS1* según la evaluación de BICR

Parámetros de eficacia	ROZLYTREK N = 92
Tasa de respuesta global (IC del 95%)	74% (64, 83)
Respuesta completa	15%
Respuesta parcial	59%
Duración de la respuesta (DR)*	N = 68
Intervalo (meses)	2.4, 55.2+
% DR ≥ 9 meses	75%
% DR ≥ 12 meses	57%
% DR ≥ 18 meses	38%

Intervalo de confianza (IC) calculado mediante el método de Clopper-Pearson.

* DR observada

+ indica una respuesta continua

Entre los 92 pacientes, 10 tenían metástasis mensurables en el SNC al inicio según la evaluación de la BICR y no habían recibido radioterapia dirigida al cerebro en los 2 meses anteriores a la entrada al estudio. Se observaron respuestas en lesiones intracraneales en 7 de estos 10 pacientes.

14.2 Tumores sólidos positivos para fusión génica de *NTRK*

La eficacia de ROZLYTREK se evaluó en un subgrupo agrupado de pacientes adultos con tumores sólidos irreseables o metastásicos con fusión génica de *NTRK* inscritos en uno de tres ensayos clínicos abiertos, multicéntricos y de un solo grupo: ALKA, STARTRK-1 (NCT02097810) y STARTRK-2 (NCT02568267). Para ser incluidos en este subgrupo agrupado, los pacientes debían haber progresado tras el tratamiento sistémico de su enfermedad, si estaba disponible, o que hubieran necesitado cirugía que causara una morbilidad significativa para la enfermedad localmente avanzada; enfermedad medible según RECIST v1.1; al menos 2 años de seguimiento desde la primera evaluación del tumor posterior al tratamiento, y sin tratamiento previo con un inhibidor de TRK. Los pacientes recibieron ROZLYTREK en diversas dosis y programas (el 94% recibió 600 mg de ROZLYTREK por vía oral una vez al día) hasta llegar a una toxicidad inaceptable o a la progresión de la enfermedad. La identificación del estado positivo de fusión génica de *NTRK* se determinó prospectivamente en laboratorios locales o en un laboratorio central utilizando diversas pruebas basadas en ácidos nucleicos. Las principales medidas de resultados de eficacia fueron TRG y DR, según lo determinado por una BICR de acuerdo con RECIST v1.1. Respuesta intracraneal según RECIST v1.1 se evaluó mediante BICR. Las evaluaciones de los tumores con imágenes se realizaron cada 8 semanas.

La eficacia se evaluó en los primeros 54 pacientes adultos con tumores sólidos con fusión génica de *NTRK* inscritos en estos ensayos. El promedio de edad fue de 58 años (rango: 21 a 83); mujeres (59%); blancos (80%), asiáticos (13%) e hispanos o latinos (7%), y estado de desempeño ECOG 0 (43%) o 1 (46%). El noventa y seis por ciento de los pacientes tenía enfermedad metastásica, incluido el 22% con metástasis en el SNC y el 4% tenía enfermedad localmente avanzada e irreseable. Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo para su cáncer, incluidas cirugía (n = 43), radioterapia (n = 36) o terapia sistémica (n = 48). Cuarenta pacientes (74%) recibieron tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica con un promedio de 1 régimen sistémico previo y el 17% (n = 9) recibió 3 o más regímenes sistémicos previos. Los cánceres más comunes fueron sarcoma (24%), cáncer de pulmón (19%), tumores de las glándulas salivales (13%), cáncer de mama (11%), cáncer de tiroides (9%) y cáncer colorrectal (7%). Un total de 52 pacientes (96%) tenían fusión génica de *NTRK* detectada por NGS y 2 (4%) tenían fusión génica de *NTRK* detectada mediante otras pruebas basadas en ácidos nucleicos. El ochenta y tres por ciento de los pacientes recibió confirmación en el laboratorio central de la fusión génica de *NTRK* mediante una prueba de NGS validada analíticamente.

Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 8, 9 y 10.

Tabla 8: Resultados de eficacia para pacientes con tumores sólidos que albergan fusiones génica de *NTRK*

Parámetro de eficacia	ROZLYTREK N = 54
Tasa de respuesta global (IC del 95%)	59% (45, 72)
Respuesta completa	13%
Respuesta parcial	46%
Duración de la respuesta*	N = 32
Intervalo (meses)	2.8, 47.8+
% con una duración \geq 6 meses	72%
% con una duración \geq 9 meses	66%
% con una duración \geq 12 meses	56%

* DR observada

+ denota una respuesta continua

Tabla 9: Eficacia por tipo de tumor

Tipo de tumor	Pacientes N = 54	TRG		DR
		%	IC del 95%	Intervalo (meses)
Sarcoma	13	46%	19%, 75%	2.8, 33.6+
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	10	60%	26%, 88%	3.7, 47.8+
Salival (MASC, por sus siglas en inglés)	7	86%	42%, 100%	2.8, 38.5+
Cáncer de mama	6	83%	36%, 100%	4.2, 42.3+
Cáncer de tiroides	5	60%	NA	7.9, 31.5+
Cáncer colorrectal	4	25%	NA	15.1
Cánceres neuroendocrinos	3	CR	NA	32.9+
Cáncer de páncreas	3	RP, RP	NA	7.1, 12.9
Cánceres ginecológicos	2	RP	NA	38.2
Colangiocarcinoma	1	RP	NA	9.3

+ denota una respuesta continua

MASC: carcinoma secretor análogo de mama; NA = no aplicable; RP = respuesta parcial.

Tabla 10: Resultados de eficacia de Socio de fusión génica de *NTRK*

Socio de <i>NTRK</i>	Pacientes N = 54	TRG		DR
		%	IC del 95%	Intervalo (meses)
ETV6 – NTRK3	25	72%	51%, 88%	2.8, 47.8+
TPM3 – NTRK1	4	50%	7%, 93%	2.8, 15.1
TPR – NTRK1	4	100%	40%, 100%	5.6, 33.6+
LMNA – NTRK1	2	RP, EP	NA	4.2
SQSTM1 – NTRK1	2	RP, EP	NA	18.8+
PEAR1 – NTRK1	2	EE, NE	NA	NA
EML4 – NTRK3	2	RP, NE	NA	13.2
CD74 – NTRK1	1	RP	NA	10.4
PLEKHA6 – NTRK1	1	RP	NA	9.3
CDC42BPA – NTRK1	1	RP	NA	29.4
EPS15L1 – NTRK1	1	RP	NA	3.7
RBPMS – NTRK3	1	RP	NA	4.6
ERC1 – NTRK1	1	EE	NA	NA
PDIA3 – NTRK1	1	EE	NA	NA
TRIM33 – NTRK1	1	EE	NA	NA
AKAP13 – NTRK3	1	EE	NA	NA
KIF7 – NTRK3	1	EE	NA	NA
FAM19A2 – NTRK3	1	EP	NA	NA
CGN – NTRK1	1	NE	NA	NA
SQSTM1 – NTRK2	1	NE	NA	NA

+ denota una respuesta continua

RP = respuesta parcial; EP = enfermedad progresiva; EE = enfermedad estable; NA = no aplicable; NE = no evaluable.

Entre el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica, la TRG fue del 53%, similar a la observada en la población general. Entre los 54 pacientes adultos, 4 tenían metástasis mensurables en el SNC al inicio, según la evaluación del BICR, y no habían recibido radioterapia dirigida al cerebro en los 2 meses previos a la entrada al estudio. Se observaron respuestas en las lesiones intracraneales en 3 de estos 4 pacientes.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- Cápsulas duras de 100 mg: Tamaño 2 amarillo opaco, con “ENT 100” impreso en tinta azul; disponible en: Frascos HDPE de 30 cápsulas: NDC 50242-091-30
- Cápsulas duras de 200 mg: Tamaño 0 naranja opaco, con “ENT 200” impreso en tinta azul; disponible en: Frascos HDPE de 90 cápsulas: NDC 50242-094-90

Conservar a menos de 30 °C (86 °F).

Conservar las cápsulas de ROZLYTREK en el envase original y mantener el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la etiqueta del paciente aprobada por la FDA (Información del paciente).

Insuficiencia cardíaca congestiva

- Informar a los pacientes de los riesgos de ICC y aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica de inmediato ante cualquier signo o síntoma nuevo o que empeore de ICC [*consultar Advertencias y precauciones (5.1)*].

Efectos sobre el sistema nervioso central

- Aconsejar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica si presentan síntomas del sistema nervioso central nuevos o que empeoran. Indicar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria peligrosa si están experimentando reacciones adversas en el SNC [*consultar Advertencias y precauciones (5.2)*].

Fracturas esqueléticas

- Informar a los pacientes que se han notificado fracturas óseas en pacientes que toman ROZLYTREK. Aconsejar a los pacientes que notifiquen síntomas como dolor, cambios en la movilidad o deformidad a su proveedor de atención médica [*consultar Advertencias y precauciones (5.3)*].

Hepatotoxicidad

- Aconsejar a los pacientes que deberán someterse a pruebas de laboratorio para controlar la función hepática y notificar inmediatamente los síntomas de hepatotoxicidad [*consultar Advertencias y precauciones (5.4)*].

Hiperuricemia

- Aconsejar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas asociados con la hiperuricemia [*consultar Advertencias y precauciones (5.5)*].

Prolongación del intervalo QT

- Informar a los pacientes sobre los riesgos de la prolongación del intervalo QT y aconsejarles que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica inmediatamente ante cualquier síntoma de prolongación del intervalo QT [*consultar Advertencias y precauciones (5.6)*].

Trastornos de la visión

- Aconsejar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica si experimentan cambios visuales [*consultar Advertencias y precauciones (5.7)*].

Toxicidad embriofetal

- Informar a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad reproductiva del riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica de cualquier embarazo conocido o sospecha de embarazo [*consultar Advertencias y precauciones (5.8) y Uso en poblaciones específicas (8.1 y 8.3)*].

- Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ROZLYTREK y durante 5 semanas después de la última dosis.
- Aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas en edad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses después de la dosis final.

Lactancia

- Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con ROZLYTREK y durante 1 semana después de la dosis final [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Interacciones medicamentosas

- Aconsejar a los pacientes que informen a sus proveedores de atención médica sobre todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos recetados, los medicamentos de venta sin receta médica, las vitaminas y los productos herbarios. Aconsejar a los pacientes que eviten el jugo de toronja mientras estén tomando ROZLYTREK [*consultar Interacciones medicamentosas (7)*].

Administración

- Aconsejar a los pacientes que ingieran las cápsulas de ROZLYTREK enteras.
- Indicar a los pacientes que si se saltan una dosis la repongan, a menos que la siguiente dosis deba tomarse dentro de un plazo de 12 horas.
- Indicar a los pacientes que si vomitan inmediatamente después de tomar una dosis de ROZLYTREK, repongan esa dosis lo más pronto posible [*Posología y administración (2.6)*].

Distribuido por:

Genentech USA, Inc.

Miembro del Grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

ROZLYTREK® es marca registrada de
Genentech, Inc.

©2022 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ROZLYTREK® (roz lye' trek)

(entrectinib)

cápsulas

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ROZLYTREK?

ROZLYTREK puede provocar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:

- **Insuficiencia cardíaca congestiva.** ROZLYTREK puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva o empeorar la insuficiencia cardíaca congestiva que ya tenga. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva:
 - tos o sibilancias persistentes
 - dificultad para respirar al estar acostado
 - aumento repentino de peso
 - aumento de la falta de aire
 - cansancio, debilidad o fatiga
 - hinchazón de los tobillos, los pies o las piernas
- **Efectos en el sistema nervioso central (SNC).** ROZLYTREK puede provocar mareo, cambios en el estado de ánimo o puede afectar la forma de pensar y causar confusión, alucinaciones y problemas de concentración, atención, memoria y sueño. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas.
- **Fracturas óseas.** ROZLYTREK puede aumentar el riesgo de fracturas óseas. Las fracturas óseas pueden ocurrir con o sin una caída u otra lesión. Informe a su proveedor de atención médica si tiene dolor, cambios en el movimiento o anomalías óseas.
- **Problemas hepáticos (hepatotoxicidad).** Su proveedor de atención médica le realizará análisis de sangre para verificar la función hepática durante el tratamiento con ROZLYTREK. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta síntomas de problemas hepáticos, que incluyen: pérdida de apetito, náusea o vómito, o dolor en la parte superior derecha de la zona del estómago. Su proveedor de atención médica puede interrumpir temporalmente el tratamiento, disminuir su dosis o discontinuar ROZLYTREK de manera permanente si desarrolla problemas hepáticos con ROZLYTREK.
- **Aumento del nivel de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia).** ROZLYTREK puede provocar un exceso de ácido úrico en la sangre. Su proveedor de atención médica puede hacer pruebas antes y durante el tratamiento con ROZLYTREK para verificar el nivel de ácido úrico en la sangre. Su proveedor de atención médica puede recetarle medicamentos si tiene niveles altos de ácido úrico en sangre.
- **Cambios en la actividad eléctrica del corazón, llamados prolongación del intervalo QT.** La prolongación del intervalo QT puede provocar latidos cardíacos irregulares que pueden poner en peligro la vida. Su proveedor de atención médica realizará pruebas antes y durante su tratamiento con ROZLYTREK para verificar la actividad eléctrica de su corazón y sus sales corporales (electrolitos). Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si se siente desmayado, aturdido, mareado o si siente que su corazón late de forma irregular o rápida durante su tratamiento con ROZLYTREK. Estos pueden ser síntomas relacionados con la prolongación del intervalo QT.
- **Problemas de la visión.** ROZLYTREK puede provocar problemas de la visión. Su proveedor de atención médica puede interrumpir ROZLYTREK y derivarlo a un oftalmólogo si presenta problemas graves de visión durante el tratamiento con ROZLYTREK. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene pérdida de la visión o algún cambio en la visión, incluso:
 - visión doble
 - visión borrosa
 - moscas voladoras en el vítreo nuevas o aumentadas
 - ver destellos de luz
 - luz que lastima los ojos

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ROZLYTREK?” para obtener más información acerca de los efectos secundarios.

¿Qué es ROZLYTREK?

ROZLYTREK es un medicamento recetado que se usa para tratar:

- Adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que se diseminó a otras partes del cuerpo y es causado por un gen *ROS1* anormal.
- Adultos y niños de 12 años o más con tumores sólidos (cáncer) que:
 - son causadas por ciertos genes *NTRK* anormales y
 - se han diseminado o si es probable que la cirugía para extirpar el cáncer cause complicaciones graves, y
 - no existe una opción de tratamiento alternativo satisfactoria o el cáncer creció o se diseminó con otro tratamiento.

Se desconoce si ROZLYTREK es seguro y eficaz para su uso en niños menores de 12 años.

Antes de tomar ROZLYTREK, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:

- tiene problemas de hígado o riñón
- tiene algún problema cardíaco, incluso una afección llamada síndrome de QT largo
- tiene problemas en el sistema nervioso (neurológicos)
- tiene o ha tenido problemas en los ojos o la visión
- está embarazada o planea quedar embarazada. ROZLYTREK puede dañar al bebé nonato. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si se queda embarazada durante el tratamiento con ROZLYTREK o si cree que puede estar embarazada.
 - Si puede quedar embarazada, su proveedor de atención médica le realizará una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con ROZLYTREK.
 - **Las mujeres** que puedan quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ROZLYTREK y durante al menos 5 semanas después de la dosis final.
 - **Los hombres** que tengan parejas femeninas que puedan quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ROZLYTREK y durante 3 meses después de la dosis final.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si ROZLYTREK pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con ROZLYTREK y durante 7 días después de la última dosis de ROZLYTREK. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante ese tiempo.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que tome, incluidos los medicamentos recetados y de venta sin receta médica, las vitaminas o los suplementos herbarios.

Algunos otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de ROZLYTREK y provocar efectos secundarios.

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de ellos para mostrársela a su proveedor de atención médica y su farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar ROZLYTREK?

- Tome ROZLYTREK exactamente como le haya indicado su proveedor de atención médica. No cambie su dosis ni deje de tomar ROZLYTREK a menos que su proveedor de atención médica se lo indique.
- Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis, interrumpir temporalmente o discontinuar el tratamiento con ROZLYTREK de manera permanente si presenta efectos secundarios.
- Tome ROZLYTREK 1 vez al día con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas enteras de ROZLYTREK. No abra, triture, mastique ni disuelva el contenido de la cápsula.
- Si olvida una dosis de ROZLYTREK, tómela en cuanto se acuerde. Si su próxima dosis debe tomarse dentro de un plazo de 12 horas, sátese la dosis que olvidó y tome la siguiente dosis a su hora habitual.
- Si vomita inmediatamente después de tomar una dosis de ROZLYTREK, puede volver a tomar la dosis.

¿Qué debo evitar mientras uso ROZLYTREK?

- No debe beber jugo de toronja ni comer toronja durante su tratamiento con ROZLYTREK. Puede aumentar la cantidad de entrectinib en la sangre hasta un nivel dañino.
- No conduzca ni maneje maquinaria pesada hasta que sepa cómo le afecta ROZLYTREK. Si experimenta mareo, desmayos, cansancio, visión borrosa, pérdida de memoria, cambios en el estado mental, confusión o alucinaciones, no conduzca ni opere maquinaria pesada hasta que los síntomas desaparezcan.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ROZLYTREK?

ROZLYTREK puede provocar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:

- **Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ROZLYTREK?”.**

Los efectos secundarios más frecuentes de ROZLYTREK incluyen:

- | | | |
|-----------------------|--|-------------------------------|
| • cansancio | • náusea | • tos |
| • estreñimiento | • sensación de táctil anormal | • vómito |
| • cambios en el gusto | • falta de aliento | • fiebre |
| • hinchazón | • dolor muscular | • dolor en las articulaciones |
| • mareo | • confusión, cambios en el estado mental, problemas de memoria y alucinaciones | • cambios en la visión |
| • diarrea | • aumento de peso | |

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ROZLYTREK. Para obtener más información, consulte a su proveedor de atención médica o su farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar ROZLYTREK?

- Guarde ROZLYTREK a menos de 86 °F (30 °C).
- Guarde las cápsulas de ROZLYTREK en el envase original y mantenga el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

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

Información general sobre el uso seguro y eficaz de ROZLYTREK.

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos a los que figuran en el folleto de información para el paciente. No utilice ROZLYTREK para una afección para la que no se haya recetado. No administre ROZLYTREK a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Puede pedirle a su proveedor de atención médica o su farmacéutico información sobre ROZLYTREK escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de ROZLYTREK?

Ingrediente activo: entrectinib

Ingredientes inactivos: ácido tartárico, lactosa anhidra, hipromelosa, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. La cubierta de la cápsula opaca de color amarillo contiene hipromelosa, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo. La cubierta de la cápsula opaca de color naranja contiene hipromelosa, dióxido de titanio y amarillo FD&C n.º 6. La tinta de impresión contiene goma laca, propilenglicol, solución de amoníaco fuerte y laca de aluminio FD&C azul n.º 2.

Distribuido por: Genentech, Inc., miembro del Grupo Roche, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990

ROZLYTREK® es marca registrada de Genentech, Inc. ©2022 Genentech, Inc.

Para obtener más información, visite www.ROZLYTREK.com o llame al 1-877-436-3683.