



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-03254198- -APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-03254198- -APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial ROZLYTREK, a los fines de su elaboración en Estados Unidos, indicado para el tratamiento de: pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico ROSI-positivo. Pacientes adultos y pediátricos (12 años de edad o mayores) con tumores sólidos que tienen una fusión del gen receptor de tirosina-quinasa neurotrófico (NTRK), sin una mutación de resistencia adquirida conocida; son tumores metastásicos o tumores en los que es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa y han progresado después del tratamiento o no tienen una terapia alternativa satisfactoria.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley N° 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor”.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que teniendo en cuenta los informes incluidos en el expediente, la DERM emitió su informe favorable: IF-2022-16782671-APN-DERM#ANMAT, en el que hace saber que luego del análisis de los antecedentes de presentados por el laboratorio se puede concluir que presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que se sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal ROZLYTREK “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto N° 1490/92, las prescripciones de la Ley N° 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA ENTRECTINIB corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición ANMAT N° 4622/12, al producto ROZLYTREK.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) cuyo informe es aceptable y obra en orden 36, IF-2021-115311482-APN-INAME#ANMAT, que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos que procedió a su evaluación y se considera aprobado según consta en orden 24, IF-2021-56277452-APN-DERM#ANMAT.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1° - Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial ROZLYTREK, la que será elaborada en EEUU por MAYNE PHARMA, INC. GREENVILLE, EEUU.

ARTICULO 2° - Acéptanse los textos de los Proyectos de rótulos según constan en los documentos IF-2022-15190830-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-15190623-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-15190730-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-15189826-APN-DERM#ANMAT; proyecto de prospecto para profesional de la salud según constan en el documento IF-2022-15191063-APN-DGA#ANMAT; e información para el paciente según constan en los documentos IF-2022-15191171-APN-DGA#ANMAT.

ARTICULO 3° - Extiéndase, el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los Datos Identificatorios Característicos de la Especialidad Medicinal autorizados en la presente disposición.

ARTICULO 4° - En los rótulos, prospecto e información para el paciente autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6° - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados del plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7° - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad) a esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8° - Establécese que la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente. Los resultados deberán presentarse ante la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

ARTICULO 9° - Incorpórase el producto ROZLYTREK de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I., al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 10° – Establécese que, en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 11° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

## DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

### 1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.

Legajo N°: 6574.

### 2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ROZLYTREK.

Nombre/s genérico/s: ENTRECTINIB.

Concentración/es: ENTRECTINIB 100 mg.

Forma/s farmacéutica/s: CAPSULAS DURAS.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

100 mg ENTRECTINIB

Excipientes: contenido de la cápsula: Ácido tartárico 29,00 mg, Lactosa 65,00 mg, Hipromelosa 9,00 mg, Crospovidona 11,875 g, Celulosa microcristalina 6,685 mg, Silice coloidal anhidra 0,565 mg, Estearato de magnesio 2,375 mg; Composición del contenido de la cubierta de la cápsula de 100 mg: Hipromelosa 23,9878 mg, Dióxido de titanio (E-171) 0,5338 mg, Amarillo anaranjado FCF (E-110 cápsula dura de 200 mg). Se utiliza tinta de impresión comercial compuesta de goma laca (NF, Ph. Eur.), propilenglicol (USP, Ph. Er.), solución concentrada de amoníaco (NF, Ph. Eur.) y laca de aluminio FD&C azul N° 2 (21 CFR, CEE JP). Los componentes volátiles de la tinta de impresión se eliminan en su totalidad durante el proceso de impresión.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Envase primario de polietileno de alta densidad (HDPE) con 30 cápsulas duras de 100mg. Dichas cápsulas se acondiciona en frascos blancos de polietileno de alta densidad con desecante y un tapón de

rosca a prueba de niños.

Presentación: Envase conteniendo 30 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: Envase conteniendo 30 cápsulas duras.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar las cápsulas duras a temperaturas inferiores de 30° C.

Condición de expendio: Venta Bajo Receta Archivada Autorizada Bajo Condiciones Especiales.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01XE56.

Indicación/es autorizada/s: Entrectinib es un inhibidor de ROS1, TRK y ALK indicado para el tratamiento de: Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico ROS1-positivo. Pacientes adultos y pediátricos (12 años de edad o mayores) con tumores sólidos que tienen una fusión del gen receptor de tirosina-quinasa neurotrófico (NTRK): -sin una mutación de resistencia adquirida conocida; -son tumores metastásicos o tumores en los que es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa y -han progresado después del tratamiento o no tienen una terapia alternativa satisfactoria.

### 3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Elaborador, acondicionamiento primario y secundario:

Razón social: Mayne Pharma, Inc. Greenville, EE. UU.

Domicilio del establecimiento elaborador: 1240 Sugg Parkway Greenville, NC 27834, EE. UU.

b) Acondicionador primario y secundario:

Razón social y domicilio del establecimiento acondicionador primario y secundario:

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Wurmisweg 4303 Kaiseraugst, Suiza

País de Origen (donde se elabora): EEUU.

Nombre comercial: ROZLYTREK.

Nombre/s genérico/s: ENTRECTINIB.

Concentración/es: ENTRECTINIB 200 mg.

Forma/s farmacéutica/s: CAPSULAS DURAS.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

200 mg ENTRECTINIB.

Excipientes: contenido de la cápsula: Ácido tartárico 59,00 mg, Lactosa 130,00 mg, Hipromelosa 18,00 mg, Crospovidona 23,75 g, Celulosa microcristalina 13,37 mg, Silice coloidal anhidra 1,13 mg, Estearato de magnesio 4,75 mg; a) si es necesario, se puede ajustar la cantidad de principio activo para tener en cuenta el contenido determinado del mismo. La cantidad de lactosa anhidra se ajusta en función de la cantidad real de principio activo. b) Se utiliza celulosa microcristalina Avicel PH-102,0 equivalente. Composición del contenido de la cubierta de la cápsula de 200 mg: Hipromelosa 56,3918 mg, Dióxido de titanio (E-171) 0,8756 mg, Amarillo anaranjado FCF (E-110- cápsula dura) 0,2217 mg. Se utiliza tinta de impresión comercial compuesta de goma laca (NF, Ph. Eur.), propilenglicol (USP, Ph. Eur.), solución concentrada de amoníaco (NF, Ph. Eur.) y laca de aluminio FD&C azul N° 2 (21 CFR, CEE, JP). Los componentes volátiles de la tinta de impresión se eliminan prácticamente en su totalidad durante el proceso de impresión.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Envase primario de polietileno de alta densidad (HDPE) con 90 cápsulas duras de 200mg. Dichas cápsulas duras de 200 mg se acondicionan en frascos blancos de polietileno de alta densidad con desecante y un tapón de rosca a prueba de niños.

Presentación: Envase conteniendo 90 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: Envase conteniendo 90 cápsulas duras.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar las cápsulas duras a temperaturas inferiores de 30° C.

Condición de expendio: Venta Bajo Receta Archivada Autorizada Bajo Condiciones Especiales.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01XE56.

Indicación/es autorizada/s: Entrectinib es un inhibidor de ROS1, TRK y ALK indicado para el tratamiento de: Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico ROS1-positivo. Pacientes adultos y pediátricos (12 años de edad o mayores) con tumores sólidos que tienen una fusión del gen receptor de tirosina-quinasa neurotrófico (NTRK): -sin una mutación de resistencia adquirida conocida; -son tumores metastásicos o tumores en los que es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa y -han progresado después del tratamiento o no tienen una terapia alternativa satisfactoria.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Elaborador, acondicionamiento primario y secundario:

Razón social: Mayne Pharma, Inc. Greenville, EE. UU.

Domicilio del establecimiento elaborador: Inc. 1240 Sugg Parkway Greenville, NC 27834, EE. UU.

b) Acondicionador primario y secundario:

Razón social y domicilio del establecimiento acondicionador primario y secundario:

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Wurmisweg 4303 Kaiseraugst, Suiza

País de Origen (donde se elabora): EEUU.

CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – AUTORIZADO BAJO  
CONDICIONES ESPECIALES –

EX-2021-03254198- -APN-DGA#ANMAT

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.04.12 17:54:40 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.04.12 17:54:42 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**Rozlytrek® 100 mg y 200 mg**  
**Cápsulas duras**  
**Entrectinib**  
**Autorizado Bajo condiciones especiales**  
*(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)*

**Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.**

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

**Contenido de la *Información para el Paciente***

1. Qué es Rozlytrek y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de tomar Rozlytrek
3. Cómo es el tratamiento con Rozlytrek
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Rozlytrek
6. Contenido del envase e información adicional

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

1



## 1. QUÉ ES ROZLYTREK Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Rozlytrek es un medicamento de venta bajo receta archivada que se utiliza para tratar:

- Adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que se haya diseminado a otras partes del cuerpo y es causado por un defecto en el gen ROS1.
- Adultos y niños de 12 años de edad o mayores con tumores sólidos (cáncer) que:
  - o sean causados por determinados defectos en los genes NTRK y
  - o se haya diseminado o si la cirugía para extirpar el cáncer probablemente cause complicaciones graves, y
  - o no existe una opción de tratamiento alternativa 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 de edad.

## 2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE TOMAR ROZLYTREK

**No tome Rozlytrek si:**

- Usted es alérgico (hipersensible) a entrectinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Rozlytrek*).

Consulte con su médico si tiene dudas.

### Precauciones y advertencias

**Antes de tomar Rozlytrek, informe a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si usted:**

- Tiene problemas de hígado o riñón.
- Tiene algún problema cardíaco, incluida una afección denominada síndrome de prolongación del intervalo QT.
- Tiene problemas del sistema nervioso (neurológicos).
- Tiene o ha tenido problemas en los ojos o la visión.

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

2



- Está embarazada o planea quedar embarazada. Rozlytrek puede dañar a su bebé nonato. Comuníquese con su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con Rozlytrek o cree que puede estarlo.
  - o Si puede quedar embarazada, su médico le realizará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Rozlytrek.
  - o Las **mujeres** que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rozlytrek y durante, al menos, 5 semanas después de la dosis final.
  - o Los **hombres** que tienen parejas femeninas que pueden 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 hacerlo. Se desconoce si Rozlytrek pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con Rozlytrek y durante 7 días después de la dosis final de Rozlytrek. Consulte con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé durante este período.

#### **Qué es lo más importante que debe saber acerca de Rozlytrek**

##### **Rozlytrek puede causar reacciones adversas graves, que incluyen las siguientes:**

- ***Insuficiencia cardíaca congestiva***

Rozlytrek puede causar insuficiencia cardíaca congestiva o empeorar la insuficiencia cardíaca congestiva que ya tiene. Comuníquese con su médico de inmediato si usted tiene alguno de los siguientes signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva:

- o tos persistente o sibilancias,
- o dificultad para respirar mientras está acostado,
- o aumento de peso repentino,
- o aumento de la dificultad para respirar,
- o cansancio, debilidad o fatiga,
- o inflamación en tobillos, pies o piernas.

- ***Efectos en el sistema nervioso central (SNC)***

Rozlytrek puede causar mareos, cambios en su estado de ánimo o puede afectar su forma de pensar y causar confusión, alucinaciones y problemas de concentración, atención, memoria y sueño. Comuníquese con su médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas.

- ***Fracturas óseas***

Rozlytrek puede aumentar su riesgo de fracturas óseas. Las fracturas óseas pueden ocurrir con o sin una caída u otra lesión. Comuníquese con su médico si siente dolor, cambios en el movimiento o anomalías óseas.



- **Problemas hepáticos (hepatotoxicidad)**

Su médico le realizará análisis de sangre para controlar su función hepática durante el tratamiento con Rozlytrek. Informe a su médico de inmediato si presenta síntomas de problemas hepáticos, incluyendo: pérdida de apetito, náuseas o vómitos, o dolor en la parte superior derecha del área del estómago. Su médico puede suspender temporalmente el tratamiento, disminuir su dosis o interrumpir de forma permanente Rozlytrek si presenta problemas hepáticos con Rozlytrek.

- **Aumento del nivel de ácido úrico en su sangre (hiperuricemia)**

Rozlytrek puede causar un exceso de ácido úrico en sangre. Su médico puede realizar pruebas antes y durante su tratamiento con Rozlytrek para verificar el nivel de ácido úrico en su sangre. Su médico puede recetarle medicamentos si tiene niveles elevados de ácido úrico en sangre.

- **Cambios en la actividad eléctrica de su corazón denominados prolongación del intervalo QT**

La prolongación del intervalo QT puede causar latidos del corazón irregulares que pueden poner en riesgo la vida. Su médico le realizará pruebas antes y durante el tratamiento con Rozlytrek para verificar la actividad eléctrica de su corazón y las sales corporales (electrolitos). Comuníquese con su médico de inmediato si se siente débil, aturdido, mareado o siente que su corazón late de manera irregular o rápida durante el tratamiento con Rozlytrek. Estos pueden ser síntomas relacionados con la prolongación del intervalo QT.

- **Problemas de la vista**

Rozlytrek puede causar problemas de visión. Su médico puede interrumpir Rozlytrek y derivarlo a un oftalmólogo si desarrolla problemas graves de la vista durante el tratamiento con Rozlytrek. Comuníquese con su médico de inmediato si tiene alguna pérdida de visión o cualquier cambio en la visión, que incluye:

- o visión doble,
- o visión borrosa,
- o flotadores vítreos nuevos o que aumentan,
- o ver destellos de luces,
- o la luz lastima sus ojos.

Consulte la *Sección 4. Posibles reacciones adversas* para obtener más información sobre las reacciones adversas.



### **Uso de Rozlytrek con otros medicamentos**

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta, de venta libre, las vitaminas o los suplementos a base de hierbas.

Algunos otros medicamentos pueden afectar la forma en que Rozlytrek funciona y provocar reacciones adversas. Debe conocer qué medicamentos está tomando. Confeccione una lista de ellos para mostrársela a su médico y al farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

### **Niños y adolescentes**

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

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### ***Mujeres y hombres en edad fértil***

- Si puede quedar embarazada, su médico le realizará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Rozlytrek.
- Las mujeres que pueden 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 tienen parejas femeninas que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rozlytrek y durante 3 meses después de la dosis final.

#### ***Embarazo***

Informe a su médico si está embarazada o planifica estarlo. Rozlytrek puede dañar a su bebé nonato. Comuníquese con su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con Rozlytrek o cree que puede estarlo.

#### ***Lactancia***

Informe a su médico si está amamantando o planifica hacerlo. Se desconoce si Rozlytrek pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con Rozlytrek y durante 7 días después de la dosis final de Rozlytrek. Consulte a su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé durante este período.



### 3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON ROZLYTREK

#### Cómo debe tomar Rozlytrek

- Tome Rozlytrek exactamente como le indique su médico. No cambie su dosis ni deje de tomar Rozlytrek, a menos que su médico se lo indique.
- Su médico puede cambiar su dosis, suspender temporalmente o interrumpir permanentemente el tratamiento con Rozlytrek si usted desarrolla reacciones adversas.
- Tome Rozlytrek 1 vez al día con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas de Rozlytrek enteras. No abra, triture, mastique ni disuelva el contenido de la cápsula.
- Si olvida una dosis de Rozlytrek, tómela tan pronto como se acuerde. Si debe tomar la siguiente dosis dentro de las 12 horas, omita la dosis que olvidó y tome la siguiente dosis en el horario habitual.
- Si vomita inmediatamente después de tomar una dosis de Rozlytrek, puede volver a tomar la dosis nuevamente.

#### Qué debe evitar mientras esté tomando Rozlytrek

- No debe beber jugo de pomelo o naranja ni comer pomelo o naranja durante el tratamiento con Rozlytrek. Esto puede aumentar la cantidad de entrectinib en sangre en niveles que pueden hacerle daño.
- No conduzca ni opere maquinaria pesada hasta que sepa cómo le afecta Rozlytrek. Si experimenta mareos, desmayos, cansancio, visión borrosa, pérdida de memoria, cambios en el estado mental, confusión o alucinaciones, no conduzca ni opere maquinaria pesada hasta que se resuelvan los síntomas.

### 4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

**Rozlytrek puede causar reacciones adversas graves, que incluyen:**

- *Consulte la Sección 2. Qué información necesita saber antes de tomar Rozlytrek.*

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

6



**Las reacciones adversas más comunes de Rozlytrek incluyen:**

- Cansancio.
- Estreñimiento.
- Cambio en el gusto.
- Hinchazón.
- Mareos.
- Diarrea.
- Náuseas.
- Sensación anormal al tacto.
- Falta de aire.
- Dolor muscular.
- Confusión, cambios en el estado mental, problemas de memoria y alucinaciones.
- Aumento de peso.
- Tos.
- Vómitos.
- Fiebre.
- Dolor articular.
- Cambios en la visión.

Estas no son todas las posibles reacciones adversas de Rozlytrek. Para obtener más información, comuníquese con su médico, para que lo asesore sobre las reacciones adversas.

***Comunicación de reportes de reacciones adversas***

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Rozlytrek® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>  
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

**Información general sobre el uso seguro y eficaz de Rozlytrek**

Los medicamentos a veces se prescriben con un fin diferente a aquellos enumerados en la *Información para el Paciente*. Para obtener más información acerca de Rozlytrek, comuníquese con su médico. Podrá solicitarle información sobre Rozlytrek que está dirigida a los profesionales de la salud.

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

7



## 5. CONSERVACIÓN DE ROZLYTREK

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el frasco, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Almacenar Rozlytrek a temperatura inferior a 30°C.

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

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Rozlytrek

- **Rozlytrek 100 mg cápsulas duras:**

- o El principio activo es entrectinib. Cada cápsula dura contiene 100 mg de entrectinib.
- o Los otros ingredientes son:  
*Masa de relleno de la cápsula:* lactosa anhidra, celulosa microcristalina, ácido tartárico, hipromelosa, crospovidona, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.  
*Cubierta de la cápsula - Cuerpo y Tapa:* hipromelosa, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.  
*Tinta de impresión:* goma laca, propilenglicol, solución concentrada de amoníaco y laca de aluminio FD&C azul N° 2.

- **Rozlytrek 200 mg cápsulas duras:**

- o El principio activo es entrectinib. Cada cápsula dura contiene 200 mg de entrectinib.
- o Los otros ingredientes son:  
*Masa de relleno de la cápsula:* lactosa anhidra, celulosa microcristalina, ácido tartárico, hipromelosa, crospovidona, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.  
*Cubierta de la cápsula - Cuerpo y Tapa:* hipromelosa, dióxido de titanio y FD&C amarillo N° 6.  
*Tinta de impresión:* goma laca, propilenglicol, solución concentrada de amoníaco y laca de aluminio FD&C azul N° 2.

Revisión octubre 2020: FINAL.

8



#### **Aspecto de Rozlytrek y contenido del envase**

- **Rozlytrek 100 mg cápsulas duras:**

Las cápsulas duras de 100 mg de entrectinib son cápsulas de 2 piezas de tamaño 2, con cuerpo y tapa opacos de color amarillo, con la inscripción «ENT 100» en azul en el cuerpo.

Envase: Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con 30 cápsulas duras.

- **Rozlytrek 200 mg cápsulas duras:**

Las cápsulas duras de 200 mg de entrectinib son cápsulas de 2 piezas de tamaño 0 con cuerpo y tapa opacos de color naranja, con la inscripción «ENT 200» en azul en el cuerpo.

Envase: Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con 90 cápsulas duras.

*Fecha de última revisión:* octubre 2020.

*IMA(2019-0021)+RI+FDA(4492065)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 5.0N/A.*

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

9





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Información para el paciente prod ROZLYTREK EX-2021-03254198- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.16 17:48:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.16 17:48:35 -03:00

## PROYECTO DE RÓTULO Y ENVASE SECUNDARIO

*Envase con frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con 90 cápsulas duras*

**Rozlytrek®**  
**Entrectinib**  
**Autorizado Bajo condiciones especiales**

**Roche**

Industria norteamericana  
Expendio bajo receta archivada

**200 mg**  
**Cápsulas duras**

*Masa de relleno de la cápsula:*

Cada cápsula dura contiene 200,00 mg de entrectinib, en un excipiente compuesto por lactosa anhidra 130,00 mg, celulosa microcristalina 13,37 mg, ácido tartárico 59,00 mg, hipromelosa 18,00 mg, crospovidona 23,75 mg, estearato de magnesio 4,75 mg y dióxido de silicio coloidal 1,13 mg.

*Cubierta de la cápsula:*

*Cuerpo:* hipromelosa 56,3918 mg, dióxido de titanio 0,8756 mg, FD&C amarillo N° 6: 0,3326 mg.

*Tapa:* hipromelosa 37,5945 mg, dióxido de titanio 0,5838 mg y FD&C amarillo N° 6: 0,2217 mg.

*Tinta de impresión:* goma laca, propilenglicol, solución concentrada de amoníaco y laca de aluminio FD&C azul N° 2.

**Posología y formas de administración:** véanse Prospecto Información para el Profesional e Información para el Paciente.

**Vía de administración:** oral.

**Forma farmacéutica:** cápsulas duras.

Conservar las cápsulas duras a temperatura inferior a 30°C.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

1



**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

**Elaborado para:** F. Hoffmann-La Roche S. A.  
Basilea, Suiza

**Por:** Mayne Pharma, Inc.  
Greenville, EE. UU.

**Acondicionado (primario  
y secundario) por:** F. Hoffmann - La Roche Ltd  
Kaiseraugst, Suiza

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

**Servicio de Atención al Cliente (Argentina):**  
**0800-77-ROCHE (76243)**

*Fecha de última revisión: octubre 2020.*  
*IMA(2019-0021)+RI+FDA(4492065)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 5.0N/A.*

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

2





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rotulo 2° prod, ROZLYTREK (200 mg) EX-2021-03254198- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.16 17:44:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.16 17:44:55 -03:00

## PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

*Envase con frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con 30 cápsulas duras*

**Rozlytrek®**  
**Entrectinib**  
**Autorizado Bajo condiciones especiales**

**Roche**

Industria norteamericana  
Expendio bajo receta archivada

**100 mg**  
**Cápsulas duras**

*Masa de relleno de la cápsula:*

Cada cápsula dura contiene 100,00 mg de entrectinib, en un excipiente compuesto por lactosa anhidra 65,00 mg, celulosa microcristalina 6,685 mg, ácido tartárico 29,50 mg, hipromelosa 9,00 mg, crospovidona 11,875 mg, estearato de magnesio 2,375 mg y dióxido de silicio coloidal 0,565 mg.

*Cubierta de la cápsula:*

*Cuerpo:* hipromelosa 35,9818 mg, dióxido de titanio 0,5338 mg y óxido de hierro amarillo 0,084 mg.

*Tapa:* hipromelosa 23,9878 mg, dióxido de titanio 0,3559 mg y óxido de hierro amarillo 0,0563 mg.

*Tinta de impresión:* goma laca, propilenglicol, solución concentrada de amoníaco y laca de aluminio FD&C azul N° 2.

**Posología y formas de administración:** véanse Prospecto Información para el Profesional e Información para el Paciente.

**Vía de administración:** oral.

**Forma farmacéutica:** cápsulas duras.

Conservar las cápsulas duras a temperatura inferior a 30°C.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

1



**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

**Elaborado para:** F. Hoffmann-La Roche S. A.  
Basilea, Suiza

**Por:** Mayne Pharma, Inc.  
Greenville, EE. UU.

**Acondicionado (primario  
y secundario) por:** F. Hoffmann - La Roche Ltd  
Kaiseraugst, Suiza

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

**Servicio de Atención al Cliente (Argentina):**  
**0800-77-ROCHE (76243)**

*Fecha de última revisión: octubre 2020.*

*IMA(2019-0021)+RI+FDA(4492065)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 5.0N/A.*

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

2





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rotulo 2° prod, ROZLYTREK (100 mg) EX-2021-03254198- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.16 17:47:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.16 17:47:12 -03:00

**PROYECTO DE RÓTULOS ENVASE PRIMARIO**

*Envase frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con 90 cápsulas duras:*

**Rozlytrek®  
Entrectinib  
Autorizado Bajo condiciones especiales**

**Roche**

**200 mg  
Cápsulas duras**

**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

*Fecha de última revisión: octubre 2020.  
IMA(2019-0021)+RI+FDA(4492065)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 5.0N/A.*

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

1





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rotulo 1° prod, ROZLYTREK (200 mg) EX-2021-03254198- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.16 17:47:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.16 17:47:26 -03:00

**PROYECTO DE RÓTULOS ENVASE PRIMARIO**

*Envase frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con 30 cápsulas duras:*

**Rozlytrek®  
Entrectinib  
Autorizado Bajo condiciones especiales**

**Roche**

**100 mg  
Cápsulas duras**

**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

*Fecha de última revisión: octubre 2020.  
IMA(2019-0021)+RI+FDA(4492065)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 5.0N/A.*

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

1





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rotulo 1° prod, ROZLYTREK (100 mg) EX-2021-03254198- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.16 17:47:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.16 17:47:41 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL**  
*(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)*

**Rozlytrek®**  
**Entrectinib**  
**Roche**  
**Autorizado Bajo condiciones especiales**

**Cápsulas duras**

Industria norteamericana  
Expendio bajo receta archivada

**Composición**

• **Rozlytrek 100 mg cápsulas duras:**

*Masa de relleno de la cápsula:*

Cada cápsula dura contiene 100,00 mg de entrectinib, en un excipiente compuesto por lactosa anhidra 65,00 mg, celulosa microcristalina 6,685 mg, ácido tartárico 29,50 mg, hipromelosa 9,00 mg, crospovidona 11,875 mg, estearato de magnesio 2,375 mg y dióxido de silicio coloidal 0,565 mg.

*Cubierta de la cápsula:*

*Cuerpo:* hipromelosa 35,9818 mg, dióxido de titanio 0,5338 mg y óxido de hierro amarillo 0,084 mg.  
*Tapa:* hipromelosa 23,9878 mg, dióxido de titanio 0,3559 mg y óxido de hierro amarillo 0,0563 mg.

*Tinta de impresión:* goma laca, propilenglicol, solución concentrada de amoníaco y laca de aluminio FD&C azul N° 2.

• **Rozlytrek 200 mg cápsulas duras:**

*Masa de relleno de la cápsula:*

Cada cápsula dura contiene 200,00 mg de entrectinib, en un excipiente compuesto por lactosa anhidra 130,00 mg, celulosa microcristalina 13,37 mg, ácido tartárico 59,00 mg, hipromelosa 18,00 mg, crospovidona 23,75 mg, estearato de magnesio 4,75 mg y dióxido de silicio coloidal 1,13 mg.

*Cubierta de la cápsula:*

*Cuerpo:* hipromelosa 56,3918 mg, dióxido de titanio 0,8756 mg, FD&C amarillo N° 6: 0,3326 mg.  
*Tapa:* hipromelosa 37,5945 mg, dióxido de titanio 0,5838 mg y FD&C amarillo N° 6: 0,2217 mg.

*Tinta de impresión:* goma laca, propilenglicol, solución concentrada de amoníaco y laca de aluminio FD&C azul N° 2.

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

1



## **Acción terapéutica**

Agente antineoplásico, inhibidor tirosina-quinasa.

## **Indicaciones**

### ***Cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1-positivo***

Rozlytrek está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico cuyos tumores son ROS1-positivo.

### ***Tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK***

Rozlytrek está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores, con tumores sólidos que:

- tienen una fusión del gen receptor tirosina-quinasa neurotrófico (NTRK) sin una mutación de resistencia adquirida conocida,
- son metastásicos o donde es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa, y
- han progresado después del tratamiento o no tienen una terapia alternativa satisfactoria.

Esta indicación está aprobada en virtud de una aprobación acelerada en función de la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). Es posible que la aprobación continua para esta indicación esté sujeta a la verificación y descripción del beneficio clínico observado en los estudios confirmatorios.

## **Posología y formas de administración**

### ***Selección de pacientes***

Seleccione pacientes para el tratamiento del CPCNP metastásico con Rozlytrek según la presencia de reordenamiento(s) de ROS1 en las muestras de tumor (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). No se dispone de una prueba aprobada por la FDA para la detección de reordenamiento(s) de ROS1 en CPCNP para seleccionar a los pacientes para el tratamiento con Rozlytrek.

Seleccione pacientes para el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con Rozlytrek según la presencia de fusión del gen NTRK (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). No se dispone de una prueba aprobada por la FDA para la detección de la fusión del gen NTRK en tumores sólidos.

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

2



**Posología recomendada para el cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1-positivo**

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 toxicidad inaceptable.

**Posología recomendada para los tumores sólidos con fusión positiva del gen 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 toxicidad inaceptable.

*Pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores (adolescentes)*

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

**Tabla 1. Dosificación en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores (adolescentes)**

Área de superficie corporal (ASC)	Dosis recomendada (por vía oral una vez al día)
Mayor que 1,50 m <sup>2</sup>	600 mg
1,11 m <sup>2</sup> a 1,50 m <sup>2</sup>	500 mg
0,91 m <sup>2</sup> a 1,10 m <sup>2</sup>	400 mg

**Modificaciones de la dosis por reacciones adversas**

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

**Tabla 2. Reducciones de dosis recomendadas para reacciones adversas a Rozlytrek**

Acción	Pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o mayores con un ASC mayor que 1,50 m <sup>2</sup> (por vía oral una vez al día)	Pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores con un ASC de 1,11 m <sup>2</sup> a 1,50 m <sup>2</sup> (por vía oral una vez al día)	Pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores con un ASC de 0,91 m <sup>2</sup> a 1,10 m <sup>2</sup> (por vía oral una vez al día)
Primera reducción de la dosis	400 mg	400 mg	300 mg
Segunda reducción de la dosis*	200 mg	200 mg	200 mg

\* Para una modificación posterior, se debe discontinuar permanentemente Rozlytrek en pacientes que no toleren Rozlytrek después de dos reducciones de dosis.



En la Tabla 3 se describen las modificaciones de la dosis para las reacciones adversas específicas.

**Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas a Rozlytrek**

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
Insuficiencia cardíaca congestiva ( <i>véase Precauciones y advertencias</i> )	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"><li>● Interrumpir Rozlytrek hasta recuperación inferior o igual a grado 1.</li><li>● Reanudar con dosis reducida.</li></ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"><li>● Discontinuar Rozlytrek de forma permanente.</li></ul>
Efectos en el sistema nervioso central ( <i>véase Precauciones y advertencias</i> )	Intolerable grado 2	<ul style="list-style-type: none"><li>● Interrumpir Rozlytrek hasta que la recuperación sea inferior o igual al grado 1 o al estado basal.</li><li>● Reanudar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, como sea clínicamente necesario.</li></ul>
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"><li>● Interrumpir Rozlytrek hasta que la recuperación sea inferior o igual a grado 1 o al estado basal.</li></ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"><li>● Discontinuar Rozlytrek de forma permanente.</li></ul>



**Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas a Rozlytrek (continuación)**

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
Hepatotoxicidad ( <i>véase Precauciones y advertencias</i> )	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir Rozlytrek hasta que la recuperación sea inferior o igual a grado 1 o al estado basal.</li> <li>● Reanudar el tratamiento con la misma dosis si se resuelve dentro de las 4 semanas.</li> <li>● Discontinuar de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve dentro de las 4 semanas.</li> <li>● Reanudar el tratamiento con dosis reducida para eventos recurrentes grado 3 que se resuelvan dentro de las 4 semanas.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir Rozlytrek hasta que la recuperación sea inferior o igual a grado 1 o al estado basal.</li> <li>● Reanudar el tratamiento con una dosis reducida si se resuelve dentro de las 4 semanas.</li> <li>● Discontinuar de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve dentro de las 4 semanas.</li> <li>● Discontinuar de forma permanente en los eventos recurrentes de grado 4.</li> </ul>
	ALT o AST mayor que 3 veces el LSN con bilirrubina total concurrente mayor que 1,5 veces el LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Discontinuar de forma permanente Rozlytrek.</li> </ul>
Hiperuricemia ( <i>véase Precauciones y advertencias</i> )	Sintomática o de grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Iniciar con medicamentos que reduzcan los uratos.</li> <li>● Interrumpir Rozlytrek hasta mejorar los signos y síntomas.</li> <li>● Reanudar Rozlytrek a la misma dosis o reducida.</li> </ul>

**Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas a Rozlytrek (continuación)**

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
Prolongación del intervalo QT (véase Precauciones y advertencias)	QTc mayor de 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir Rozlytrek hasta la recuperación del intervalo QTc al estado basal.</li> <li>● Reanudar el tratamiento con la misma dosis si los factores que causan la prolongación QT son identificados y corregidos.</li> <li>● Reanudar el tratamiento con dosis reducida si otros factores que causan prolongación QT <u>no</u> están identificados.</li> </ul>
	Torsade de pointes; taquicardia ventricular polimórfica; signos/sintomas de arritmia grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Discontinuar Rozlytrek de forma permanente.</li> </ul>
Trastornos de la visión (véase Precauciones y advertencias)	Grado 2 o superior	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir Rozlytrek hasta la mejoría o estabilización.</li> <li>● Reanudar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, como sea clínicamente necesario.</li> </ul>
Anemia o neutropenia (véase Reacciones adversas)	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir Rozlytrek hasta que la recuperación sea inferior o igual a grado 2.</li> <li>● Reanudar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, si fuese clínicamente necesario.</li> </ul>
Otras reacciones adversas clínicamente relevantes	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interrumpir Rozlytrek hasta resolver o mejorar las reacciones adversas y recuperar o mejorar al grado 1 o al estado basal.</li> <li>● Reanudar a la misma dosis o dosis reducida, si se resuelve dentro de las 4 semanas.</li> <li>● Discontinuar de forma permanente si las reacciones adversas no se resuelven dentro de las 4 semanas.</li> <li>● Discontinuar de forma permanente en los eventos recurrentes de grado 4.</li> </ul>

\* Gravedad definida de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 4.0.

### **Modificaciones de la dosis por interacciones farmacológicas**

#### ***Inhibidores moderados o potentes de CYP3A***

*Pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o mayores con un ASC mayor que 1,50 m<sup>2</sup>*

Se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con inhibidores moderados o potentes de CYP3A. Si no se puede evitar su uso concomitante, se reducirá la dosis de Rozlytrek de la siguiente manera:

- *Inhibidores moderados de CYP3A*: 200 mg por vía oral una vez al día.
- *Inhibidores potentes de CYP3A*: 100 mg por vía oral una vez al día.

Después de discontinuar un inhibidor potente o moderado de CYP3A durante 3 a 5 vidas medias de eliminación, reanudar Rozlytrek con la dosis que se tomaba antes de iniciar el inhibidor de CYP3A (véanse *Interacciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

#### **Formas de administración**

Las cápsulas se deben tragar enteras. No se debe abrir, triturar, masticar ni disolver el contenido de la cápsula.

Si un paciente omite una dosis, se le debe indicar que tome esa dosis, a menos que la próxima esté programada dentro de las siguientes 12 horas. Si un paciente vomita inmediatamente después de tomar una dosis, se le debe indicar que la repita.

#### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### **Precauciones y advertencias**

##### ***Insuficiencia cardíaca congestiva***

Entre los 355 pacientes que recibieron Rozlytrek en los estudios clínicos, se produjo insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en el 3,4% de los pacientes, incluyendo grado 3 (2,3%) (véase *Reacciones adversas*). En los estudios clínicos, no se realizó el monitoreo de la función cardíaca basal ni la monitorización cardíaca de rutina que no fueran los electrocardiogramas (ECG) y los criterios de elegibilidad excluyeron a los pacientes con ICC sintomática, infarto de miocardio, angina inestable e injerto de revascularización coronaria dentro de los 3 meses previos al ingreso al estudio. Entre los 12 pacientes con ICC, la mediana del tiempo de aparición fue de 2 meses (rango: 11 días a 12 meses). Se interrumpió Rozlytrek en 6 de estos pacientes (50%) y se discontinuó en 2 de estos pacientes (17%). La ICC se resolvió en 6 pacientes (50%) después de la interrupción o discontinuación de Rozlytrek y el inicio del tratamiento médico adecuado. Además, se documentó miocarditis en ausencia de ICC en el 0,3% de los pacientes.

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

7



Se debe evaluar la fracción de eyección ventricular (FEVI) antes del inicio de Rozlytrek en pacientes con síntomas o factores de riesgo conocidos de ICC. Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de ICC, incluidos disnea y edema. Para los pacientes con miocarditis, con o sin una fracción de eyección disminuida, es posible que se requiera una resonancia magnética (RMN) o una biopsia cardíaca para hacer el diagnóstico. Para los pacientes con ICC de diagnóstico reciente o con empeoramiento de la ICC, se debe suspender el uso de Rozlytrek, instituir el tratamiento médico adecuado y volver a evaluar la FEVI. Según la gravedad de la ICC o el empeoramiento de la FEVI, se debe reanudar el tratamiento con Rozlytrek a una dosis reducida después de la recuperación al valor basal o se debe discontinuar permanentemente (*véase Posología y formas de administración*).

### ***Efectos en el sistema nervioso central***

Se produjo un amplio espectro de reacciones adversas en el sistema nervioso central (SNC) en los pacientes que recibieron Rozlytrek, incluyendo deterioro cognitivo, trastornos del estado de ánimo, mareos y alteraciones del sueño.

Entre los 355 pacientes que recibieron Rozlytrek en los estudios clínicos, 96 (27%) experimentaron deterioro cognitivo; los síntomas ocurrieron dentro de los 3 meses posteriores al inicio de Rozlytrek en 74 casos (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 (1,1%) 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 la interrupción de la dosis y el 1% discontinuó Rozlytrek debido a reacciones adversas cognitivas.

Entre los 355 pacientes que recibieron Rozlytrek en los estudios clínicos, 36 (10%) experimentaron trastornos del estado de ánimo. La mediana de tiempo hasta la aparición de los trastornos del estado de ánimo fue de 1 mes (rango: 1 día a 9 meses). Los trastornos del estado de ánimo que ocurrieron en  $\geq$  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 un suicidio consumado 11 días después de finalizado el tratamiento. Entre los 36 pacientes que experimentaron trastornos del estado de ánimo, el 6% requirió una reducción de la dosis, el 6% requirió la interrupción de la dosis y ningún paciente discontinuó Rozlytrek debido a trastornos del estado de ánimo.

Se produjeron mareos en 136 (38%) de los 355 pacientes. Entre los 136 pacientes que experimentaron mareos, se produjeron mareos de grado 3 en el 2,2% de los pacientes. El diez por ciento de los pacientes requirió una reducción de la dosis, el 7% requirió la interrupción de la dosis y el 0,7% discontinuó Rozlytrek debido a mareos.

Entre los 355 pacientes que recibieron Rozlytrek en los estudios clínicos, 51 (14%) experimentaron alteraciones del sueño. Las alteraciones del sueño incluyeron insomnio (7%), somnolencia (7%), hipersomnolia (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 alteraciones del sueño, el 6% requirió una reducción de la dosis y ningún paciente discontinuó Rozlytrek debido a las alteraciones 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 mareos (38% frente a 31%), cefalea (21% frente a 13%), parestesia (20% frente a 6%), trastornos del equilibrio (13% frente a 4%) y estado de confusión (11% frente a 2%) parecía haber aumentado en pacientes con metástasis en el SNC que habían recibido irradiación previa en el SNC (n = 90) en comparación con los que no la recibieron (n = 48).

Se debe informar a los pacientes y cuidadores acerca de estos riesgos con Rozlytrek. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria peligrosa si experimentan reacciones adversas en el SNC. Se debe suspender y luego reanudar a la misma dosis o una dosis reducida al mejorar, o se debe discontinuar Rozlytrek de forma permanente según la gravedad (*véase Posología y formas de administración*).

### ***Fracturas óseas***

Rozlytrek aumenta el riesgo de fracturas. En una población de seguridad ampliada que incluyó 338 pacientes adultos y 30 pacientes pediátricos que recibieron Rozlytrek en los estudios clínicos, el 5% de los pacientes adultos y el 23% de los pacientes pediátricos experimentaron fracturas (*véase Uso en poblaciones específicas, Pacientes pediátricos*). En los pacientes adultos, algunas fracturas ocurrieron en el contexto de una caída u otro trauma en el área afectada, mientras que, en los pacientes pediátricos, todas las fracturas ocurrieron en pacientes sin traumatismo o con traumatismo leve. En general, se realizó una evaluación inadecuada de la participación del tumor en el lugar de la fractura; sin embargo, en algunos pacientes se informaron anomalías radiológicas posiblemente indicativas de afectación tumoral. Tanto en pacientes adultos como pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera u otras fracturas de las extremidades inferiores (por ejemplo, fractura diafisaria del fémur o de la tibia). En una cantidad limitada de pacientes, se produjeron fracturas bilaterales del cuello femoral. La mediana de tiempo hasta la fractura fue de 3,8 meses (rango de 0,3 a 18,5 meses) en adultos y de 4,0 meses (rango: 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 debido a las fracturas.

Se debe evaluar de inmediato a los pacientes con signos o síntomas (por ejemplo, dolor, cambios en la movilidad, deformidad) de fracturas. No se dispone de datos sobre los efectos de Rozlytrek sobre la curación de fracturas conocidas y el riesgo de futuras fracturas.

### ***Hepatotoxicidad***

Entre los 355 pacientes que recibieron Rozlytrek, se produjo un aumento de AST de cualquier grado en el 42% de los pacientes y un aumento de 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 estar subestimada, ya que el 4,5% de los pacientes no se sometió a pruebas de la función hepática después del tratamiento (*véase Reacciones adversas*). La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio del aumento de la AST fue de 2 semanas (rango: 1 día a 29,5 meses). La mediana de tiempo hasta el inicio del aumento de ALT fue de 2 semanas (rango: 1 día a 9,2 meses). El aumento de AST o ALT que provocó interrupciones o reducciones de la dosis se produjo en el 0,8% y el 0,8% de los pacientes, respectivamente. Se discontinuó Rozlytrek debido a un aumento de AST o ALT en el 0,8% de los pacientes.

Se deben monitorear las pruebas hepáticas, incluidas ALT y AST, cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento, luego mensualmente a partir de entonces y según esté clínicamente indicado. Se debe suspender o discontinuar permanentemente la administración de Rozlytrek según la gravedad. Si se suspende, se debe reanudar Rozlytrek a la misma dosis o a una dosis reducida (*véase Posología y formas de administración*).

### ***Hiperuricemia***

Entre los 355 pacientes que recibieron Rozlytrek en los estudios clínicos, 32 pacientes (9%) experimentaron hiperuricemia informada como reacciones adversas con síntomas, así como niveles elevados de ácido úrico. La hiperuricemia de grado 4 se produjo 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 medicamentos hipouricemiantes para reducir los niveles de ácido úrico, el 6% requirió una reducción de la dosis y el 6% requirió la interrupción de la dosis.

La hiperuricemia se resolvió en el 73% de los pacientes después del inicio de la medicación para reducir los uratos sin interrupción o reducción de la dosis de Rozlytrek. Ningún paciente interrumpió Rozlytrek debido a hiperuricemia.

Se deben evaluar los niveles de ácido úrico en suero antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek y periódicamente durante el tratamiento. Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hiperuricemia. Se debe iniciar tratamiento con medicamentos hipouricemiantes según esté clínicamente indicado y suspender el uso de Rozlytrek en caso de signos y síntomas de hiperuricemia. Se debe reanudar Rozlytrek a la misma dosis o una dosis reducida cuando mejoren los signos y síntomas según la gravedad (*véase Posología y formas de administración*).



### ***Prolongación del intervalo QT***

Entre los 355 pacientes que recibieron Rozlytrek en todos los estudios clínicos, el 3,1% de los pacientes con al menos una evaluación de ECG posbasal experimentaron una prolongación del intervalo QTcF de > 60 ms después de comenzar con Rozlytrek y el 0,6% tuvo un intervalo QTcF de > 500 ms (*véanse Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Se debe monitorear a los pacientes que ya tienen o que están en riesgo significativo de desarrollar una prolongación del intervalo QTc, incluidos los pacientes con síndromes conocidos de QT largo, bradiarritmias clínicamente significativas, insuficiencia cardíaca grave o no controlada y aquellos que toman otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT. Se deben evaluar el intervalo QT y los electrolitos al inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento, ajustando la frecuencia en función de factores de riesgo, como insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías electrolíticas o medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QTc. Según la gravedad de la prolongación del intervalo QTc, se debe suspender Rozlytrek y luego reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida, o se lo debe discontinuar permanentemente (*véase Posología y formas de administración*).

### ***Trastornos de la visión***

Entre los 355 pacientes que recibieron Rozlytrek en los estudios clínicos, se produjeron cambios en la visión en el 21% de los pacientes, incluidos los de grado 1 (82%), grado 2 (14%) y grado 3 (0,8%) (*véase Reacciones adversas*). Los trastornos de la visión que ocurrieron en  $\geq 1\%$  incluyeron visión borrosa (8,7%), fotofobia (5,1%), diplopía (3,1%), deficiencia visual (2%), fotopsia (1,3%), cataratas (1,1%) y flotadores vítreos (1,1%).

Para los pacientes con nuevos cambios visuales o cambios que interfieren con las actividades cotidianas, se debe suspender Rozlytrek hasta que mejore o se estabilice y se debe realizar una evaluación oftalmológica según sea clínicamente adecuado. Una vez que se logre la mejora o estabilización, se debe reanudar Rozlytrek a la misma dosis o a una dosis reducida (*véase Posología y formas de administración*).

### ***Toxicidad embriofetal***

Basado en informes de la bibliografía en seres humanos con mutaciones congénitas que conducen a cambios en la señalización de TRK, hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, Rozlytrek puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de entrectinib a ratas preñadas provocó malformaciones en exposiciones aproximadamente 2,7 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 600 mg según el área bajo la curva (ABC).

Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Rozlytrek y durante las 5 semanas siguientes a la dosis final. Se debe aconsejar a los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rozlytrek y durante 3 meses después de la dosis final (*véase Fertilidad, embarazo y lactancia*).

### ***Fertilidad, embarazo y lactancia***

#### *Embarazo*

##### *Resumen de riesgos*

Basado en informes de la bibliografía en seres humanos con mutaciones congénitas que conducen a cambios en la señalización TRK, hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*), Rozlytrek puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se dispone de datos sobre el uso de Rozlytrek en mujeres embarazadas. La administración de entrectinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a malformaciones en exposiciones maternas aproximadamente 2,7 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 600 mg (*véase Datos*). Se debe 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 congénitos graves y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente confirmados es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

#### *Datos*

##### *Datos en seres 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 obesidad, retrasos en el desarrollo, deterioro cognitivo, insensibilidad al dolor y anhidrosis.

##### *Datos en animales*

La administración de entrectinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis a una dosis de 200 mg/kg [resultando en exposiciones de hasta 2,7 veces la exposición en seres humanos (ABC) a la dosis de 600 mg] resultó en toxicidad materna y malformaciones fetales, incluidos defectos del cierre corporal (onfalocele y gastrosquisis) y malformaciones de las vértebras, costillas y extremidades (micromelia y adactilia), pero no mortalidad embrionaria. Se produjeron pesos fetales más bajos y osificación esquelética reducida a dosis  $\geq$  12,5 mg/kg y de 50 mg/kg [aproximadamente 0,2 y 0,9 veces la exposición en seres humanos (ABC) a la dosis de 600 mg], respectivamente.

### *Lactancia*

#### *Resumen de riesgos*

No se dispone de datos sobre la presencia de entrectinib o sus metabolitos en la leche humana o sus efectos en el lactante o en la producción de leche. Debido a las posibles reacciones adversas de Rozlytrek en los lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que amamantan que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con Rozlytrek y durante 7 días después de la dosis final.

### *Mujeres y hombres en edad fértil*

#### *Pruebas de embarazo*

Se debe verificar el estado de embarazo en las mujeres en edad fértil antes del inicio de Rozlytrek (*véase Embarazo*).

#### *Anticoncepción*

Rozlytrek puede causar daño embriofetal si se administra a mujeres embarazadas (*véase Embarazo*).

#### *Pacientes de sexo femenino*

Se debe aconsejar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Rozlytrek y durante al menos 5 semanas después de la dosis final (*véase Embarazo*).

#### *Pacientes de sexo masculino*

Se debe aconsejar a los varones con parejas femeninas que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Rozlytrek y durante al menos 3 meses después de la dosis final (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

### **Uso en poblaciones específicas**

#### *Pacientes pediátricos*

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores con tumores sólidos que tienen una fusión del gen NTRK. La eficacia de Rozlytrek en pacientes adolescentes se estableció sobre la base de la extrapolación de datos de tres estudios clínicos abiertos, de un solo grupo en pacientes adultos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen NTRK (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2) y los 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 de edad o mayores dieron como resultado una exposición sistémica similar en comparación con los adultos que recibieron una dosis de Rozlytrek de 600 mg (*véanse Posología y formas de administración, Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*).

La experiencia clínica con Rozlytrek en los pacientes pediátricos es limitada. Se estableció la seguridad de Rozlytrek en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores en función de 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% de 2 a < 12 años (n = 23), el 17% de 12 a < 18 años (n = 5), el 57% enfermedad metastásica (n = 17) y el 44% enfermedad localmente avanzada (n = 13) y todos los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, incluyendo cirugía, radioterapia o terapia sistémica. Los tipos de cáncer más frecuentes fueron el neuroblastoma (47%), los tumores primarios en el SNC (30%) y el sarcoma (10%). La mediana de duración de la exposición para todos los pacientes pediátricos fue de 4,2 meses (rango: 0,2 a 22,7 meses).

Debido a la pequeña cantidad de pacientes pediátricos y adultos, el diseño de un solo grupo de los estudios clínicos de Rozlytrek 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 los estudios clínicos, las reacciones adversas de grado 3 o 4 y anomalías de laboratorio que ocurrieron 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 gammaglutamil transferasa (7% frente a 0%) e infección relacionada con un dispositivo (7% frente a 0,3%). Tres pacientes pediátricos discontinuaron Rozlytrek 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 eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad con tumores sólidos que tienen una fusión del gen NTRK.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos con CPCNP ROS1-positivo.

#### *Datos de toxicidad en animales jóvenes*

En un estudio de toxicología en ratas jóvenes de 13 semanas, los animales se dosificaron diariamente desde el día posnatal 7 hasta el día 97 (aproximadamente equivalente al neonato hasta la edad adulta). Entrectinib resultó en:

- disminución del aumento de peso corporal y retraso de la maduración sexual a dosis  $\geq 4$  mg/kg/día (aproximadamente 0,06 veces la exposición en seres humanos [ABC] 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  $\geq 8$  mg/kg/día, aproximadamente, 0,14 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 600 mg),
- disminución de la longitud del fémur a dosis  $\geq 16$  mg/kg/día (aproximadamente 0,18 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 600 mg).



#### *Pacientes de edad avanzada*

De los 355 pacientes que recibieron Rozlytrek en los estudios clínicos, el 25% tenía 65 años de edad o más y el 5% tenía 75 años de edad o más. Los estudios clínicos de Rozlytrek no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes geriátricos para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se recomienda un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr 30 a < 90 ml/min calculado por la ecuación de Cockcroft-Gault). Rozlytrek no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se recomienda un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  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) (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

### **Interacciones**

#### ***Efecto de otros fármacos sobre Rozlytrek***

##### *Inhibidores moderados y potentes de CYP3A*

*Pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o mayores con un ASC mayor de 1,50 m<sup>2</sup>*  
La coadministración de Rozlytrek con un inhibidor potente o moderado de CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de entrectinib (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*), lo que podría aumentar la frecuencia o gravedad de las reacciones adversas. Se debe evitar la coadministración de inhibidores potentes o moderados de CYP3A con Rozlytrek. Si no se puede evitar la coadministración, se debe reducir la dosis de Rozlytrek (véanse *Posología y formas de administración y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

*Pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores con un ASC inferior o igual a 1,50 m<sup>2</sup>*  
Se debe evitar la coadministración de Rozlytrek con inhibidores moderados o potentes de CYP3A (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Se deben evitar los productos con pomelo o naranja durante el tratamiento con Rozlytrek, ya que contienen inhibidores de CYP3A.

#### *Inductores moderados y potentes de CYP3A*

La coadministración de Rozlytrek con un inductor potente o moderado de CYP3A reduce las concentraciones plasmáticas de entrectinib (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*), lo que podría reducir la eficacia de Rozlytrek. Se debe evitar la coadministración de inductores potentes y moderados de CYP3A con Rozlytrek.

#### ***Fármacos que prolongan el intervalo QT***

Puede ocurrir la prolongación del intervalo QTc con Rozlytrek. Se debe evitar la coadministración de Rozlytrek con otros productos con un potencial conocido de prolongación del intervalo QT/QTc (véanse *Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

#### **Reacciones adversas**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en *Precauciones y advertencias*:

- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Efectos sobre el sistema nervioso central.
- Fracturas óseas.
- Hepatotoxicidad.
- Hiperuricemia.
- Prolongación del intervalo QT.
- Trastornos de la visión.

#### ***Experiencia en estudios clínicos***

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos mencionados en *Precauciones y advertencias* y los que se incluyen 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 evaluó en un estudio de búsqueda de dosis en adultos [ALKA (n = 57)], un estudio de búsqueda de dosis y estimación de actividad en adultos [STARTRK-1 (n = 76)], un estudio de búsqueda de dosis y estimación de actividad en pacientes pediátricos y adultos [STARTRK-NG (n = 16)] y un estudio de estimación de actividad de un solo grupo en adultos [STARTRK-2 (n = 206)].

Las características de la población fueron: mediana de edad de 55 años (rango: 4 a 86 años); el 5% (n = 17) tenía menos de 18 años; el 55% eran mujeres y el 66% eran blancos, el 23% eran asiáticos, el 5% eran de raza negra; 3% hispanos/latinos. Los tumores más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) fueron de pulmón (56%), sarcoma (8%) y colon (5%). Las fusiones del gen ROS1 estuvieron presentes en el 42% y fusiones del gen NTRK estuvieron presentes en el 20%. La mayoría de los adultos (75%) recibió Rozlytrek 600 mg por vía oral una vez al día. Las dosis oscilaron entre 100 mg/m<sup>2</sup> a 1.600 mg/m<sup>2</sup> una vez al día en adultos y entre 250 mg/m<sup>2</sup> a 750 mg/m<sup>2</sup> una vez al día en pacientes pediátricos. Rozlytrek no está indicado en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad (*véase Precauciones y advertencias*).

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 fiebre (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 consumado (0,3%), perforación del intestino grueso (0,3%) y síndrome de lisis tumoral (0,3%). Un paciente desarrolló miocarditis de grado 4 después de una dosis de Rozlytrek que se resolvió después de la discontinuación de Rozlytrek y la administración de corticosteroides en dosis altas.

La discontinuación permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 9% de los pacientes que recibieron Rozlytrek. Las reacciones adversas más frecuentes (< 1% cada una) que derivaron en 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 derivaron en la interrupción fueron aumento de creatinina en sangre (4%), fatiga (3,7%), anemia (3,1%), diarrea (2,8%), fiebre (2,8%), mareos (2,5%), disnea (2,3%), náuseas (2,3%), neumonía (2,3%), trastorno cognitivo (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 derivaron en reducciones en la dosis ( $\geq 1\%$ ) fueron mareos (3,9%), aumento de 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, mareos, diarrea, náuseas, disestesia, disnea, mialgia, deterioro cognitivo, aumento de peso, tos, vómitos, fiebre, 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 $\geq 3^*$ (%)
<b><i>Trastornos generales</i></b>		
Fatiga <sup>1</sup>	48	5
Edema <sup>2</sup>	40	1,1
Fiebre	21	0,8
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>		
Estreñimiento	46	0,6
Diarrea	35	2,0
Náuseas	34	0,3
Vómitos	24	0,8
Dolor abdominal <sup>3</sup>	16	0,6
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>		
Disgeusia	44	0,3
Mareos <sup>4</sup>	38	0,8
Disestesia <sup>5</sup>	34	0,3
Deterioro cognitivo <sup>6</sup>	27	4,5
Neuropatía sensitiva periférica <sup>7</sup>	18	1,1
Cefalea	18	0,3
Ataxia <sup>8</sup>	17	0,8
Sueño <sup>9</sup>	14	0,6
Trastornos del estado de ánimo <sup>10</sup>	10	0,6
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i></b>		
Disnea	30	6*
Tos	24	0,3
<b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b>		
Mialgia <sup>11</sup>	28	1,1
Artralgia	21	0,6
Debilidad muscular	12	0,8
Dolor de espalda	12	1
Dolor en las extremidades	11	0,3
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>		
Aumento de peso	25	7
Disminución del apetito	13	0,3
Deshidratación	10	1,1
<b><i>Trastornos oculares</i></b>		
Trastornos de la visión <sup>12</sup>	21	0,8

**Tabla 4. Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en pacientes que recibieron Rozlytrek en ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG (continuación)**

Reacciones adversas	Rozlytrek n = 355	
	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3^*$ (%)
<b><i>Infecciones</i></b>		
Infección de las vías urinarias	13	2,3
Infección pulmonar <sup>13</sup>	10	6*
<b><i>Trastornos vasculares</i></b>		
Hipotensión <sup>14</sup>	18	2,8
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>		
Erupción cutánea <sup>15</sup>	11	0,8

\* Grados 3-5, con inclusión de las reacciones adversas mortales, incluidos 2 eventos de neumonía y 2 eventos de disnea.

<sup>1</sup> Incluye fatiga y astenia.

<sup>2</sup> Incluye edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico e inflamación periférica.

<sup>3</sup> Incluye dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal, malestar en la parte inferior del abdomen, dolor abdominal a la palpación.

<sup>4</sup> Incluye mareos, vértigo, mareo postural.

<sup>5</sup> Incluye parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia, hipoestesia oral, eritrodiseestesia palmo-plantar, parestesia oral, hipoestesia genital.

<sup>6</sup> Incluye amnesia, afasia, trastorno cognitivo, estado de confusión, delirio, alteración de la atención, alucinaciones, alucinaciones visuales, deterioro de la memoria, trastorno mental, cambios en el estado mental.

<sup>7</sup> Incluye neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial.

<sup>8</sup> Incluye ataxia, trastornos del equilibrio, alteración de la marcha.

<sup>9</sup> Incluye hipersomnio, insomnio, alteraciones del sueño, somnolencia.

<sup>10</sup> Incluye ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios de humor, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor.

<sup>11</sup> Incluye artromialgias, dolor osteomuscular en el pecho, mialgia, dolor de cuello.

<sup>12</sup> Incluye ceguera, cataratas, cataratas corticales, erosión corneal, diplopía, trastornos oculares, fotofobia, fotopsia, hemorragia de la retina, visión borrosa, alteración de la visión, adherencias vítreas, desprendimientos vítreos, flotadores vítreos.

<sup>13</sup> Incluye infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar, neumonía, infección de las vías respiratorias.

<sup>14</sup> Incluye hipotensión, hipotensión ortostática.

<sup>15</sup> Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, 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. Anomalías de laboratorio ( $\geq 20\%$ ) que empeoraron desde el inicio en pacientes que recibieron Rozlytrek en ALKA, STATRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG**

Anomalías de laboratorio	Rozlytrek Grado según los CTCAE del NCI	
	Todos los grados (%) <sup>1</sup>	Grado 3 o 4 (%) <sup>1</sup>
<b>Hematología</b>		
Anemia	67	9
Linfopenia	40	12
Neutropenia	28	7
<b>Bioquímica</b>		
Aumento de creatinina <sup>2</sup>	73	2,1
Hiperuricemia	52	10
Aumento de la AST	44	2,7
Aumento de la 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
Hiperpotasemia	25	1,5
Aumento de la fosfatasa alcalina	25	0,9
Hiperglucemia <sup>3</sup>	NE <sup>3</sup>	3,8

AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa.

<sup>1</sup> El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en la cantidad de pacientes con un valor de laboratorio inicial disponible y posterior al tratamiento que osciló entre los 111 y los 346 pacientes.

<sup>2</sup> Según los CTCAE v.5.0 del NCI.

<sup>3</sup> NE = no evaluable. No se pudo determinar el grado 1 y 2 según los CTCAE v.5.0 del NCI, ya que no se obtuvieron los valores de la glucosa en ayunas.

#### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Rozlytrek® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>  
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**



## Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: L01XE56.

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la tirosina-quinasa.

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

Entrectinib es un inhibidor de los receptores tirosina-quinasa de tropomiosina (TRK) TRKA, TRKB y TRKC (codificados por los genes del receptor tirosina-quinasa neurotrófico [NTRK] NTRK1, NTRK2 y NTRK3, respectivamente), el protooncogén ROS1 de la proteína tirosina-quinasa (ROS1) y la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) con valores de IC<sub>50</sub> de 0,1 a 2 nM. Entrectinib también inhibe JAK2 y TNK2 con valores de IC<sub>50</sub> > 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 dominios quinasa TRK, ROS1 o ALK pueden impulsar el potencial oncogénico a través de la activación constitutiva de vías de transducción de señales, dando lugar a una proliferación celular descontrolada. Entrectinib demostró inhibición *in vitro* e *in vivo* de líneas celulares cancerosas derivadas de múltiples tipos de tumores que expresan fusiones de genes NTRK, ROS1 y ALK.

Entrectinib demostró relaciones de concentración de cerebro a 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 dependientes de TRKA y ALK.

#### Farmacodinamia

Se desconocen las relaciones entre la exposición y la respuesta a entrectinib y el curso temporal de las respuestas farmacodinámicas.

#### Electrofisiología cardíaca

En los estudios clínicos, el 3,1% de 355 pacientes que recibieron Rozlytrek en dosis que oscilan entre 100 mg y 2.600 mg al día en ayunas o con alimentos (el 75% recibió 600 mg por vía oral una vez al día) y tuvieron al menos una evaluación ecocardiográfica posbasal, experimentaron prolongación del intervalo QTcF de > 60 ms después de comenzar Rozlytrek y el 0,6% tenía un intervalo QTc > 500 ms (véase Precauciones y advertencias).

### *Estudios clínicos*

#### *Cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1-positivo*

La eficacia de Rozlytrek se evaluó en un subgrupo integrado de pacientes con CPCNP ROS1-positivo metastásico que recibieron Rozlytrek en diferentes dosis y cronogramas (el 90% recibió 600 mg de Rozlytrek por vía oral una vez al día) y se inscribieron en uno de los tres estudios clínicos multicéntricos, abiertos, de un solo grupo: ALKA, STARTRK-1 (NCT02097810) y STARTRK-2 (NCT02568267). Para ser incluidos en este subgrupo integrado, los pacientes debían tener CPCNP ROS1-positivo recurrente o metastásico confirmado histológicamente, estado funcional ECOG  $\leq$  2, enfermedad medible por RECIST v1.1, seguimiento  $\geq$  12 meses desde la primera evaluación tumoral posterior al tratamiento y no haber recibido terapia previa con un inhibidor ROS1. La identificación de la fusión del gen ROS1 en muestras tumorales se determinó de forma prospectiva en laboratorios locales utilizando una prueba de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o secuenciación de nueva generación (NGS) desarrollada en laboratorio. Todos los pacientes fueron evaluados según las lesiones del SNC al inicio del estudio. Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR) de acuerdo con RECIST v1.1 según lo evaluado por una revisión central independiente ciega (RCIC). La respuesta intracraneal de acuerdo con RECIST v1.1 fue evaluada por RCIC. Se realizaron evaluaciones de tumores con imágenes cada 8 semanas.

La eficacia fue evaluada en 51 pacientes con CPCNP ROS1-positivo. La mediana de edad fue de 53 años (rango: 27 a 72); femenino (67%); raza blanca (57%), asiáticos (37%) y raza negra (6%), e hispanos o latinos (3,9%); sin antecedentes de tabaquismo (57%); y estado funcional ECOG de 0 o 1 (88%). El 94% de los pacientes tenía enfermedad metastásica, incluyendo el 43% con metástasis en el SNC; el 94% tenía adenocarcinoma; el 69% recibió previamente quimioterapia basada en platino para la enfermedad metastásica o recurrente o había presentado progresión en menos de 6 meses después de la terapia adyuvante o neoadyuvante. La positividad de la fusión ROS1 se determinó por NGS en el 71% y por FISH en el 29%. El 55% tuvo la confirmación del laboratorio central de la positividad de la fusión ROS1 utilizando una prueba NGS validada analíticamente.



Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 6.

**Tabla 6. Resultados de eficacia en pacientes con CPCNP ROS1-positivo según la evaluación de RCIC**

Parámetros de eficacia	Rozlytrek n = 51
<b>Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)</b>	<b>78% (65, 89)</b>
Respuesta completa	6%
Respuesta parcial	73%
<b>Duración de la respuesta (DR)*</b>	<b>n = 40</b>
Rango (meses)	1,8; 36,8+
% DR ≥ 9 meses	70%
% DR ≥ 12 meses	55%
% DR ≥ 18 meses	30%

Intervalos de confianza (IC) calculados mediante el método de Clopper-Pearson.

La duración de la respuesta se basó en un seguimiento adicional de 5 meses después del análisis primario de la TRO.

\* DR observada.

+ Denota la respuesta continua.

Entre los 51 pacientes, 7 tenían metástasis en el SNC mensurables al inicio del estudio según la evaluación de RCIC y no habían recibido radioterapia en el cerebro en los 2 meses previos al ingreso al estudio. Se observaron respuestas en lesiones intracraneales en 5 de estos 7 pacientes.

#### *Tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK*

La eficacia de Rozlytrek fue evaluada en un subgrupo integrado de pacientes adultos con tumores sólidos no resecables o metastásicos con una fusión del gen NTRK inscritos en uno de los tres estudios clínicos multicéntricos, abiertos, de un solo grupo: ALKA, STARTRK-1 (NCT02097810) y STARTRK-2 (NCT02568267). Para ser incluidos en este subgrupo integrado, los pacientes debían presentar progresión después de la terapia sistémica para su enfermedad, si estaba disponible, o haber requerido cirugía que provocara morbilidad significativa para la enfermedad localmente avanzada; enfermedad medible según RECIST v1.1; al menos 6 meses de seguimiento después de la primera dosis de Rozlytrek y no haber recibido tratamiento previo con un inhibidor de TRK. Los pacientes recibieron Rozlytrek en diferentes dosis y horarios (el 94% recibió 600 mg de Rozlytrek por vía oral una vez al día) hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. La identificación de la fusión del gen NTRK se determinó de forma prospectiva en laboratorios locales o en un laboratorio central utilizando varias pruebas basadas en ácidos nucleicos. Las variables principales de eficacia fueron TRO y DR, según lo determinado por RCIC según RECIST v1.1. La respuesta intracraneal según RECIST v1.1 de acuerdo con lo evaluado por RCIC. Se realizaron evaluaciones de tumores con imágenes cada 8 semanas.



La eficacia se evaluó en los primeros 54 pacientes adultos con tumores sólidos con una fusión del gen NTRK inscritos en estos estudios. La mediana de edad fue de 57 años (rango: 21 a 83); femenino (59%); de raza blanca (80%), asiáticos (13%) e hispanos o latinos (7%); y estado funcional ECOG de 0 (43%) o 1 (46%). El 96% de los pacientes tenía enfermedad metastásica, incluido el 22% con metástasis en el SNC, y el 4% tenía enfermedad irsecable localmente avanzada. Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo para el cáncer, que incluía cirugía (n = 43), radioterapia (n = 36) o terapia sistémica (n = 48). Treinta y cuatro pacientes (63%) recibieron tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica con una mediana 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 glándulas salivales (13%), cáncer de mama (11%), cáncer de tiroides (9%) y cáncer colorrectal (7%). Un total de 52 (96%) pacientes tuvieron una fusión del gen NTRK detectada por NGS y 2 (4%) tuvieron una fusión del gen NTRK detectada por otras pruebas basadas en ácidos nucleicos. El 83% de los pacientes tuvo la confirmación del laboratorio central de la fusión del gen NTRK utilizando una prueba NGS validada analíticamente.

Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 7, 8 y 9.

**Tabla 7. Resultados de eficacia para pacientes con tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK**

Parámetro de eficacia	Rozlytrek n = 54
<b>Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)</b>	57% (43, 71)
Respuesta completa	7,4%
Respuesta parcial	50%
<b>Duración de la respuesta (DR)*</b>	<b>n = 31</b>
Rango (meses)	2,8; 26,0+
% DR ≥ 6 meses	68%
% DR ≥ 9 meses	61%
% DR ≥ 12 meses	45%

La duración de la respuesta se basó en un seguimiento adicional de 5 meses después del análisis primario de la TRO.

\* DR observada.

+ Denota respuesta continua.



**Tabla 8. Eficacia según el tipo de tumor**

Tipo de tumor	Pacientes n = 54	TRO		DR
		%	IC del 95%	Rango (meses)
Sarcoma	13	46%	19%, 75%	2,8; 15,1
CPCNP	10	70%	35%, 93%	1,9*; 20,1*
Glándulas salivares (MASC)	7	86%	42%, 100%	2,8; 16,5*
Cáncer de mama	6	83%	36%, 100%	4,2; 14,8*
Cáncer de tiroides	5	20%	NA	7,9
Cáncer colorrectal	4	25%	NA	4,8*
Tumores neuroendocrinos	3	RP	NA	5,6*
Cáncer pancreático	3	RP, RP	NA	7,1; 12,9
Tumores ginecológicos	2	RP	NA	20,3*
Colangiocarcinoma	1	RP	NA	9,3

\* Censurado.

CPCNP = cáncer de pulmón de células no pequeñas; MASC = carcinoma secretor análogo de mama; NA = no aplicable; RP = respuesta parcial.

**Tabla 9. Resultados de eficacia según el compañero de fusión del gen NTRK**

Compañero de NTRK	Pacientes n = 54	TRO		DR
		%	IC del 95%	Rango (meses)
ETV6-NTRK3	25	68%	47%, 85%	2,8; 20,3*
TPM3-NTRK1	4	50%	7%, 93%	2,8; 15,1
TPR-NTRK1	4	100%	40%, 100%	5,6; 12,9
LMNA-NTRK1	2	RP, EP	NA	4,2
SQSTM1-NTRK1	2	RP, RP	NA	3,7; 18,8*
PEAR1-NTRK1	2	EE, NE	NA	NA
EML4-NTRK3	2	EE, NE	NA	NA
CD74-NTRK1	1	RP	NA	10,4
PLEKHA6-NTRK1	1	RP	NA	9,3
CDC42BPA-NTRK1	1	RP	NA	6,8*
EPS15L1-NTRK1	1	RP	NA	1,9*
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

\* Censurado.

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

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

25



Entre el subconjunto de pacientes que recibieron terapia sistémica previa para la enfermedad metastásica, la TRO fue del 53%, similar a la observada en la población global. Entre los 54 pacientes adultos, 4 tenían metástasis en el SNC mensurables al inicio del estudio según la evaluación de RCIC y no habían recibido radioterapia en el cerebro dentro de los 2 meses posteriores al ingreso al estudio. Se observaron respuestas en lesiones intracraneales en 3 de estos 4 pacientes.

### ***Propiedades farmacocinéticas***

Se caracterizó la farmacocinética de entrectinib y su principal metabolito circulante farmacológicamente activo M5 en pacientes adultos con CPCNP ROS1-positivo, tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK y en sujetos sanos. Las farmacocinéticas de entrectinib y M5 son lineales y no son dosis dependientes o tiempo dependientes. El estado estacionario se alcanza dentro de una semana para entrectinib y de dos semanas para M5 después de la administración diaria de Rozlytrek. Los parámetros farmacocinéticos de entrectinib y M5 se describen en la Tabla 10.

**Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos de entrectinib y del metabolito M5**

<b>Parámetro</b>	<b>Media de entrectinib* (% CV)</b>	<b>Media de M5* (% CV)</b>
ABC <sub>D1</sub> (nM*h)	31.800 (48%)	10.200 (82%)
ABC <sub>ss</sub> (nM*h)	48.000 (77%)	24.000 (97%)
C <sub>máxD1</sub> (nM)	2.250 (58%)	622 (79%)
C <sub>máxss</sub> (nM)	3.130 (80%)	1.250 (90%)
R <sub>acc</sub> (ABC)	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 con alto contenido graso (aproximadamente el 50% del contenido calórico total) y con alto contenido en calorías (aproximadamente 800 a 1.000 calorías) no tuvo un efecto significativo sobre la exposición al entrectinib.

### ***Distribución***

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

El volumen aparente de distribución estimado (V/F) fue de 551 litros y de 81,1 litros para entrectinib y M5, respectivamente.

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

26



### *Eliminación*

El clearance aparente estimado (CL/F) fue de 19,6 l/h y de 52,4 l/h para entrectinib y M5, respectivamente. Las vidas medias de eliminación de entrectinib y M5 se estimaron en 20 y 40 horas, respectivamente.

### *Metabolismo*

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

### *Excreción*

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

### *Poblaciones específicas*

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de entrectinib en función de la edad (12 años a 86 años), sexo, raza (blanca, asiática y negra), peso corporal (32 kg a 130 kg), insuficiencia renal leve a moderada (CLcr 30 a < 90 ml/min) e insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ 1,5 veces el LSN). Se desconoce el impacto de la insuficiencia hepática moderada a grave o de la insuficiencia renal grave en la farmacocinética de entrectinib.

### *Pacientes pediátricos*

Las exposiciones sistémicas previstas para dosis basadas en el área de superficie corporal de 600 mg (ASC > 1,50 m<sup>2</sup>), 500 mg (ASC de 1,11 m<sup>2</sup> a 1,50 m<sup>2</sup>) y 400 mg (ASC de 0,91 m<sup>2</sup> a 1,10 m<sup>2</sup>) en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores son comparables a la exposición en adultos a la dosis de 600 mg (véase *Precauciones y advertencias*).

### *Estudios de interacciones farmacológicas*

#### *Estudios clínicos*

*Efecto de los inhibidores de CYP3A sobre entrectinib:* La administración concomitante de itraconazol (un inhibidor potente de CYP3A) con una dosis única de 100 mg de Rozlytrek aumentó el ABC<sub>0-INF</sub> de entrectinib en 6 veces y la C<sub>máx</sub> 1,7 veces (véase *Interacciones*). Se prevé que la coadministración de un inhibidor moderado de CYP3A con Rozlytrek aumentará el ABC<sub>0-TAU</sub> de entrectinib en 3 veces y la C<sub>máx</sub> 2,9 veces.

*Efecto de los inductores de CYP3A sobre entrectinib:* La administración concomitante de rifampicina (un inductor potente de CYP3A) con una sola dosis de 600 mg de Rozlytrek redujo el ABC<sub>0-INF</sub> de entrectinib en un 77% y la C<sub>máx</sub> en un 56% (véase *Interacciones*). Se prevé que la coadministración de un inductor moderado de CYP3A con Rozlytrek reducirá el ABC<sub>0-TAU</sub> de entrectinib en un 56% y la C<sub>máx</sub> en un 43%.

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

27



*Efecto de los fármacos reductores del ácido gástrico sobre entrectinib:* La administración concomitante de un inhibidor de la bomba de protones (IBP), lansoprazol, con una sola dosis de 600 mg de Rozlytrek redujo el ABC de entrectinib en un 25% y la  $C_{\text{máx}}$  en un 23%.

*Efecto de entrectinib con sustratos de CYP:* La administración concomitante de 600 mg de Rozlytrek una vez al día con midazolam oral (un sustrato sensible del CYP3A) en pacientes aumentó el ABC de midazolam en un 50%, pero redujo la  $C_{\text{máx}}$  de midazolam en un 21% (véase *Interacciones*).

*Efecto de entrectinib con transportadores:* La administración concomitante de una sola dosis de 600 mg de Rozlytrek con digoxina (un sustrato sensible de la glucoproteína P [gpP]) aumentó la  $C_{\text{máx}}$  de la digoxina en un 28% y el ABC en un 18%.

#### *Estudios in vitro*

Entrectinib no es un sustrato de la gpP o BCRP, pero M5 es un sustrato de la gpP y BCRP. Entrectinib y M5 no son sustratos de OATP1B1 o OATP1B3.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

##### ***Carcinogénesis, mutagénesis, deterior de la fertilidad***

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

No se realizaron estudios específicos de fertilidad con entrectinib. Con la excepción de disminuciones dependientes de la dosis en el peso de la próstata en perros macho, no se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos y femeninos en estudios de toxicología general realizados en ratas y perros a dosis que dieron lugar a exposiciones de hasta aproximadamente 3,2 veces la exposición en seres humanos (ABC) a la dosis de 600 mg.

#### **Sobredosificación**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).



## **Observaciones particulares**

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

Conservar las cápsulas duras a temperatura inferior a 30°C.

### **Aspecto de Rozlytrek y contenido del envase**

- ***Rozlytrek 100 mg cápsulas duras:***  
Las cápsulas duras de 100 mg de entrectinib son cápsulas de 2 piezas de tamaño 2, con cuerpo y tapa opacos de color amarillo, con la inscripción «ENT 100» en azul en el cuerpo.  
Envase: Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con 30 cápsulas duras.
- ***Rozlytrek 200 mg cápsulas duras:***  
Las cápsulas duras de 200 mg de entrectinib son cápsulas de 2 piezas de tamaño 0 con cuerpo y tapa opacos de color naranja, con la inscripción «ENT 200» en azul en el cuerpo.  
Envase: Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con 90 cápsulas duras.

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

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

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

## **Presentación**

Cápsulas duras de 100 mg	envase con 30
Cápsulas duras de 200 mg	envase con 90

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

29



**Elaborado para:** F. Hoffmann-La Roche S. A.  
Basilea, Suiza

**Por:** Mayne Pharma, Inc.  
Greenville, EE. UU.

**Acondicionado (primario  
y secundario) por:** F. Hoffmann - La Roche Ltd  
Kaiseraugst, Suiza

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

**Servicio de Atención al Cliente (Argentina):**  
**0800-77-ROCHE (76243)**

*Fecha de última revisión: octubre 2020.*  
*IMA(2019-0021)+RI+FDA(4492065)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 5.0N/A.*

**Revisión octubre 2020: FINAL.**

30





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Prospecto prod, ROZLYTREK EX-2021-03254198- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.16 17:48:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.16 17:48:18 -03:00



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Certificado - Redacción libre**

**Número:**

**Referencia:** CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59.634 - EX-2021-03254198- -APN-DGA#ANMAT

---

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**N° 59.634**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

**1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.

Legajo N°: 6574.

**2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ROZLYTREK.

Nombre/s genérico/s: ENTRECTINIB.

Concentración/es: ENTRECTINIB 100 mg.

Forma/s farmacéutica/s: CAPSULAS DURAS.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

100 mg ENTRECTINIB

Excipientes: contenido de la cápsula: Ácido tartárico 29,00 mg, Lactosa 65,00 mg, Hipromelosa 9,00 mg, Crospovidona 11,875 g, Celulosa microcristalina 6,685 mg, Silice coloidal anhidra 0,565 mg, Estearato de

magnesio 2,375 mg; Composición del contenido de la cubierta de la cápsula de 100 mg: Hipromelosa 23,9878 mg, Dióxido de titanio (E-171) 0,5338 mg, Amarillo anaranjado FCF (E-110 cápsula dura de 200 mg). Se utiliza tinta de impresión comercial compuesta de goma laca (NF, Ph. Eur.), propilenglicol (USP, Ph. Er.), solución concentrada de amoníaco (NF, Ph. Eur.) y laca de aluminio FD&C azul N° 2 (21 CFR, CEE JP). Los componentes volátiles de la tinta de impresión se eliminan en su totalidad durante el proceso de impresión.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Envase primario de polietileno de alta densidad (HDPE) con 30 cápsulas duras de 100 mg. Dichas cápsulas se acondiciona en frascos blancos de polietileno de alta densidad con desecante y un tapón de rosca a prueba de niños.

Presentación: Envase conteniendo 30 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: Envase conteniendo 30 cápsulas duras.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar las cápsulas duras a temperaturas inferiores de 30° C.

Condición de expendio: Bajo Receta Archivada

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01XE56.

Indicación/es autorizada/s: Entrectinib es un inhibidor de ROS1, TRK y ALK indicado para el tratamiento de: Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico ROS1-positivo. Pacientes adultos y pediátricos (12 años de edad o mayores) con tumores sólidos que tienen una fusión del gen receptor de tirosina-quinasa neurotrófico (NTRK): -sin una mutación de resistencia adquirida conocida; -son tumores metastásicos o tumores en los que es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa y -han progresado después del tratamiento o no tienen una terapia alternativa satisfactoria.

### **3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -**

a) Elaborador, acondicionamiento primario y secundario:

Razón social: MaynePharma, Inc. Greenville, EE. UU.

Domicilio del establecimiento elaborador: 1240 SuggParkway Greenville, NC 27834, EE. UU.

b) Acondicionador primario y secundario:

Razón social y domicilio del establecimiento acondicionador primario y secundario:

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Wurmisweg 4303 Kaiseraugst, Suiza

País de Origen (donde se elabora): EEUU.

Nombre comercial: ROZLYTREK.

Nombre/s genérico/s: ENTRECTINIB.

Concentración/es: ENTRECTINIB 200 mg.

Forma/s farmacéutica/s: CAPSULAS DURAS.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

200 mg ENTRECTINIB.

Excipientes: contenido de la cápsula: Ácido tartárico 59,00 mg, Lactosa 130,00 mg, Hipromelosa 18,00 mg, Crospovidona 23,75 g, Celulosa microcristalina 13,37 mg, Silice coloidal anhidra 1,13 mg, Estearato de magnesio 4,75 mg; a) si es necesario, se puede ajustar la cantidad de principio activo para tener en cuenta el contenido determinado del mismo. La cantidad de lactosa anhidra se ajusta en función de la cantidad real de principio activo. b) Se utiliza celulosa microcristalina Avicel PH-102,0 equivalente. Composición del contenido de la cubierta de la cápsula de 200 mg: Hipromelosa 56,3918 mg, Dióxido de titanio (E-171) 0,8756 mg, Amarillo anaranjado FCF (E-110- cápsula dura) 0,2217 mg. Se utiliza tinta de impresión comercial compuesta de goma laca (NF, Ph. Eur.), propilenglicol (USP, Ph. Eur.), solución concentrada de amoníaco (NF, Ph. Eur.) y laca de aluminio FD&C azul N° 2 (21 CFR, CEE, JP). Los componentes volátiles de la tinta de impresión se eliminan prácticamente en su totalidad durante el proceso de impresión.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Envase primario de polietileno de alta densidad (HDPE) con 90 cápsulas duras de 200 mg. Dichas cápsulas duras de 200 mg se acondicionan en frascos blancos de polietileno de alta densidad con desecante y un tapón de rosca a prueba de niños.

Presentación: Envase conteniendo 90 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: Envase conteniendo 90 cápsulas duras.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar las cápsulas duras a temperaturas inferiores de 30° C.

Condición de expendio: Venta Bajo Receta Archivada Autorizada Bajo Condiciones Especiales.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01XE56.

Indicación/es autorizada/s: Entrectinib es un inhibidor de ROS1, TRK y ALK indicado para el tratamiento de: Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico ROS1-positivo. Pacientes adultos y pediátricos (12 años de edad o mayores) con tumores sólidos que tienen una fusión del gen receptor de tirosina-quinasa neurotrófico (NTRK): -sin una mutación de resistencia adquirida conocida; -son tumores metastásicos o tumores en los que es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa y -han progresado después del tratamiento o no tienen una terapia alternativa satisfactoria.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Elaborador, acondicionamiento primario y secundario:

Razón social: MaynePharma, Inc. Greenville, EE. UU.

Domicilio del establecimiento elaborador: Inc. 1240 SuggParkway Greenville, NC 27834, EE. UU.

b) Acondicionador primario y secundario:

Razón social y domicilio del establecimiento acondicionador primario y secundario:

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Wurmisweg 4303 Kaiseraugst, Suiza

País de Origen (donde se elabora): EEUU.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES.-**

**El presente Certificado tendrá una validez de UN (1) año a partir de la fecha en el impresa.-**

DI-2022-2831-APN-ANMAT#MS.-