



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-46459056-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-46459056-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nueva indicación junto con sus nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal registrada “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” denominada ROZLYTREK / ENTRECITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, ENTRECITINIB 100 mg – 200 mg; aprobado por Certificado N° 59.634.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., propietaria de la Especialidad Medicinal registrada “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” denominada ROZLYTREK / ENTRECITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, ENTRECITINIB 100 mg – 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-05996784-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-05997003-APN-DERM#ANMAT; Con la nueva indicación como se detalla a continuación: Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) 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 avanzado no tratados previamente con inhibidores de ROS1.; Tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK: Rozlytrek en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores, con tumores sólidos expresando una fusión del gen receptor tirosinaquinasa neurotrófico (NTRK); Quienes tienen una enfermedad localmente avanzada, metastásica o donde es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa, y que no han recibido previamente un inhibidor de NTRK; Que no tienen opciones terapéuticas satisfactorias.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.634, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-46459056-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

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 estadounidense
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.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, inhibidor tirosina-quinasa.

Indicaciones

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

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 avanzado no tratados previamente con inhibidores de ROS1.

Tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK

- Rozlytrek en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores, con tumores sólidos expresando una fusión del gen receptor tirosina-quinasa neurotrófico (NTRK).
- quienes tienen una enfermedad localmente avanzada, metastásica o donde es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa, y
- que no han recibido previamente un inhibidor de NTRK
- que no tienen opciones terapéuticas satisfactorias.

Posología y formas de administración

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

Selección de pacientes

Tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK

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

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) ROS1-positivo

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

Posología

Pacientes adultos

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

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada en pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad es de 300 mg/m² de entrectinib de área de superficie corporal (ASC) una vez al día (véase Tabla 1).

Tabla 1. Dosificación recomendada para pacientes pediátricos

Área de superficie corporal (ASC)	Dosis recomendada (por vía oral una vez al día)
Mayor que 1,51 m ²	600 mg
1,11 m ² a 1,50 m ²	400 mg

Duración del tratamiento

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

Retrasos u omisiones de la dosis

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

Ajuste de la dosis

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Rozlytrek, en caso de reacciones adversas especificadas (ver Tabla 4) o en función de la evaluación del médico de la seguridad o tolerabilidad del paciente.

En pacientes adultos

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

Tabla 2. Pauta de reducción de dosis en pacientes adultos

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

Población pediátrica

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

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

Tabla 3. Pauta de reducción de dosis en pacientes pediátricos

Acción	ASC de 1,11 m² a 0,50 m² (una vez al día)	ASC >1,51 m² (una vez/día)
Dosis recomendada	400 mg	600 mg
Primera reducción de dosis	300 mg	400 mg
Segunda reducción de dosis	200 mg, durante 5 días cada semana*	200 mg
*5 días cada semana: lunes, miércoles, viernes, sábado y domingo		

En la Tabla 4 se proporcionan recomendaciones para las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en adultos y pacientes pediátricos en caso de reacciones adversas específicas.

Tabla 4. Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas a Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos

Reacción adversa	Intensidad*	Modificación de la dosis
Insuficiencia cardíaca congestiva	Sintomático con actividad o esfuerzo medio a moderado, incluso cuando esté indicada la intervención (Grado 2 o 3)	<ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir Rozlytrek hasta recuperación inferior o igual a grado 1. ● Reanudar con dosis reducida.
	Grave con síntomas en reposo, actividad mínima o ejercicio o cuando está indicada la intervención (Grado 4)	<ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir Rozlytrek hasta recuperación inferior o igual a grado 1. ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida o suspender como sea clínicamente necesario.
Trastornos cognitivos	Cambios intolerables, pero moderados que interfieren con las actividades de la vida diaria (Grado 2 Intolerable)	<ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir Rozlytrek hasta que la recuperación sea inferior o igual al grado 1 o al estado basal. ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, como sea clínicamente necesario.
	Cambios severos que limitan la actividad de la vida diaria (Grado 3)	<ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir Rozlytrek hasta que la recuperación sea inferior o igual a grado 1 o al estado basal. ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida.
	Intervención urgente indicada para el acontecimiento (Grado 4)	<ul style="list-style-type: none"> ● Por reacciones adversas prolongadas, graves o intolerantes, interrumpir Rozlytrek como sea clínicamente necesario.
Hiperuricemia	Sintomática o de grado 4	<ul style="list-style-type: none"> ● Iniciar con medicamentos que reduzcan los uratos. ● Interrumpir Rozlytrek hasta mejorar los signos y síntomas. ● Reanudar Rozlytrek a la misma dosis o reducida.

Tabla 4. Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas a Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos (continuación)

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
Prolongación del intervalo QT	QTc 481 a 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir Rozlytrek hasta la recuperación del estado basal. ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis.
	QTc mayor de 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir Rozlytrek hasta la recuperación del intervalo QTc al estado basal. ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis si los factores que causan la prolongación QT son identificados y corregidos. ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida si otros factores que causan prolongación QT <u>no</u> están identificados.
	<i>Torsades de pointes</i> ; taquicardia ventricular polimórfica; signos/síntomas de arritmia grave	<ul style="list-style-type: none"> ● Suspender Rozlytrek de forma permanente.
Elevación de las transaminasas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 1 o al estado basal. ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis si la normalización ocurre dentro de las 4 semanas. ● Suspender de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve dentro de las 4 semanas. ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida para eventos recurrentes Grado 3 que resuelven dentro de las 4 semanas.

Tabla 4. Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas a Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos (continuación).

Aumento de las transaminasas (cont.)	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir Rozlytrek hasta que la recuperación sea inferior o igual al grado 1 o al estado basal. ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis si la normalización ocurre dentro de las 4 semanas. ● Suspender de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve dentro de las 4 semanas. ● Suspender de forma permanente para eventos recurrentes Grado 4.
	ALT o AST superior a 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente superior a 2 veces el LSN (sin colestasis ni hemólisis)	<ul style="list-style-type: none"> ● Suspender de forma permanente el tratamiento con Rozlytrek.
Anemia o neutropenia	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir Rozlytrek hasta que la recuperación sea inferior o igual a grado 2 o al estado basal. ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, si fuese clínicamente necesario.
Otras reacciones adversas clínicamente relevantes	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> ● Interrumpir Rozlytrek hasta resolver o mejorar las reacciones adversas y recuperar o mejorar al grado 1 o al estado basal. ● Reanudar a la misma dosis o dosis reducida, si se resuelve dentro de las 4 semanas. ● Discontinuar de forma permanente si las reacciones adversas no se resuelven dentro de las 4 semanas. ● Discontinuar de forma permanente en los eventos recurrentes de grado 4.

* Intensidad 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.

Inhibidores moderados o potentes de CYP3A

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

En adultos, si no se pueda evitar su uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A, se limitará a 14 días y se reducirá la dosis de Rozlytrek:

- *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 interrumpir el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A, se podrá reanudar la administración de Rozlytrek con la dosis utilizada antes de la administración de los inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Puede que sea necesario dejar un período de lavado para los inhibidores de CYP3A4 que tienen una vida media prolongada.

Poblaciones especiales

Pacientes mayores de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C). Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben ser controlados cuidadosamente por si presentan función hepática y reacciones adversas (ver Tabla 4).

Disfunción renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Entrectinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de entrectinib en niños menores de 12 años no se ha establecido. Actualmente existen datos disponibles que están descritos en las secciones *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas; Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas; Reacciones adversas*, pero no se puede hacer recomendación posológica.

Forma de administración

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias

Eficacia sobre tipos de tumor

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

Trastornos cognitivos

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

En base a la gravedad de los trastornos cognitivos, el tratamiento con Rozlytrek se modificará conforme se describe en la Tabla 4 de la sección *Posología y formas de administración*.

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

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos con Rozlytrek, menos del 5 % de los pacientes han presentado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatía y se resolvieron en el 70 % de los pacientes cuando se instauró un tratamiento clínico adecuado o cuando se redujo la dosis o se interrumpió definitivamente el tratamiento con Rozlytrek.

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

En función de la gravedad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek se modificará conforme se describe en la Tabla 4 de la sección *Posología y formas de administración*.

Fracturas

Se han notificado fracturas en pacientes pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos en un 21,9 % (7/32). Se han notificado fracturas de hueso en niños menores de 12 años y fueron localizadas en las extremidades inferiores (con una predilección por la cadera, fémur y tibia). En pacientes pediátricos las fracturas de huesos se produjeron con un traumatismo mínimo o sin traumatismo. Tres pacientes tuvieron más de una fractura y tres pacientes interrumpieron el tratamiento con Rozlytrek debido a una fractura. Todos los pacientes continuaron con el tratamiento de Rozlytrek y todos menos uno de los casos de fractura, se recuperaron.

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

Hiperuricemia

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

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos.

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

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

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

En función de la gravedad de la prolongación de QTc, el tratamiento con Rozlytrek se modificará conforme se describe en la Tabla 4 de la sección *Posología y formas de administración*.

Mujeres en edad fértil

Rozlytrek puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta 5 semanas después de la administración de la última dosis de Rozlytrek.

Los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Rozlytrek y durante los tres meses posteriores a la última dosis.

Interacciones con otros medicamentos

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

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

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

Intolerancia a la lactosa

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

Amarillo anaranjado FCF (E1 10)

Rozlytrek 200 mg cápsulas duras contiene amarillo anaranjado FCF (E1 10), que puede producir reacciones de tipo alérgico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / medidas anticonceptivas en mujeres y hombres

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

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 5 semanas después de la administración de la última dosis de Rozlytrek.

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

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

Embarazo

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

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

Se debe informar a las pacientes en tratamiento con Rozlytrek del posible daño para el feto. Se debe aconsejar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

Lactancia

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

No se puede descartar el riesgo para los lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Rozlytrek.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de entrectinib.

Uso en poblaciones específicas

Pacientes pediátricos

Los datos obtenidos a partir de los análisis farmacocinéticos poblacionales muestran que, en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores, una dosis de 400 mg de Rozlytrek una vez al día para el rango de SC de 1,11 nr a 1,50 nr, y una dosis de 600 mg de Rozlytrek una vez al día para el rango de SC >1,51 nr da lugar a una exposición sistémica similar alcanzada en adultos tratados con 600 mg de Rozlytrek, una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de entrectinib se estudió en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C), en comparación con sujetos con función hepática normal. Tras la administración de una dosis oral única de 100 mg de entrectinib, el ABCiast combinado de entrectinib y M5 no mostró cambios de interés en los grupos con disfunción hepática en comparación con el grupo con función hepática normal. El cociente entre medias geométricas del ABC0-últ (IC90°) fue de 1,30 (0,889, 1,89) en los grupos con disfunción hepática leve, de 1,24 (0,886, 1,73) en los grupos con disfunción hepática moderada y de 1,39 (0,988, 1,95) en los grupos con disfunción hepática grave, en comparación con el grupo con función hepática normal. En los grupos de entrectinib libre y M5, el cociente de medias geométricas (IC90 %) del ABCiast isi fue de 1,91 (1,21, 3,02) en los pacientes con disfunción hepática leve, de 1,57 (1,06, 2,31) en los pacientes con disfunción hepática moderada y de 2,34 (1,57, 3,48) en los pacientes con disfunción hepática grave, en comparación con el grupo con función hepática normal. Aunque el efecto de la disfunción hepática sobre los parámetros farmacocinéticos libres siguió generalmente una dirección similar a la de los parámetros farmacocinéticos totales, debido a la elevada unión inespecífica en el tampón y a la elevada variabilidad, los resultados deben interpretarse con precaución. Además, se observó que la variabilidad de la exposición sistémica era alta y que las exposiciones observadas se solaparon en todos los grupos de estudio.

Efectos de la edad, el peso corporal, la raza y el remitente

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

Interacciones

Efecto de Entrectinib sobre otros fármacos

Efecto de entrectinib con sustratos de CYP

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

Efecto de entrectinib con sustratos de gp-P

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

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

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

Efecto de entrectinib con sustratos de BCRP

Se observó una inhibición de BCRP en estudios in vitro.

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

Efecto de entrectinib con otros sustratos transportadores

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

Efecto de entrectinib con sustratos de enzimas reguladoras del PXR

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

Anticonceptivos orales

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

Efecto de otros medicamentos sobre Rozlytrek

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

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

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

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

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

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

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

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

Efecto de medicamentos que aumentan el pH gástrico sobre entrectinib

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

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

Efectos sobre la capacidad de conducir máquinas

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) fueron fatiga, estreñimiento, disgeusia, edema, mareo, diarrea, náuseas, disestesia, disnea, anemia, aumento de peso, aumento de la creatinina en sangre, dolor, trastornos cognitivos, vómitos, tos y pirexia. Las reacciones adversas graves más frecuentes (>2 %) fueron infección pulmonar (5,2 %), disnea (4,6 %), deterioro cognitivo (3,8 %), derrame pleural (3,0 %) y fracturas (2,4 %). La suspensión permanente debida a una reacción adversa se produjo en el 4,6% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

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

Las reacciones adversas al medicamento se presentan de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100 a <1/10), poco frecuente (>1/1.000 a <1/100), rara (>1/10.000 a <1/1.000), muy rara (<1/10.000). Dentro de cada clase, las reacciones adversas se presentan en frecuencia decreciente

Tabla 5. Reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (N=504)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Frecuencia categoría (cualquier grado)	Grado >3 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección pulmonar ¹	13,1	Muy frecuente	6,0*
	Infección urinaria	12,7	Muy frecuente	2,6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	28,2	Muy frecuente	9,7
	Neutropenia ²	11,3	Muy frecuente	4,4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	26,4	Muy frecuente	7,3
	Pérdida de apetito	11,9	Muy frecuente	0,2
	Hiperuricemia	9,1	Frecuente	1,8
	Deshidratación	7,9	Frecuente	1,0
	Síndrome de lisis tumoral	0,2	Poco frecuente	0,2*
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	42,3	Muy frecuente	0,4
	Mareo ³	39,7	Muy frecuente	1,2
	Disestesia ⁴	29,0	Muy frecuente	0,2
	Trastornos cognitivos ⁵	24,2	Muy frecuente	4,4
	Cefalea	17,5	Muy frecuente	1,0
	Neuropatía sensitiva periférica ⁶	15,7	Muy frecuente	1,0
	Ataxia ⁷	15,7	Muy frecuente	0,8
	Trastornos del sueño ⁸	13,5	Muy frecuente	0,4
	Trastornos del estado del ánimo ⁹	9,1	Frecuente	0,6
	Síncope	4,6	Frecuente	3,0
Trastornos oculares	Visión borrosa ¹⁰	11,9	Muy frecuente	0,4
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva ¹¹	3,0	Frecuente	2,2
	Intervalo QTc de electrocardiografía prolongado	2,0	Frecuente	0,6
Trastornos vasculares	Hipotensión ¹²	16,5	Muy frecuente	2,4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	27,0	Muy frecuente	5,8*
	Tos	21,4	Muy frecuente	0,6
	Derrame pleural	6,9	Frecuente	2,8

Tabla 5. Reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (N=504) (continuación)

Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	42,9	Muy frecuente	0,4
	Diarrea	33,5	Muy frecuente	2,6
	Náuseas	32,1	Muy frecuente	0,8
	Vómitos	23,2	Muy frecuente	1,2
	Dolor abdominal	11,1	Muy frecuente	0,6
	Disfagia	10,1	Muy frecuente	0,4
Trastornos hepato biliares	Aumento de la AST	17,5	Muy frecuente	3,6
	Aumento de la ALT	16,1	Muy frecuente	3,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ¹³	11,5	Muy frecuente	1,4
	Reacción de fotosensibilidad	2,8	Frecuente	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	19,6	Muy frecuente	0,6
	Artralgia	19,0	Muy frecuente	0,6
	Debilidad muscular	12,3	Muy frecuente	1,2
	Fracturas ¹⁴	6,2	Frecuente	2,4
Trastornos renales y urinarios	Creatinina elevada en sangre	25,4	Muy frecuente	0,6
	Retención urinaria ¹⁵	10,9	Muy frecuente	0,6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga ¹⁶	45,0	Muy frecuente	5,0
	Edema ¹⁷	37,3	Muy frecuente	1,4
	Dolor ¹⁸	24,4	Muy frecuente	1,6
	Pirexia	20,0	Muy frecuente	0,8

* Grado 3 a 5, incluyendo a reacciones adversas mortales (incluye 2 reacciones de neumonía, 2 reacciones de disnea, y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral).

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

² Neutropenia (neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido).

³ Mareo (mareo, vértigo, mareo postural).

⁴ Disestesia (parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia).

⁵ Trastornos cognitivos (trastorno cognitivo, estado confusional, déficit de atención, disfunción de la memoria, amnesia, cambios en el estado mental, alucinaciones, delirio, "alucinaciones visuales" y trastorno mental).

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

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

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

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

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

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

¹² Hipotensión (hipotensión, hipotensión ortostática).

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

¹⁴ Fracturas (fractura de tobillo, fractura de cuello femoral, fractura de fémur, fractura de peroné, fractura de pie, fractura, fractura de húmero, fractura de mandíbula, fractura de extremidad inferior, fractura patológica, fractura de costilla, fractura de compresión vertebral, fractura de columna vertebral, fractura por estrés, fractura de tibia, fractura de muñeca).

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

¹⁶ Fatiga (fatiga, astenia)

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

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

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Adolescentes ¹ (N = 7)	Todos los pacientes pediátricos (N = 32)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente		Infección urinaria (18,8 %). Infección pulmonar (12%).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia (57,1 %). Neutropenia (42,9 %).	Anemia (59,4 %). Neutropenia (43,8 %).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Aumento de peso (57,1 %). Pérdida de apetito (14,3 %).	Aumento de peso (50 %). Disminución del apetito (31,3 %). Deshidratación (25 %).

Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia (42,9 %), Disestesia (28,6%), Trastornos del estado de ánimo (28,6 %), Trastornos cognitivos (14,3 %) Cefalea (14,3 %), Síncope (14,3 %), Neuropatía sensitiva periférica (14,3 %), Trastornos del sueño (14,3 %)	Cefalea (31,3 %). Disgeusia (21,9 %), Trastornos del estado de ánimo (28,1 %)Ataxia (15,6 %). Trastornos del sueño (13,3 %). Mareo (12,5 %). Neuropatía sensitiva periférica (12,5 %).
Trastornos oculares	Muy frecuente	Visión borrosa (14,3 %).	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión (14,3 %).	Hipotensión (18,8 %).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Disnea (28(>"), Tos (28,6 %).	Disnea (18,8%). Tos (50 %). Derrame pleural (12,5 %).

Tabla 6. Reacciones adversas registradas en pacientes pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (continuación)

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas (71,4 %). Dolor abdominal (28,6 %). Estreñimiento (28,6 %).	Náuseas (46,9 %). Dolor abdominal (28,1 %). Estreñimiento (43,8 %). Vómitos (34,4 %). Diarrea (37,5 %).
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuente	AST elevada (57,1 %). ALT elevada (12,9 %).	AST elevada (50 %). ALT elevada (50 %).
Piel y tejido subcutáneo	Muy frecuente		Erupción (25 %).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Artralgia (14,3 %). Mialgia (14,3 %).	Fracturas (21,9 %).
	Muy frecuente	Debilidad muscular (28,6 %).	Debilidad muscular (18,8 %).
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Creatinina elevada en sangre (57,1%).	Creatinina en sangre elevada (43,8 %). Retención urinaria (21,9 %).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Cansancio (42,9 %). Dolor (57,1 %). Pirexia (57,1 %).	Cansancio (43,8 %). Dolor (46,9 %). Pirexia (56,3 %). Edema (18,8 %).

% se refiere a todos los grados

¹ Adolescentes (de 12 a <18 años de edad): Las reacciones de grado >3 notificadas fueron neutropenia y cefalea.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos cognitivos

Se notificaron diversos síntomas cognitivos en los ensayos clínicos. Estos incluyeron eventos notificados como trastornos cognitivos (6,3 %), estado confusional (7,3 %), alteración de la atención (3,8 %), deterioro de la memoria (4,2 %), amnesia (2,8 %), cambios en el estado mental (1,2 %), alucinaciones (1,0 %), delirio (0,8 %), alucinaciones visuales (0,4 %) y trastornos mentales (0,2 %). Se notificaron trastornos cognitivos de Grado 3 en el 4,4 % de los pacientes. En pacientes adultos que tenían afectación en el sistema nervioso central (SNC) al inicio, estas reacciones adversas fueron más frecuentes (29,7 %) en comparación con los que no presentaban afectación en el SNC (23,1 %). La mediana de tiempo de aparición de trastornos cognitivos fue de 0,92 meses.

Fracturas

Un 5,3 % (25/475) de los pacientes adultos y un 21,8 % (7/32) de los pacientes pediátricos experimentaron fracturas. En general, hubo una evaluación inadecuada del tumor con afectación en el sitio de la fractura; sin embargo, se informaron anomalías radiológicas posiblemente indicativas de afectación tumoral en algunos pacientes adultos. En 2 pacientes pediátricos, se produjeron fractura bilateral del cuello femoral. Tanto en pacientes adultos como pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera o de otras extremidades inferiores (por ejemplo, diáfisis femoral o tibial). Ningún paciente suspendió Rozlytrek debido a las fracturas.

En pacientes adultos, algunas fracturas ocurrieron en el contexto de una caída u traumatismo que afectó al área. La mediana de tiempo hasta la fractura fue de 3,4 meses en adultos (rango: 0,26 meses a 18,5 meses). Rozlytrek fue interrumpido en un 36 % de adultos que experimentaron fracturas.

En pacientes pediátricos todas las fracturas ocurrieron en pacientes con un traumatismo mínimo o sin traumatismo. Se notificaron 11 reacciones adversas de fracturas en los 7 pacientes pediátricos. La mediana de tiempo hasta la fractura en pacientes pediátricos fue de 4,3 meses (rango; 2,46 meses a 7,39 meses). Rozlytrek fue interrumpido en un 42,9 % (3/7) de los pacientes pediátricos que experimentaron fracturas. Tres de estas fracturas fueron Grado 2 y 4 fueron de Grado 3. Tres de las fracturas Grado 3 fueron graves. No hubo informes de afectación tumoral en el sitio de la fractura. Se recuperaron todos menos un evento de fractura.

Ataxia

Ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio, y alteraciones de la marcha) fue notificada en el 15,7 % de los pacientes. La mediana de tiempo de aparición de ataxia fue de 0,4 meses (rango: 0,03 meses a 28,19 meses) y la mediana de duración fue de 0,7 meses (rango 0,03 meses a 11,99 meses). La mayoría de los pacientes (67,1 %) se recuperaron de la ataxia. Las reacciones adversas relacionadas con la ataxia se observaron con más frecuencia en pacientes de edad avanzada (23,8 %) que en pacientes menores de 65 años (12,8 %).

Síncope

Fue notificado síncope en el 4,6 % de los pacientes. En algunos pacientes, se notificó síncope con hipotensión concurrente, deshidratación o prolongación del intervalo QTc y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concurrentes.

Prolongación del intervalo QTc

De los 504 pacientes que recibieron entrectinib en los ensayos clínicos, 17 (4,0 %) pacientes con al menos una evaluación ECG posterior al inicio presentaron una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms después de iniciar el tratamiento con entrectinib, y 12 (2,8 %) pacientes presentaron un intervalo QTcF de >500 ms.

Neuropatía periférica sensorial

Se notificó neuropatía periférica sensorial en el 15,7 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta su aparición fue 0,49 meses (intervalo: de 0,03 a 20,93 meses) y la mediana de la duración fue de 0,8 meses (intervalo: 0,07 meses a 6,01 meses). La mayoría de los pacientes (55,7 %) se recuperaron de la neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Los trastornos oculares notificados en los ensayos clínicos fueron visión borrosa (8,5 %), diplopía (2,6 %) y deficiencia visual (1,6 %). La mediana del tiempo hasta aparición de los trastornos oculares fue de 1,9 meses (rango: 0,03 meses a 21,59 meses). La mediana de duración del trastorno ocular fue de 1 mes (rango 0,03 meses a 14,49 meses). La mayoría de los pacientes (61,7 %) se recuperaron de las reacciones adversas de trastorno ocular.

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.

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”***

Sobredosis

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

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: L01EX14.

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

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Las proteínas de fusión que incluyen los dominios de las quinasas TRK, ROS1 o ALK ejercen su potencial tumorigénico mediante la hiperactivación de las vías de señalización descendentes, lo que da lugar a una proliferación celular ilimitada. Entrectinib demostró la inhibición in vitro e *in vivo* de líneas celulares de cáncer derivadas de múltiples tipos de tumores incluidos tumores subcutáneos e intracraneales, que albergan genes de fusión NTRK, ROS1 y ALK.

Tratamientos previos con otros medicamentos que inhiben las mismas quinasas pueden conferir resistencia a entrectinib. Las mutaciones de resistencia en el dominio cinásico TRK identificadas tras la suspensión de entrectinib son NTRK1 (G595R, G667C) y NTRK3 (G623R, G623E y G623K). Las mutaciones de resistencia en el dominio cinásico ROS1 identificadas tras la suspensión de entrectinib incluyen G2032R, F2004C y F2004I.

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

Eficacia clínica y seguridad

Tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK

Eficacia en pacientes adultos

La eficacia de Rozlyrek fue evaluada en un subgrupo integrado de pacientes adultos con tumores sólidos no resecables o metastásicos con una fusión del gen NTRK reclutados en uno de los tres ensayos clínicos multicéntricos, abiertos de un solo grupo (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2). Para ser incluido en el subgrupo integrado de pacientes se requirió haber confirmado los tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK, con enfermedad medible según el criterio de evaluación para tumores sólidos (RECIST) V1.1; presentar al menos 12 meses de seguimiento desde la primera evaluación del tumor tras el inicio del tratamiento y no haber recibido terapia previa con un inhibidor TRK (cuando se conocieron

Revisión Octubre 2023: FINAL.

27

RE-2023-129736643-APN-DTD#JGM

pacientes con un conductor de mutaciones concomitante se excluyeron). Pacientes con tumor primario del SNC, fueron evaluados por separado y usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Neurooncología (RANO). Los pacientes recibieron Rozlytrek 600 mg por vía oral una vez al día hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Las variables primarias de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR), evaluadas por un grupo de revisión central independiente, *Blinded Independent Central Review* (BICR) de acuerdo con RECIST v1.1.

La eficacia fue evaluada en 150 pacientes adultos con tumores sólidos con fusión de un gen NTRK reclutados en estos ensayos clínicos. Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron las siguientes: varones (49,3 %), mediana de edad 59 años (rango 21 años a 88 años), 38 % y 12 % fueron de 65 años o mayores y de 75 años o mayores, respectivamente, caucásicos (58,7 %), asiáticos (26 %), hispanos o latinos (5,4 %) y sin antecedentes de tabaquismo (63 %). El estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) basal era 0 (41,3 %), 1 (50 %) o 2 (8,7 %). La mayoría de los pacientes (95,3 %) presentaba enfermedad metastásica [las localizaciones más frecuentes eran pulmón (60,7 %), ganglios linfáticos (54,7 %), huesos (27,3 %), hígado (36 %) y cerebro (20 %)], el 4,7 % de los pacientes presentaba enfermedad localmente avanzada. El 81,3 % y el 60,7 % de los pacientes recibieron intervención quirúrgica y radioterapia para su cáncer, respectivamente. El 77,3 % de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo para su tumor incluyendo quimioterapia (69,3 %) y el 34 % no había recibido tratamientos sistémicos previos para la enfermedad metastásica. Los cánceres más comunes fueron sacoma (21,3 %), cáncer de pulmón (20,7 %), tumores de las glándulas salivales (17,3 %), cáncer de tiroides (10,7 %), cáncer colorectal (7,3 %), y cáncer de mama (6 %). La mayoría de los pacientes (87,3 %) presentaron una fusión del gen NTRK detectado mediante secuenciación de última generación (*next-generation sequencing* [NGS]) y un 12,7 % presentaron una fusión del gen NTRK detectado mediante pruebas basadas en ácidos nucleicos. La mediana global de la duración del seguimiento fue de 30,6 meses.

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

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

Variables de eficacia	Rozlytrek (n = 150)
Variables principales(evaluadas por BICR ; RECIST 1.1)	
Tasa de respuesta global Número de respuestas TRO % (IC 95 %)	92/150 61,3 % (53,0 - 69,2)
Respuesta completa, n (%) Respuesta parcial, n (%)	25 (16,7 %) 67 (44,7 %)
Duración de la respuesta* Número (%) de pacientes con eventos Mediana, meses (IC 95 %)	50/92 (54,3 %) 20 (13,2,31,1)
Respuesta duradera a los 6 meses % (IC 95 %)	83 % (75,91)
Respuesta duradera a los 9 meses % (IC 95 %)	77 % (68,86)
Respuesta duradera a los 12 meses % (IC 95 %)	66 % (56,76)
Intervalos de confianza (IC) calculados de acuerdo con el método de Clopper-Pearson. * Mediana y percentiles basados en estimaciones de Kaplan-Meier.	

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

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

Tipo de tumor	Pacientes (N = 150)	TRO		DR
		n (%)	IC95 %	Intervalo (meses)
Sarcoma	32	19 (59,4)	(40,6, 76,3)	2,8, 44,6*
Carcinoma pulmonar de células pequeñas	31	20 (64,5)	(45,4, 80,8)	3,7, 58,8*
Salival (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1, 95,6)	2,8, 49,7*
Cáncer de mama (secretor)	6	5 (83,3)	(35,9, 99,6)	5,5, 53,4*
Cáncer de mama (no secretor)	2	ND;RP	NA	4.2
Cáncer de mama (NOS)	1	ND	NA	NA
Cáncer de tiroides	16	10 (62,5)	(35,4, 84,8)	5,6, 44,2*
Cáncer colorrectal	11	3 (27,3)	(6,0, 61,0)	1,9*, 20,0
Cánceres neuroendocrinos	5	2 (40,0)	(5,3, 85,3)	11,1, 31,1
Cabeza y cuello	5	3 (60,0)	(14,7, 94,7)	4,0, 32,6*
Cáncer de páncreas	4	3 (75,0)	(19,4, 99,4)	7,1, 12,9
Cáncer primario desconocido	3	1 (33,3)	(0,8-90,6)	9.1
Cáncer de Ovario	1	No RC/PE	NA	NA
Carcinoma endometrial	1	RP	NA	38.2
Colangiocarcinoma	1	RP	NA	9.3
Cáncer gastrointestinal (otros)	1	RC	NA	30.4
Neuroblastoma	1	ND	NA	NA
Cáncer de próstata	1	PD	NA	NA
Cáncer de pene	1	PD	NA	NA
Cáncer suprarrenal	1	PD	NA	NA

*Censurado.

TRO: Tasa de Respuesta Objetiva; DR: Duración de la Respuesta; MASC: Carcinoma Secretor Análogo de la Mama; NA: no aplicable debido al pequeño número o a la falta de respuesta; NE: no especificado; RC: Respuesta completa; RP: Respuesta Parcial; PE: Progresión de la Enfermedad; ND: No disponible.

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

La TRG en 78 pacientes que contaban con una caracterización molecular amplia antes del tratamiento con Rozlytrek fue del 53,8 % [42,2, 65,2]; de ellos, la TRG en 61 pacientes que tenían otras alteraciones genómicas además de la fusión de los genes *NTRK* fue del 47,5 % [34,6, 60,7] y la TRG en 17 pacientes sin otras alteraciones genómicas fue del 76,5 % [50,1, 93,2].

Respuesta intracraneal

Una evaluación por BICR, identificó un subgrupo de 22 pacientes adultos con metástasis en el SNC al inicio del estudio, incluidos 13 pacientes con lesiones medibles en el SNC. La respuesta intracraneal (CI) evaluada mediante BICR según los criterios RECIST v1.1 se notificó en 9 de estos 13 pacientes (3 RC y 6 RP), con una TRO de 69,2 % (IC 95 % 38,6, 90,9) y una mediana DR de 17,2 meses (95 % CI: 7,4, NE). Cinco de estos 13 pacientes habían recibido radioterapia intracraneal en el cerebro dentro de los 2 meses anteriores al inicio del tratamiento con Rozlytrek.

Tumor primario del SNC

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

Eficacia en pacientes pediátricos

La eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos de 12 años y mayores se basó en la extrapolación de datos obtenidos en tres ensayos clínicos abiertos, de un solo grupo en pacientes adultos con tumores sólidos que albergan una fusión de genes NTRK (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2), y en datos de eficacia y farmacocinética en pacientes pediátricos reclutados en el estudio STARTRK-NG. La mejor respuesta global evaluada mediante EICCE en 5 pacientes pediátricos (todos los pacientes tenían menos de 12 años y más de 6 meses de seguimiento; 3 pacientes tenían tumores sólidos y 2 pacientes tenían tumores primarios del SNC) mostró 2 respuestas completas (glioblastoma epitelioides y fibrosarcoma infantil) y 3 respuestas parciales (glioma de alto grado, fibrosarcoma infantil y melanoma metastásico). Las respuestas en 4 de los 5 pacientes pediátricos estaban en curso en el momento del corte de datos.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas - ROS1-positivo

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

Las variables principales de valoración de la eficacia fueron la TRO y la DR, evaluadas mediante BICR de acuerdo a los criterios RECIST v.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la SKO, SG y en los pacientes con metástasis en el SNC al inicio de la TRO-IC y DR-IC (evaluadas también por BICR de acuerdo con los criterios RECIST v.1.).

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

Los resultados relativos a la eficacia en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas *ROS1-positivo* se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Eficacia general, por BICR, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS 1-positivo

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

En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1 positivo de la población evaluable con un seguimiento ≥ 12 meses (N=94), la TRO fue de 73,4 % (IC 95 %: 63,3, 82), la mediana DR fue de 16,5 meses (IC 95 %: 14,6, 28,6) y la mediana de SLP fue de 16,8 meses (IC 95 %: 12, 21,4).

Respuesta intracraneal

Una evaluación por parte del BICR dio como resultado un subgrupo de 46 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1 positivo con metástasis en el SNC al inicio del estudio, incluidos 24 pacientes con lesiones medibles en el SNC. Se notificó una respuesta intracraneal evaluada por BICR de acuerdo con los criterios RECIST v1.1, en 19 de los 24 pacientes (RC 3 y RP 16) para una TRO de 79,2 % (IC 95 %: 57,8, 92,9). El porcentaje de estos pacientes (IC 95 %) con una DR ≥ 6 meses, ≥ 9 meses y ≥ 12 meses fue respectivamente 76 % (56, 97), 62 % (38, 86), y 55 % (29, 80) (estimaciones de Kaplan-Meier). Nueve de estos 24 pacientes habían recibido radioterapia intracraneal dentro de los dos meses previos al inicio del tratamiento con Rozlytrek.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Rozlytrek en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión positiva del gen NTRK.

Propiedades farmacocinéticas

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

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

Absorción

Tras la administración por vía oral de una dosis única de 600 mg de Rozlytrek con una comida en pacientes con fusión positiva del gen NTRK y cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1-positivo, entrectinib se absorbió rápidamente alcanzando el $T_{\text{máx}}$ (tiempo hasta la concentración plasmática máxima) al cabo de aproximadamente 4 - 6 horas. Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, el estado estacionario de entrectinib se alcanzó en el transcurso de 5 días con la dosis de 600 mg administrada una vez al día.

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

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

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

Linealidad/ausencia de linealidad

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

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

Mutagenicidad

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

Deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de entrectinib. No se observaron efectos adversos de entrectinib sobre los órganos reproductores masculinos y femeninos en los estudios de toxicología con dosis múltiples en ratas y perros con valores de aproximadamente 2,4 y 0,6 veces, respectivamente, la exposición humana determinada mediante AUC con la dosis recomendada en humanos.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, se observó toxicidad materna (disminución de la ganancia de peso corporal y de la ingesta de alimento) y malformaciones fetales (incluidos defectos del cierre corporal y malformaciones de las vértebras y las costillas) con la dosis de 200 mg/kg/día de entrectinib, lo que representa aproximadamente el doble de la exposición humana determinada mediante AUC a la dosis recomendada. La respuesta dosis dependiente, redujo el peso fetal (dosis baja, media y alta) y la osificación reducida del esqueleto (dosis media y alta) a exposiciones equivalentes a < 2 veces la humana, basándose en el AUC, a la dosis recomendada.

Toxicidad en estudios de dosis repetida

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

Estudio toxicológico en rata joven

En un estudio de toxicidad de 13 semanas en ratas jóvenes, los animales fueron dosificados diariamente desde el día postnatal 7 hasta el día 97 días (lo que equivale aproximadamente a la etapa comprendida entre el período neonatal hasta la edad adulta en humanos). Además de los efectos en el SNC, la ptosis y los efectos cutáneos, se observó una disminución de los parámetros eritrocitarios y efectos sobre el crecimiento y el desarrollo en las fases de administración y de recuperación, incluida una disminución del aumento de peso corporal y un retraso de la maduración sexual (con dosis >4 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 veces la exposición humana según el AUC a la dosis recomendada). Se observaron déficits en las evaluaciones neuroconductuales, incluida una serie de observaciones funcionales (disminución de la extensión del pie de aterrizaje, disminución de la fuerza de prensión de las extremidades anteriores y posteriores que parecía manifestarse más adelante en la edad) y el aprendizaje y la memoria (con dosis >8 mg/kg/día, aproximadamente 0,2 veces la exposición humana determinada mediante AUC con la dosis recomendada), y disminución de la longitud del fémur (con dosis >16 mg/kg/día, aproximadamente 0,3 veces la exposición humana determinada mediante AUC con la dosis recomendada).

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° 59.634.

Fabricado 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: Lucas Marletta Fraile, Farmacéutico.

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

Fecha de última revisión: Octubre 2023
RI + EMA [EMEA/H/C/004936/II/0014] + ANMAT [Nvo. link RA] + CDS:6.0P + RCP



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-46459056- ROCHE - prospectos - Certificado N59.634

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 15:18:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 15:18:29 -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, farmacéutico o enfermero.
- 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 empezar a tomar Rozlytrek
3. Cómo tomar Rozlytrek
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Rozlytrek
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES ROZLYTREK Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Rozlytrek

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

Para qué se utiliza Rozlytrek

Rozlytrek se utiliza para el tratamiento de:

- adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que se haya diseminado a otras partes del cuerpo y es causado por un cambio en el gen ROS1.
- adultos y niños a partir de 12 años con un tumor sólido (cáncer) en diversas partes del cuerpo causado por un cambio en el gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK).

Tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK

Se utiliza si:

- una prueba ha demostrado que las células cancerosas presentan un cambio en los genes denominados "NTRK" y se han diseminado dentro del órgano afectado o a otros órganos del cuerpo, o si la intervención quirúrgica para extirpar el cáncer puede dar lugar a complicaciones graves, y
- no ha recibido tratamiento con medicamentos inhibidores NTRK,
- otros tratamientos no han sido eficaces o no son apropiados para usted.

Cáncer de pulmón no de células no pequeñas (CPCNP) con ROS1 positivo

Se utiliza si su cáncer de pulmón:

- es "ROS1-positivo": esto significa que las células cancerosas tienen un cambio en un gen llamado "ROST",
- avanzada - por ejemplo, se ha extendido a otras partes de su cuerpo (metastásico), y
- no ha recibido tratamiento con medicamentos llamados inhibidores de ROS1.

Cómo actúa Rozlytrek

Rozlytrek actúa bloqueando la acción de las enzimas anómalas causadas por un cambio en los genes *NTRK* o *ROS1* que las producen. Estas proteínas defectuosas estimulan el crecimiento de las células cancerosas.

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

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A 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, farmacéutico o enfermero si tiene dudas.

Precauciones y advertencias

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

- usted ha experimentado recientemente pérdida de memoria, confusión, alucinaciones o cambios en el estado mental.
- usted tiene antecedentes de fracturas óseas o enfermedades que puedan aumentar el riesgo de rotura de huesos, llamados "osteoporosis" u "osteopenia".
- usted toma medicamentos para reducir los niveles de ácido úrico en la sangre.
- usted tiene insuficiencia cardíaca (incapacidad del corazón de bombear sangre adecuadamente para suministrar oxígeno a corporal) - los signos pueden incluir tos, dificultad para respirar e hinchazón en piernas o brazos.
- tiene o ha tenido trastornos cardíacos o un problema de conducción cardíaca llamado "prolongación del intervalo QTc" - esto se muestra en un "electrocardiograma" (ECG), o niveles bajos de electrolitos (potasio, magnesio, calcio o fósforo) en su sangre.
- tiene un problema hereditario llamado "intolerancia a la galactosa", "deficiencia congénita de lactasa" o "malabsorción de glucosa-galactosa".

Otros medicamentos y Rozlytrek

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

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

- medicamentos para infecciones por hongos (antifúngicos) - tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol.
- medicamentos para tratar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)/infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como ritonavir o saquinavir hierbas medicinales para la depresión - hierba de San Juan.
- medicamentos para detener las convulsiones o ataques (antiepilépticos), como fenitoína, carbamazepina o fenobarbital.
- medicamentos para la tuberculosis, como rifampicina y rifabutina.
- medicamentos para tratar cánceres sólidos y cáncer de la sangre: topotecán, lapatinib, mitoxantrona, apalutamida y metotrexato.
- un medicamento para la inflamación de articulaciones o enfermedad autoinmune de articulaciones (artritis reumatoide) – metotrexato.
- un medicamento para las cefaleas tipo migraña – ergotamina.
- un medicamento para el alivio del dolor intenso – fentanilo.
- un medicamento para enfermedad mental (psicosis) o movimientos y sonidos involuntarios, también llamado síndrome de Tourette - pimozida
- un medicamento para la frecuencia cardíaca irregular: quinidina.
- medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre - warfarina, dabigatrán etexilato.
- medicamentos para el reflujo gástrico (ardor de estómago): cisaprida, omeprazol.
- medicamentos para reducir el colesterol en sangre: atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina
- medicamentos para suprimir el sistema inmunitario de su organismo o para evitar que el organismo rechace un trasplante de órganos: sirolimus, tacrolimus, ciclosporina,
- medicamentos para la depresión - paroxetina, fluvoxamina.
- medicamentos para reducir los niveles de azúcar en sangre - repaglinida, tolbutamida.
- medicamentos para la presión arterial alta: bosentan, felodipino, nifedipino, verapamilo.

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

Uso de Rozlytrek con alimentos o bebidas

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

Uso de Rozlytrek con alimentos o bebidas

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

Conducción y uso de máquinas

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

- visión borrosa;
- sufre mareos;
- desmayarse (perder) consciencia);
- se siente cansado;
- cambios en el estado mental, confusión o alucinaciones (ver cosas que no existen).

Si esto ocurre, no debe conducir, usar una bicicleta ni manejar maquinaria pesada hasta que desaparezcan los síntomas. Pregunte a su médico o farmacéutico si puede conducir o usar máquinas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres y medidas anticonceptivas

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

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

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

Varones y medidas anticonceptivas

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

Embarazo

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

Lactancia

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

3. CÓMO TOMAR ROZLYTREK

Rozlytrek contiene:

- **Lactosa (un tipo de azúcar).** Si su médico le ha indicado que no puede tolerar o digerir algunos tipos de azúcar, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- **Amarillo anaranjado FCF (E-110) solo en 200 mg cápsulas duras.** Es un agente colorante que puede causar reacciones alérgicas.

Cómo tomar Rozlytrek

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

Cuanto tomar

Adultos

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

Niños

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

Cómo tomarlo

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

Si vomita después de tomar Rozlytrek

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

Si toma más Rozlytrek del que debe

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

Si olvidó tomar Rozlytrek

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

Si interrumpe el tratamiento con Rozlytrek

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

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

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

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

Efectos adversos graves

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

- Si tiene tos, dificultad para respirar e hinchazón de las piernas o los brazos (retención de líquidos). Estos pueden ser signos de problemas de corazón.
- Siente confusión, cambios de humor, problemas de memoria o alucinaciones (ver cosas que no existen).
- Siente mareo o aturdimiento o siente que su corazón late de forma irregular y rápida y esto puede ser un síntoma de que el ritmo cardíaco no es normal.
- Nota cualquier dolor de articulaciones, dolor de huesos, deformidades o cambios en su capacidad para moverse.
- Tiene problemas de riñón o artritis, ya que esto puede ser el resultado de niveles altos de ácido úrico en sangre.

Otros efectos adversos

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

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

- Cansancio.
- Estreñimiento.
- Cambio en el gusto.
- Sensación de inestabilidad o mareo.
- Hinchazón.
- Malestar.
- Diarrea.
- Náuseas.
- Sensación anormal al tacto, entumecimiento, picazón, hormigueo o sensación de ardor.
- Dificultad para respirar.
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia).
- Dolor muscular.
- Aumento de los niveles de creatinina en sangre (una sustancia que normalmente es eliminada en la orina a través de los riñones).
- Dolor, incluido dolor de espalda, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, dolor en los miembros.

- Aumento de peso.
- Tos.
- Vómitos.
- Fiebre.
- Dolor articular.
- Cefalea.
- Tensión baja arterial.
- Aumento de los niveles de determinadas enzimas hepáticas (AST/ALT) en sangre.
- Sensación anormal desagradable en los brazos o las piernas.
- Pérdida del control muscular, inestabilidad al caminar.
- Alteración en los patrones normales del sueño.
- Infección pulmonar.
- Infección urinaria.
- Debilidad muscular.
- Disminución del apetito.
- Visión borrosa.
- Erupción.
- Disminución del número de un tipo de blanco célula sanguínea llamada neutrófilos.
- Dolor de estómago.
- Incapacidad para vaciar su vejiga completa.
- Dificultad para tragar.

Frecuentes (*pueden afectar a menos de 1 de cada 10 personas*):

- Alteraciones del humor.
- Deshidratación.
- Líquido en sus pulmones.
- Desmayo.
- Aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar.

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

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

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

Comunicación de 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.

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.

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.
- Conservar las cápsulas duras a temperaturas inferiores de 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.

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 2023

RI + EMA [EMA/H/C/004936/II/0014]+ ANMAT [Nvo. link RA] + CDS:6.OP.+ RCP



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-46459056- ROCHE - inf pacientes - Certificado N59.634

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 15:18:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 15:18:53 -03:00