

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

ROZLYTREK

Entrectinib

La información recogida en esta ficha técnica es válida para Rozlytrek exclusivamente.

1. **DESCRIPCIÓN**

1.1 **GRUPO TERAPÉUTICO O FARMACOLÓGICO**

Agente antineoplásico, otros inhibidores de tirosina-cinasas

Código ATC: L01XE14

1.2 **FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura

1.3 **VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

1.4 **DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD**

No procede.

1.5 **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Principio activo: entrectinib

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

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

Excipientes 100 mg: Según lo aprobado en el registro sanitario.

Excipientes 200 mg: Según lo aprobado en el registro sanitario.

2. **DATOS CLÍNICOS**

2.1 **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Tumores sólidos

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión de *NTRK* (en inglés: *neurotrophic*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

receptor tyrosine kinase [gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico]) que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de *ROS1* (en inglés: *ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase* [protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1]).

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones generales

Selección de los pacientes

Tumores sólidos

Para seleccionar a los pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión de *NTRK* es necesario emplear un ensayo validado. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta fusión de *NTRK*.

CPNM

Para seleccionar a los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de *ROS1* es necesario utilizar un ensayo validado. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta reordenamiento de *ROS1*.

Posología

Las cápsulas duras de Rozlytrek pueden tomarse con o sin alimentos, deben tragarse sin masticarlas, y no deben abrirse ni disolverse.

Pacientes adultos

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

Pacientes pediátricos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

La dosis recomendada de Rozlytrek para los pacientes pediátricos que puedan tragar cápsulas es de 300 mg/m² por vía oral, una vez al día (v. tabla 1). (V. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Tabla 1: Posología recomendada para los pacientes pediátricos

Superficie corporal (SC)	Dosis administrada una vez al día
0,43-0,50 m ²	100 mg
0,51-0,80 m ²	200 mg
0,81-1,10 m ²	300 mg
1,11-1,50 m ²	400 mg
≥1,51 m ²	600 mg

Duración del tratamiento

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

Dosis diferidas u omitidas

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

Modificaciones de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Rozlytrek, de acuerdo con la evaluación que haga el médico prescriptor de la seguridad del paciente o la tolerabilidad.

Pacientes adultos

En los adultos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad. En la tabla 2 se presenta una recomendación general para la reducción de la dosis en los pacientes adultos. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera una dosis de 200 mg una vez al día.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

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

Pacientes pediátricos

En la tabla 3 se presenta una recomendación específica para la reducción de la dosis en los pacientes pediátricos. En los pacientes pediátricos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad.

En algunos pacientes, se necesita un esquema de administración intermitente para conseguir la dosis pediátrica semanal total reducida recomendada. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis reducida más baja.

Tabla 3: Esquema de reducción de la dosis en pacientes pediátricos

Dosis inicial administrada una vez al día	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis
100 mg	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana*	100 mg, una vez al día durante 3 días a la semana**
200 mg	200 mg, una vez al día durante 5 días a la semana*	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana*
300 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día
400 mg	300 mg una vez al día	200 mg una vez al día durante 5 días a la semana*
600 mg	400 mg una vez al día	200 mg una vez al día
* 5 días a la semana: lunes, miércoles, viernes, sábado y domingo. ** 3 días a la semana: lunes, jueves y sábado.		

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas específicas

En la tabla 4 se proporcionan recomendaciones sobre las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos que presenten reacciones adversas específicas. (V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.6 Reacciones adversas).

Tabla 4: Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas específicas en pacientes adultos y pediátricos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

Reacción adversa	Intensidad*	Modificación de la dosis
Anemia o neutropenia	Grado 3 o grado 4	Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 2 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o una dosis reducida en 1 nivel, según sea necesario desde el punto de vista clínico.
Trastornos cognitivos	Grado ≥ 2	Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida en 1 nivel. Si el evento se repitiese, reducir la dosis de nuevo 1 nivel. En caso de eventos prolongados, intensos o intolerables, retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.
Síncope	Cualquier grado	Suspender la administración de Rozlytrek hasta la recuperación, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida en 1 nivel. Si el evento se repitiese, reducir la dosis de nuevo 1 nivel o considerar la posibilidad de retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.
Insuficiencia cardíaca congestiva	Cualquier grado	Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 y luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida en 1 nivel o retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.
Prolongación del intervalo QT	Grado 2	Suspender la administración de Rozlytrek hasta recuperar los valores iniciales y luego reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.
	Grado 3	Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida en 1 nivel.
	Grado 4	Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida en 1 nivel. Retirar el tratamiento si el paciente presenta signos o síntomas de arritmia grave.
<u>Hiperuricemia</u>	<u>Grado 4</u>	<u>Iniciar con medicación que reduzca los uratos</u> <u>Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta mejorar los signos y síntomas</u> <u>Reanudar el tratamiento con Rozlytrek a la misma dosis o reducida</u>
<u>Otras reacciones adversas clínicamente relevantes</u>	<u>Grado 3 o 4</u>	<u>Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta resolver o mejorar las reacciones adversas y recuperar o mejorar al Grado 1 o al estado basal</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

		<u>Reanudar a la misma dosis o dosis reducida si se resuelve dentro de las 4 semanas</u> <u>Considerar suspender de forma permanente si las reacciones adversas no se resuelven dentro de las 4 semanas</u> <u>Suspender de forma permanente en los eventos recurrentes Grado 4</u>
<small>* La intensidad se define conforme a los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (en inglés: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, National Cancer Institute) de los EE.UU. (NCI-CTCAE).</small>		

Modificaciones de la dosis para interacciones farmacológicas específicas

Inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente

Pacientes adultos

El uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en adultos se debe evitar o limitar a 14 días o menos. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Rozlytrek hasta una dosis de 100 mg una vez al día en el caso de los inhibidores potentes del CYP3A y hasta una dosis de 200 mg una vez al día en el caso de los inhibidores moderados del CYP3A.

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

Pacientes pediátricos

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

Inductores del CYP3A administrados concomitantemente

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

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

Los pacientes pediátricos han de ser capaces de tragar sin masticar las cápsulas de Rozlytrek. La posología en los pacientes se basa en la superficie corporal (mg/m^2), con una dosis diaria máxima de 600 mg (véase la posología en pacientes pediátricos en la tabla 1).

Uso en geriatría

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

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática. (V. 2.5 *Uso en poblaciones especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Otras poblaciones especiales de pacientes

Etnias

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

2.3 CONTRAINDICACIONES

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

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

respuesta objetiva y la duración de la respuesta en un limitado número de tipos de tumores. El efecto puede ser cuantitativamente diferente, dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genómicas concomitantes (ver sección 5.1). Por estas razones, Rozlytrek debe usarse, solo si no existen otras opciones terapéuticas satisfactorias (es decir, para las que no se ha establecido el beneficio clínico, o donde dichas opciones terapéuticas se han agotado).

Insuficiencia cardíaca congestiva

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

Los pacientes tratados con Rozlytrek deben someterse a una vigilancia estricta, y los que presenten signos y síntomas de ICC, como disnea o edema, deben ser evaluados y tratados según proceda desde el punto de vista clínico.

Según sea la intensidad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Prolongación del intervalo QT

En pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos, se han observado casos de prolongación del intervalo QT (v. 2.6.1 *Reacciones adversas*). En los ensayos clínicos, 10/355 (2,8%) pacientes con al menos una evaluación electrocardiográfica (ECG) después del inicio presentaron una prolongación del intervalo QTc respecto al inicio de más de 60 ms y 6/355 (1,7%) pacientes mostraron un intervalo QTc >500 ms.

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

Según sea la intensidad de la prolongación del intervalo QTc, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Trastornos cognitivos

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

Según sea la intensidad del trastorno cognitivo, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

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

Síncope

Se han notificado casos de síncope en los ensayos clínicos realizados con Rozlytrek (v. 2.6.1 *Reacciones adversas*). En algunos pacientes, se han notificado casos de síncope con hipotensión, deshidratación o prolongación del intervalo QT concomitantes y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concomitantes.

Se debe evaluar a los pacientes que presenten un síncope, y el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Toxicidad embriofetal

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

Se advertirá a las mujeres que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 14 días siguientes a la última dosis de Rozlytrek. (V. 2.5.1 *Mujeres y hombres con capacidad de procrear*).

Fracturas

Se han notificado fracturas en pacientes pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos en un 21,9 % (7/32) (ver sección 4.8). 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

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 4.2.

Intolerancia a la lactosa

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

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No procede.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

V. 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad.*

Prueba de embarazo

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

Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 14 días siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

Dada la posibilidad de genotoxicidad, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

eficaces durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de Rozlytrek (v. 3.3.2 *Genotoxicidad*).

2.5.2 Embarazo

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

Parto

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

2.5.3 Lactancia

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

2.5.4 Uso en pediatría

Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Rozlytrek en niños, adolescentes y adultos jóvenes. V. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos* y 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*. Además, el uso de Rozlytrek en pacientes pediátricos está respaldado por la extrapolación a la población pediátrica de los datos indicativos obtenidos en ensayos clínicos en adultos, la cual se basa en los datos farmacocinéticos poblacionales que demuestran que la exposición al fármaco es similar en los pacientes adultos y los pacientes pediátricos V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*, 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.5.5 Uso en geriatría

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

2.5.6 Disfunción renal

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

2.5.7 Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática. V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico de Rozlytrek, un total de 355 pacientes recibieron Rozlytrek en 4 ensayos clínicos (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG). La seguridad de Rozlytrek se evaluó en un análisis conjunto de estos 4 ensayos clínicos. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 5,5 meses.

La seguridad de Rozlytrek en pacientes adultos se ha evaluado en un total de 339 pacientes con tumores con fusión de *NTRK*, reordenamiento de *ROS1* o reordenamiento de *ALK* en los estudios ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2.

La seguridad de Rozlytrek se ha evaluado en 16 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con tumores sólidos, de 2-20 años (10 pacientes de 2-11 años, 5 pacientes de 12-17 años y 1 paciente de 18-20 años) en el estudio STARTRK-NG.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

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

Categoría de órgano, aparato o sistema Reacción adversa	Rozlytrek N = 355		Categoría de frecuencia (Todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ¹³	47,9	5,4	Muy frecuente
Edema ⁶	39,7	1,1	Muy frecuente
Dolor ⁷	28,2	2,0	Muy frecuente
Pirexia	21,4	0,8	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	45,9	0,6	Muy frecuente
Diarrea	34,6	2,0	Muy frecuente
Náuseas	34,4	0,3	Muy frecuente
Vómitos	24,2	0,8	Muy frecuente
Dolor abdominal	12,7	0,6	Muy frecuente
Disfagia	9,9	0,3	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	43,7	0,3	Muy frecuente
Mareo ⁵	38,3	0,8	Muy frecuente
Disestesia ³	29,0	0,3	Muy frecuente
Trastornos cognitivos ¹	25,9	4,5	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica ²	17,7	1,1	Muy frecuente
Cefalea	17,7	0,3	Muy frecuente
Ataxia ⁴	16,6	0,8	Muy frecuente
Síncope	3,9	2,5	Frecuente
Trastornos respiratorios			
Disnea	29,9	5,9	Muy frecuente
Tos	23,9	0,3	Muy frecuente
Trastornos de la sangre			
Anemia	27,9	10,7	Muy frecuente
Neutropenia ¹⁰	12,1	5,1	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Peso aumentado	24,8	6,5	Muy frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

Apetito disminuido	13,0	0,3	Muy frecuente
Deshidratación	10,1	1,1	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	23,1	0,8	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos			
Artralgia	21,1	0,6	Muy frecuente
Mialgia	20,6	0,8	Muy frecuente
Debilidad muscular	12,1	0,8	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares			
AST elevada	16,1	3,4	Muy frecuente
ALT elevada	14,1	3,1	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección pulmonar ⁸	13,2	5,1	Muy frecuente
Infección urinaria	12,7	2,3	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Visión borrosa ¹²	13,2	0,6	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ¹¹	11,3	0,8	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión ¹⁴	17,7	2,8	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Insuficiencia cardíaca congestiva ⁹	3,4	2,3	Frecuente
QT prolongado	2,0	0,3	Frecuente
<p>ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.</p> <p>¹ Incluye los siguientes términos preferentes: trastorno cognitivo, estado confusional, trastorno de la atención, deterioro de la memoria, amnesia, cambios del estado mental, alucinación, delirio, «alucinación visual» y trastorno mental.</p> <p>² Incluye los siguientes términos preferentes: neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitiva periférica</p> <p>³ Incluye los siguientes términos preferentes: parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia.</p> <p>⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: ataxia, trastorno del equilibrio, alteraciones de la marcha</p> <p>⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: mareo, vértigo, mareo postural</p> <p>⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.</p> <p>⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad.</p> <p>⁸ Incluye los siguientes términos preferentes: bronquitis, infección respiratoria de vías bajas, infección pulmonar, neumonía, infección respiratoria, infección respiratoria de vías altas.</p> <p>⁹ Incluye los siguientes términos preferentes: insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, fracción de eyección disminuida, edema pulmonar.</p> <p>¹⁰ Incluye los siguientes términos preferentes: neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.</p> <p>¹¹ Incluye los siguientes términos preferentes: erupción, erupción maculopapulosa, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papulosa.</p>			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

¹² Incluye los siguientes términos preferentes: diplopía, visión borrosa, alteración visual.

¹³ Incluye los siguientes términos preferentes: fatiga, astenia.

¹⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: hipotensión, hipotensión ortostática.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos cognitivos

Se han notificado diversos síntomas cognitivos en ensayos clínicos (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*). Corresponden a eventos notificados como se indica a continuación: trastornos cognitivos (7,9%), estado confusional (7,3%), trastorno de la atención (4,8%), deterioro de la memoria (3,7%), amnesia (2,5%), cambios en el estado mental (1,7%), alucinación (1,1%), delirio (0,8%), alucinación visual (0,3%) y trastorno mental (0,3%). Se notificaron eventos de grado 3 en el 4,5% de los pacientes. En la población pediátrica, el 6,3% (1/16) de los pacientes pediátricos presentaron un trastorno de la atención de grado 1 de intensidad. Los pacientes con metástasis encefálicas al inicio presentaron estos eventos con mayor frecuencia (39%) en comparación con los que no mostraban metástasis encefálicas al inicio (24,9%).

Fracturas

Un 5,3% (25/475) de los pacientes adultos y un 21,8% (7/32) de los pacientes pediátricos experimentaron fracturas. En adultos, se produjeron algunas fracturas en el contexto de una caída u otro traumatismo en el área afectada, mientras que en pacientes pediátricos todas las fracturas ocurrieron con un traumatismo mínimo o sin traumatismo. En general, hubo una evaluación inadecuada del tumor con afectación en el sitio de la fractura; sin embargo, se informaron anormalidades 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 un total de 11 reacciones adversas de fracturas en 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

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 reacción adversa de ataxia. Las reacciones adversas relacionadas con ataxia se observaron con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (23,8%) en comparación con pacientes menores de 65 años de edad (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 entre los 504 pacientes que recibieron entrectinib en los ensayos clínicos, 17 pacientes (4,0%) con al menos una evaluación por ECG en el seguimiento, experimentaron una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms después de iniciar el tratamiento con entrectinib, y 12 pacientes (2,8%) tuvieron un intervalo QTcF de ≥ 500 ms (ver sección 4.4).

Neuropatía periférica sensorial

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

Trastornos oculares

Se notificó de trastornos oculares en los ensayos clínicos incluyendo visión borrosa (8,5%), diplopía (2,6%) y discapacidad 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 los efectos adversos de trastorno ocular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

Población pediátrica

El perfil de seguridad global de Rozlytrek en la población pediátrica es similar al perfil de seguridad en adultos. La seguridad de Rozlytrek en pacientes pediátricos fue establecida en base a la extrapolación de datos de tres ensayos clínicos abiertos, de un solo grupo en pacientes adultos con tumores sólidos que albergan una fusión del gen NTRK (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2), y datos de 32 pacientes pediátricos (30 pacientes reclutados en STARTRK-NG y 2 pacientes reclutados en STARTRK-2). De estos, 2 pacientes eran menores de 2 años, 23 pacientes tenían entre 2 a 11 años y 7 paciente tenía entre 12 y 17. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio de Grado 3 o 4 de gravedad que ocurrieron más frecuentemente (al menos un 5% de incidencia aumentada) en pacientes pediátricos comparadas con los pacientes adultos fueron neutropenia (28,1% vs. 3,4%), aumento de peso (21,9% vs. 6,9%), dolor de cabeza (6,3% vs. 0,6%) y fractura de huesos (12,5% vs. 1,9%). Existen datos muy limitados de seguridad en adolescentes, sin embargo, el perfil de seguridad en adolescentes es muy similar al perfil de seguridad general de Rozlytrek. Las reacciones adversas notificadas de Grado ≥ 3 en adolescentes fueron neutropenia y dolor de cabeza.

Pacientes de edad avanzada

De entre los 504 pacientes que recibieron entrectinib en los ensayos clínicos, 130 pacientes (25,8%) tenían 65 años o más y 34 pacientes (6,7%) tenían 75 años o más. El perfil de seguridad de entrectinib en pacientes de edad avanzada es similar al perfil de seguridad observado en pacientes menores de 65 años. En pacientes de edad avanzada se observaron reacciones adversas más frecuentemente en comparación con pacientes menores de 65 años, y fueron mareo (48,5% vs 36,6%), aumento de creatinina en sangre (31,5% vs 23,3%) e hipotensión (21,5% vs 14,7%), ataxia (23,8% vs 12,8%).

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Rozlytrek en los 4 ensayos clínicos.

Tabla 6 Rozlytrek Variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas clave

Alteración analítica ¹	Rozlytrek
-----------------------------------	-----------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

	Grado NCI-CTCAE <i>N</i> = 355 ²	
	Variación respecto al inicio Todos los grados (%)	Variación desde el valor inicial hasta un grado 3 o 4 (%) ³
Análisis bioquímico		
Creatinina en sangre elevada	95,3	2,1
AST elevada	43,7	2,7
ALT elevada	38,3	2,9
Análisis hematológico		
Cifra de neutrófilos disminuida	28,0	7,2
Hemoglobina disminuida	67,3	8,7
ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa. ¹ Se basa en el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos un valor obtenido durante el tratamiento. ² Creatinina, AST y ALT en sangre: <i>N</i> = 339; neutrófilos: <i>N</i> = 332; hemoglobina: <i>N</i> = 346. ³ Pacientes que presentaron variaciones desde valores iniciales de grado 0-2 hasta valores después del inicio de grado 3 o grado 4 en algún momento.		

2.6.2 Experiencia poscomercialización

No procede.

2.7 SOBREDOSIS

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

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos del entrectinib sobre otros fármacos

Sustratos del CYP

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

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

En un estudio clínico, la administración concomitante de múltiples dosis de entrectinib y midazolam, un prototipo de sustrato del CYP3A, aumentó la exposición sistémica al midazolam en un 50% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibidor débil del entrectinib sobre el metabolismo del midazolam (el cociente de medias geométricas [CMG] del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) con/sin entrectinib fue del 150% [129%; 173%]).

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

Sustratos de la P-gp

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

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

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

Sustratos de la BCRP

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

Sustratos de otros transportadores

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

Anticonceptivos orales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

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

Por tanto, Rozlytrek puede administrarse concomitantemente con anticonceptivos orales.

Efectos de otros fármacos sobre el entrectinib

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

Inductores del CYP3A

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

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

Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con múltiples dosis orales de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición sistémica al entrectinib en un 500%. El CMG con/sin itraconazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 604% (454%; 804%) y de la $C_{m\acute{a}x}$ (IC90%) fue del 173% (137%; 218%).

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

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

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

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

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

3. **PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**

3.1 **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

3.1.1 **Mecanismo de acción**

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia

Tumores sólidos con fusión de *NTRK*

Eficacia en pacientes adultos

La eficacia de Rozlytrek en el tratamiento de tumores sólidos con fusión de *NTRK* en pacientes adultos se evaluó combinando los resultados de 3 ensayos clínicos sin enmascaramiento y de un solo grupo (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2) a través de un análisis conjunto preespecificado.

El estudio ALKA fue un estudio de fase I sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes ≥ 18 años con tumores sólidos con alteraciones moleculares de *NTRK1/2/3*, *ROS1* o *ALK* para determinar la dosis máxima tolerada. El estudio STARTRK-1 fue un estudio de fase I multicéntrico, sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes ≥ 18 años con tumores sólidos con alteraciones moleculares de *NTRK1/2/3*, *ROS1* o *ALK*. El estudio contaba con una parte de aumento escalonado de la dosis y una parte de ampliación de la administración de la dosis. En la parte de ampliación de la administración de la dosis, los pacientes recibieron 600 mg al día en ciclos de 4 semanas repetidos, y el objetivo principal era evaluar la dosis recomendada para la fase II. El estudio STARTRK-2 fue un estudio en canasta de fase II, multicéntrico, internacional, de un solo grupo, realizado en pacientes con tumores sólidos con reordenamiento de los genes *NTRK1/2/3*, *ROS1* o *ALK*. Los pacientes recibieron 600 mg de Rozlytrek una vez al día en ciclos de 4 semanas.

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

La población de los análisis de la eficacia estaba formada por 54 pacientes adultos con tumores sólidos con presencia confirmada de fusión de *NTRK* que fueron tratados con Rozlytrek, no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor de tirosina-cinasas, al inicio del estudio tenían un cáncer mensurable según la valoración del investigador y se habían sometido a ≥ 6 meses de seguimiento. Antes de la inclusión en el estudio, se determinó la presencia de la fusión de *NTRK* mediante un análisis de ácidos nucleicos validado que se llevó a cabo en un laboratorio certificado por el programa Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) o con una acreditación equivalente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

Las características iniciales demográficas y de la enfermedad de la población evaluable en cuanto a la eficacia fueron las siguientes: el 40,7% de los pacientes eran varones; la mediana de la edad era de 57 años (intervalo: 21-83 años); el 79,6% eran blancos; 13,0%, asiáticos; 7,5%, hispanos o latinos, y 56,6% nunca habían fumado. Al inicio del estudio, el estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue de 0 (42,6 %), 1 (46,3%) o 2 (11,1 %). La mayoría de los pacientes (96,3%) presentaban un cáncer metastásico (las localizaciones más frecuentes fueron los pulmones [61,1%], los ganglios linfáticos [55,6%] y el encéfalo [22,2%]); el 3,7% de los pacientes tenían un cáncer localmente avanzado, y el 37% de los pacientes no habían recibido previamente tratamiento sistémico. La mediana de la duración del seguimiento fue de 13 meses.

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

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

Criterios de valoración de la eficacia	Rozlytrek N = 54
<i>Criterios principales de valoración (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)</i>	
TRG	
N.º de RC + RP	31/54
TRG, % (IC95%)	57,4% (43,2; 70,8)
Respuesta completa, n (%)	4 (7,4%)
Respuesta parcial, n (%)	27 (50,0%)
Cáncer estable, n (%)	9 (16,7%)
Progresión del cáncer, n (%)	4 (7,4%)
Duración de la respuesta*	
N.º (%) de pacientes con eventos	16/31 (51,6%)
Mediana, meses (IC95%)	10,4 (7,1; n.e.)
Respuesta persistente durante 6 meses, % (IC95%)	0,69 (0,5; 0,9)
Respuesta persistente durante 9 meses, % (IC95%)	0,59 (0,4; 0,8)
Respuesta persistente durante 12 meses, % (IC95%)	0,49 (0,3; 0,7)
<i>Criterios secundarios de valoración (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)</i>	
TBC	
N.º de RC + RP + CE a los 6 meses/N.º de pacientes	36/54
TBC, % (IC95%)	64,8% (50,62; 77,32)
SVSP*	
N.º (%) de pacientes con eventos/N.º de pacientes	29/54 (53,7)
Mediana, meses (IC95%)	11,2 (8,0; 14,9)

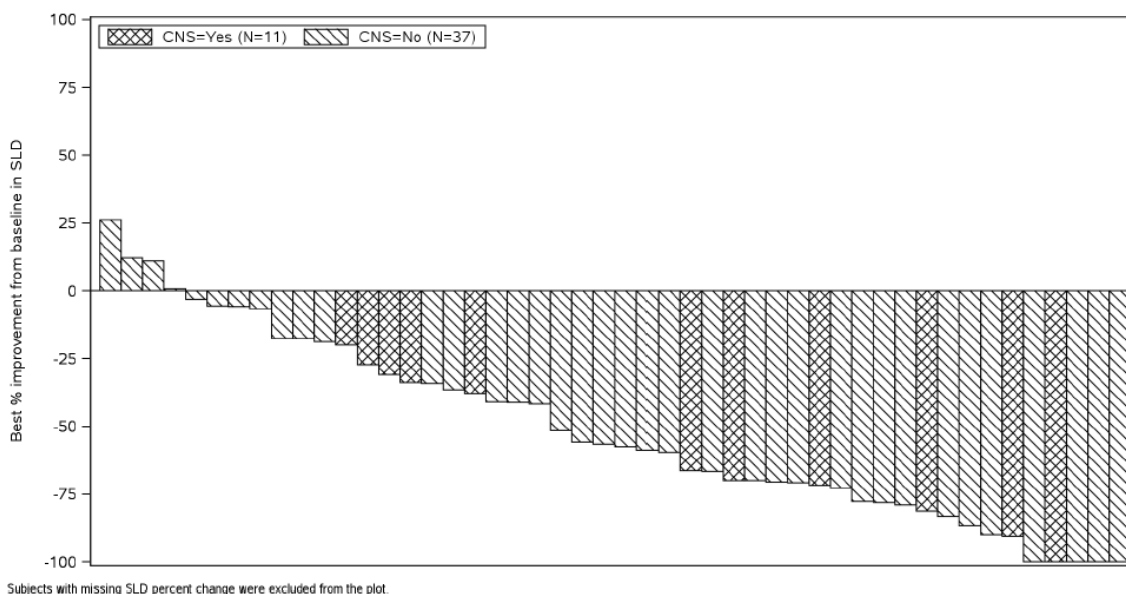
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

Tiempo transcurrido hasta la progresión en el SNC	
N.º (%) de pacientes con eventos	17/54 (31,5%)
Mediana, meses (IC95%)	17,0 (14,3; n.e.)
Supervivencia global	
N.º (%) de pacientes con eventos	16/54 (29,6%)
Mediana, meses (IC95%)	20,9 (14,9; n.e.)
CE: cáncer estable; n.e.: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial. Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson. * La mediana y los percentiles se basan en estimaciones de Kaplan-Meier.	

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

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



SDM: suma de los diámetros máximos.

Best % improvement from baseline in SLD: Mejor mejora porcentual respecto al inicio en la SDM; CNS: SNC; Yes: Sí; Subjects with missing SLD percent change were excluded from the plot: Se excluyó del gráfico a los sujetos sin valores de variación porcentual en la SDM.

De los 54 pacientes adultos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* de la población del análisis de la eficacia, el investigador identificó a 12 pacientes que tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio. En la tabla 8 se presentan los resultados relativos a la eficacia según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST en este subgrupo de pacientes con metástasis en el SNC al inicio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

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

Criterio secundario de valoración (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	Metástasis en el SNC al inicio (evaluación del investigador)	
	Sí N = 12	No N = 42
TRG		
N.º de RC + RP	6	25
TRG, % (IC95%)	50,0% (21,09; 78,91)	59,5% (43,28; 74,37)
Respuesta completa, n (%)	0	4 (9,5%)
Respuesta parcial, n (%)	6 (50,0%)	21 (50,0%)
Cáncer estable, n (%)	4 (33,3%)	5 (11,9%)
Progresión del cáncer, n (%)	0	4 (9,5%)
DR		
Número de pacientes con eventos	3 (50,0%)	13 (52,0%)
Mediana, meses (IC95%)	n.e. (4,2; n.e.)	12,9 (7,1; n.e.)
SVSP		
Número de pacientes con eventos	6 (50,0%)	23 (54,8%)
Mediana, meses (IC95%)	7,7 (4,7; n.e.)	12,0 (8,7; 15,7)
n.e.: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial. Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson.		

En la tabla 9 se presenta la TRG por tipo de tumor en todos los pacientes adultos evaluables en cuanto a la eficacia con tumores sólidos con fusión de *NTRK*.

Tabla 9: Tasa de respuesta global (según EICCE) por tipo de tumor en adultos con tumores sólidos con fusión de *NTRK*

Tipo de tumor	N	Pacientes con respuesta n (%)	IC95%
Todos	54	31 (57,4%)	(43,2; 70,8)
Cáncer de mama	6	5 (83,3%)	(35,9; 99,6)
Colangiocarcinoma	1	1 (100%)	(2,5; 100)
Cáncer colorrectal	4	1 (25,0%)	(0,6; 80,6)
Cánceres ginecológicos	2	1 (50,0%)	(1,3; 98,7)
Cánceres neuroendocrinos	3	1 (33,3%)	(0,8; 90,6)
Carcinoma pulmonar no microcítico	10	7 (70,0%)	(34,7; 93,3)
Cáncer pancreático	3	2 (66,7%)	(9,4; 99,2)
Salival (MASC)	7	6 (85,7%)	(42,1; 99,6)
Sarcoma	13	6 (46,2%)	(19,2; 74,9)
Cáncer de tiroides	5	1 (20,0%)	(0,5; 71,6)
MASC: carcinoma secretor análogo al mamario Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson.			

Respuesta intracraneal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

De los 54 pacientes adultos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* de la población del análisis de la eficacia, 11 pacientes tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio según EICCE, incluidos 7 pacientes con lesiones mensurables en el SNC. En la tabla 10 se presenta un resumen de la TRG, la DR y la SVSP intracraneales, según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST, en este subgrupo de pacientes con lesiones mensurables en el SNC al inicio.

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

Criterio secundario de valoración (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	Metástasis en el SNC al inicio (según EICCE)	
	Cáncer mensurable N = 7	Todos los pacientes N = 11
TRG-IC		
Pacientes con respuesta	4	6
TRG-IC (IC95%)	57,1% (18,41; 90,10)	54,5% (23,4; 83,3)
Respuesta completa, n (%)	1 (14,3%)	3 (27,3%)
Respuesta parcial, n (%)	3 (42,9%)	3 (27,3%)
DR-IC		
Número de pacientes con eventos (%)	1 (25,0%)	2 (33,3%)
Mediana, meses (IC95%)	n.e. (5,0; n.e.)	n.e. (5,0; n.e.)
SVSP-IC		
Número de pacientes con eventos (%)	3 (42,9%)	5 (45,5%)
Mediana, meses (IC95%)	n.e. (2,8; n.e.)	14,3 (5,1; n. e.)
n. e.: no estimable.		
TRG intracraneal (TRG-IC) calculada usando la versión 1.1 de los criterios RECIST aplicada solo a las lesiones en el SNC.		
Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson.		

Tumores primarios en el SNC

En los 3 ensayos, 6 pacientes adultos con tumores primarios en el SNC fueron tratados con Rozlytrek, con un seguimiento mínimo de 6 meses. La TRG-IC, la DR-IC y la SVSP-IC fueron sometidas a EICCE conforme a los Criterios de evaluación de la respuesta en neurooncología (del inglés: *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria* [RANO]). Un paciente presentó una respuesta global con una DR de 2,79 meses y una SVSP de 6,34 meses.

Resultados percibidos por los pacientes

En el estudio STARTRK-2 se evaluaron los resultados percibidos los pacientes (RPP) de los efectos del tratamiento en los síntomas, el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), según el cuestionario general para evaluar la calidad de vida (QLQ-C30), el módulo del cáncer pulmonar (QLQ-LC13) y el módulo del cáncer colorrectal (QLQ-CR29) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (en inglés: European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC]).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

La mayoría de los pacientes indicaron que los síntomas frecuentemente asociados al tratamiento con Rozlytrek (falta de apetito, náuseas, diarrea y vómitos), de haberlos, fueron de baja intensidad. Los pacientes también notificaron una baja carga de síntomas pulmonares y gástricos al inicio, con tendencias cualitativas hacia la mejoría en los pacientes con CPNM ($n = 9$). Se observaron tendencias cualitativas hacia la mejoría del funcionamiento y de la CVRS en los pacientes con tumores sólidos con fusión de *NTRK*, y la mayoría de los pacientes (>70%) notificaron desde ningún cambio hasta una mejoría de transcendencia clínica (variación respecto al inicio de ≥ 10 puntos en una escala de 1 a 100) mientras recibían Rozlytrek, determinada mediante las subescalas del funcionamiento físico, el funcionamiento de rol y el estado general de salud del cuestionario QLQ-C30 de la EORTC.

Eficacia en pacientes pediátricos

La eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* se evaluó en el estudio STARTRK-NG (ST-NG). Este estudio es un estudio de fase I/Ib de ampliación, multicéntrico, sin enmascaramiento y de aumento escalonado de la dosis, realizado en niños, adolescentes y adultos jóvenes con tumores sólidos recidivantes o resistentes al tratamiento, incluidos tumores primarios del SNC, con o sin alteraciones moleculares de *NTRK*, ROS1 o ALK. Los pacientes recibieron de 250 mg/m² a 750 mg/m² de Rozlytrek una vez al día en ciclos de 4 semanas. El intervalo del seguimiento de la supervivencia fue de 6,5-12,1 meses.

En la tabla 11 se resume la eficacia de Rozlytrek en 5 pacientes pediátricos (menores de 18 años) con tumores sólidos con fusión de *NTRK* según la evaluación del investigador conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST para los tumores extracraneales, y según los criterios RANO para los tumores primarios del SNC. Los datos sobre la eficacia en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* están apoyados además por la extrapolación a partir de los resultados obtenidos en las respectivas poblaciones de adultos.

Tabla 11: Eficacia en pacientes pediátricos con tumores sólidos con fusión de *NTRK* según la evaluación del investigador

Tipo de tumor	Mejor respuesta global	Duración de la respuesta (meses)
Fibrosarcoma infantil	RP	9,10 ^a
Fibrosarcoma infantil	CE	-
Glioblastoma epiteloide	RC ^b	3,94 ^a
Glioma de alto grado	RP ^b	6,47 ^a
Melanoma metastásico	RP	6,47 ^a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

CE: cáncer estable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

^a Respuesta en curso en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos (31 de octubre de 2018)

^b Evaluación de la respuesta conforme a los criterios RANO

CPNM con reordenamiento de *ROS1*

La eficacia de Rozlytrek en el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de *ROS1* se evaluó combinando los resultados de 3 ensayos clínicos sin enmascaramiento y de un solo grupo (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2), antes descritos, mediante un análisis conjunto preespecificado.

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

La población de los análisis de la eficacia estaba formada por 53 pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROS1* confirmado histológicamente que fueron tratados con Rozlytrek, no habían recibido tratamiento previo con ningún inhibidor de *ROS1*, al inicio del estudio tenían un cáncer mensurable según la evaluación del investigador y se habían sometido a ≥ 12 meses de seguimiento desde el momento en que presentaron la primera respuesta. Antes de la inclusión en el estudio, se determinó la presencia de reordenamiento de *ROS1* mediante una prueba validada basada en análisis de ácidos nucleicos, que se llevó a cabo en un laboratorio certificado por el CLIA o con una acreditación equivalente.

Las características iniciales demográficas y de la enfermedad de la población evaluable en cuanto a la eficacia fueron las siguientes: el 35,8% de los pacientes eran varones; la mediana de la edad era de 53,5 años (intervalo: 27-73 años); el 79,2% eran menores de 65 años; 58,5% eran blancos; 35,8%, asiáticos; 5,7%, negros; 4,5%, hispanos o latinos, y 58,5% nunca habían fumado. Al inicio del estudio, el estado funcional según la escala del ECOG fue de 0 (37,7 %), 1 (50,9%) o 2 (11,3 %). La mayoría de los pacientes (94,3%) presentaban un cáncer metastásico, con un 43,4% con metástasis encefálicas (otras localizaciones frecuentes fueron los pulmones [71,7%] y los ganglios linfáticos [77,7%]); el 3,8% de los pacientes tenían un cáncer localmente avanzado, y el 32% de los pacientes no habían recibido previamente tratamiento sistémico. La mediana de la duración del seguimiento fue de 16,6 meses.

En la tabla 12 se presenta un resumen de los resultados relativos a la eficacia en los pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROS1*.

Tabla 12: Eficacia global según EICCE en adultos con CPNM con reordenamiento de *ROS1*

Criterio de valoración de la eficacia	Rozlytrek N = 53
---------------------------------------	---------------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

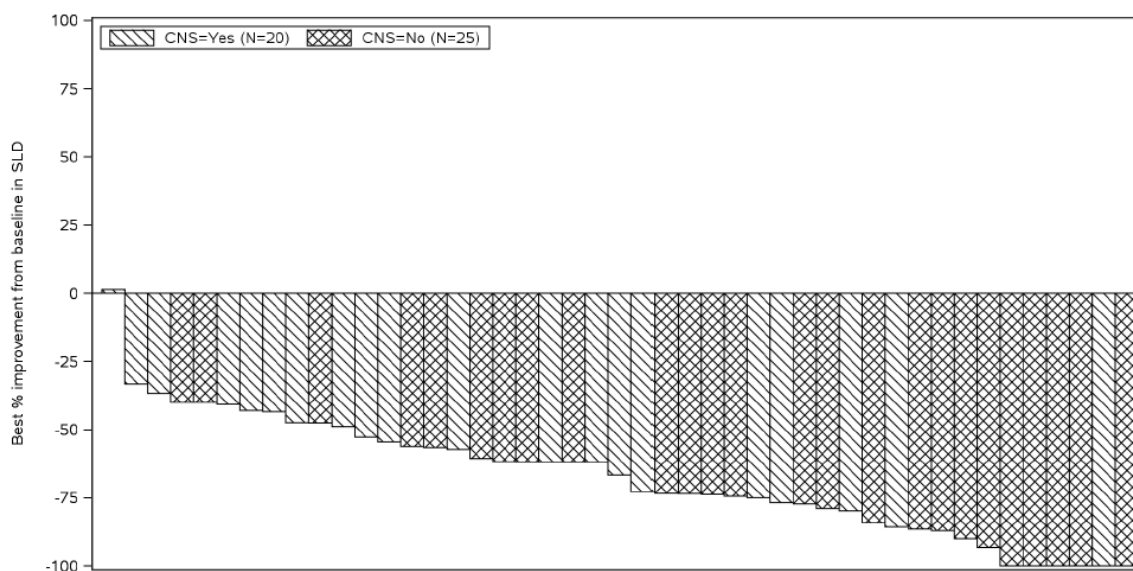
<i>Criterios principales de valoración</i> (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	
TRG	
N.º de RC + RP	41/53
TRG, % (IC95%)	77,4 (63,8; 87,7)
Respuesta completa, <i>n</i> (%)	3 (5,7)
Respuesta parcial, <i>n</i> (%)	38 (71,7)
Cáncer estable, <i>n</i> (%)	1 (1,9)
Progresión del cáncer, <i>n</i> (%)	4 (7,5)
DR*	
N.º (%) de pacientes con eventos	19/41 (46,3%)
Mediana, meses (IC95%)	24,6 (11,4; 34,8)
Respuesta persistente durante 6 meses, % (IC95%)	0,82 (0,7; 0,9)
Respuesta persistente durante 9 meses, % (IC95%)	0,77 (0,6; 0,9)
Respuesta persistente durante 12 meses, % (IC95%)	0,65 (0,5; 0,8)
<i>Criterios secundarios de valoración</i> (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	
TBC	
N.º de RC + RP + CE a los 6 meses	41/53
TBC, % (IC95%)	77,4% (63,8, 87,7)
SVSP*	
N.º (%) de pacientes con eventos	25/53 (47,2)
Mediana, meses (IC95%)	19,0 (12,2; 36,6)
Tiempo transcurrido hasta la progresión en el SNC	
N.º (%) de pacientes con eventos	18/53 (34,0%)
Mediana, meses (IC95%)	n.e. (15,1; n.e.)
Supervivencia global	
N.º (%) de pacientes con eventos	9/53 (17%)
Mediana, meses (IC95%)	n.e. (n.e.)
CE: cáncer estable; n. e.: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial. Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson. * La mediana y los percentiles se basan en estimaciones de Kaplan-Meier.	

La mayoría de los pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROSI* tratados con Rozlytrek presentaron una disminución del tamaño tumoral de sus lesiones diana definidas, según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST. V. figura 2.

Figura 2: Mejor variación porcentual en la suma de los diámetros máximos de las lesiones diana respecto al inicio (según EICCE) en pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROSI*, con sombreado en función de la presencia o ausencia de metástasis en el SNC al inicio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg



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

SDM: suma de los diámetros máximos.

Best % improvement from baseline in SLD: Mejor mejora porcentual respecto al inicio en la SDM; CNS: SNC; Yes: Sí; Subjects with missing SLD percent change were excluded from the plot: Se excluyó del gráfico a los sujetos sin valores de variación porcentual en la SDM.

De los 53 pacientes adultos con CPNM con reordenamiento de *ROS1* de la población del análisis de la eficacia, el investigador identificó a 23 pacientes que tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio. En la tabla 13 se presentan resumidos los resultados relativos a la eficacia según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST en este subgrupo de pacientes con metástasis en el SNC al inicio.

Tabla 13: Eficacia en adultos con CPNM con reordenamiento de *ROS1* y con metástasis en el SNC al inicio

Criterios secundarios de valoración (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	Metástasis en el SNC al inicio (evaluación del investigador)	
	Sí N = 23	No N=30
TRG		
N.º de RC + RP	17/23	24/30
TRG, % (IC95%)	73,9% (51,6; 89,8)	80,0% (61,4; 92,3)
Respuesta completa, n (%)	0	3 (10,0)
Respuesta parcial, n (%)	17 (73,9)	21 (70,0)
Cáncer estable, n (%)	0	1 (3,3)
Progresión del cáncer, n (%)	4 (17,4)	0
DR		
Número de pacientes con eventos	6/17 (35,3%)	13/24 (54,2%)
Mediana, meses (IC95%)	12,6 (6,5; n.e.)	24,6 (11,4; 34,8)
SVSP		
Número de pacientes con eventos	11/23 (47,8%)	14/30 (46,7%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

Mediana, meses (IC95%)	13,6 (4,5; n.e.)	26,3 (15,7; 36,6)
n. e.: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial. Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson.		

Respuesta intracraneal

De los 53 pacientes adultos con CPNM con reordenamiento de *ROSI* de la población del análisis de la eficacia, 20 pacientes tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio según EICCE, incluidos 12 pacientes con lesiones mensurables en el SNC. La TRG, la DR y la SVSP intracraneales, según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST, en este subgrupo de pacientes con lesiones mensurables en el SNC al inicio se presentan resumidas en la tabla 14 y en la figura 3.

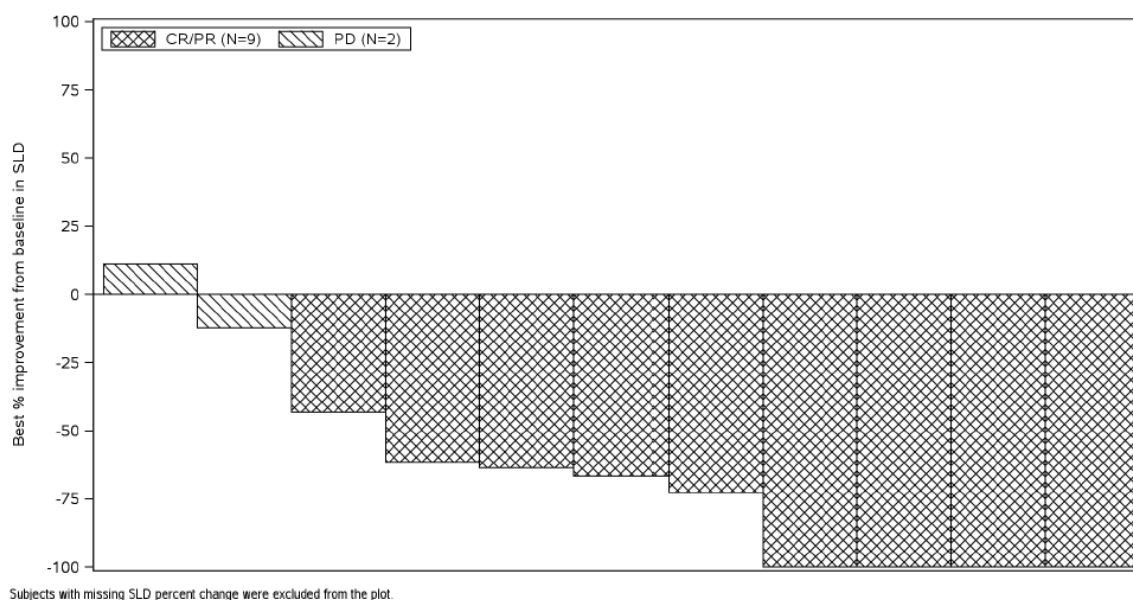
Tabla 14: Eficacia intracraneal en adultos con CPNM con reordenamiento de *ROSI* y con metástasis en el SNC al inicio, según EICCE

Criterio secundario de valoración (según EICCE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST)	Metástasis en el SNC al inicio (según EICCE)	
	Cáncer mensurable N = 12	Todos los pacientes N = 20
TRG-IC		
Pacientes con respuesta	9	11
TRG-IC (IC95%)	75,0% (42,8; 94,5)	55,0% (31,5; 76,9)
Respuesta completa, n (%)	2 (16,7%)	4 (20,0%)
Respuesta parcial, n (%)	7 (58,3%)	7 (35,0%)
DR-IC		
Número de pacientes con eventos (%)	4 (44,4%)	5 (45,5%)
Mediana, meses (IC95%)	12,9 (4,6; n.e.)	12,9 (5,6; n.e.)
SVSP-IC		
Número de pacientes con eventos (%)	6 (50,0%)	13 (65,5%)
Mediana, meses (IC95%)	19,3 (3,8; 19,3)	7,7 (3,8; 19,3)
n. e.: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial. TRG-IC calculada usando la versión 1.1 de los criterios RECIST aplicada solo a las lesiones en el SNC. Los intervalos de confianza (IC) se calcularon usando el método de Clopper-Pearson.		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

Figura 3: Actividad intracraneal - Mejor variación porcentual en la suma de los diámetros máximos de los tumores respecto al inicio en pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROS1* y con metástasis mensurable en el SNC al inicio, según EICCE



SDM: suma de los diámetros máximos.

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

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

Resultados percibidos por los pacientes

Los pacientes con CPNM con reordenamiento de *ROS1* notificaron una mejoría de transcendencia clínica (variación respecto al inicio ≥ 10 puntos en una escala de 1 a 100), rápida y duradera de los síntomas del cáncer pulmonar (tos, disnea, dolor torácico) determinada mediante el cuestionario QLQ-LC13 de la EORTC. Los pacientes mantuvieron su funcionamiento cotidiano, lo que dio lugar a una mejoría de la CVRS mientras seguían en tratamiento con Rozlytrek (evaluada mediante las subescalas del funcionamiento físico, el funcionamiento de rol y el estado general de salud del cuestionario QLQ-C30 de la EORTC). Además, la mayoría de los pacientes indicaron que los síntomas frecuentemente asociados al tratamiento con Rozlytrek (falta de apetito, náuseas, diarrea y vómitos), de haberlos, fueron de baja intensidad.

3.1.3 Inmunogenicidad

No procede.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

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

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

3.2.1 Absorción

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

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

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

3.2.2 Distribución

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

Tras administrar una dosis oral única de entrectinib radiomarcado con [^{14}C], la media geométrica del volumen de distribución (V_z/F) fue de 860 l, lo que indica una amplia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

distribución en los tejidos. Según la estimación del análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución del entrectinib y de M5 fue de 551 l y 81,1 l, respectivamente.

3.2.3 Metabolismo

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

3.2.4 Eliminación

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

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

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

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

El análisis no compartimental y el modelo farmacocinético poblacional demostraron que la farmacocinética del entrectinib y de M5 eran comparables en los adultos y los niños, permitiendo extrapolar los datos de los pacientes adultos a los pacientes pediátricos.

Los datos obtenidos de análisis farmacocinéticos poblacionales muestran que con una dosis de 300 mg/m² de Rozlytrek una vez al día en pacientes pediátricos se alcanza una exposición sistémica similar a la de los adultos tratados con 600 mg de Rozlytrek una vez al día. Datos del análisis farmacocinético poblacional respaldan la administración a pacientes pediátricos con una superficie corporal $\geq 1,51 \text{ m}^2$ de 600 mg de Rozlytrek una vez al día.

Población geriátrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

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

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

Dado que la eliminación del entrectinib tiene lugar predominantemente mediante metabolismo en el hígado, la disfunción hepática puede aumentar la concentración plasmática de entrectinib y de su principal metabolito activo, M5. Los datos clínicos disponibles sobre pacientes con disfunción hepática son escasos, y no se ha realizado ningún estudio farmacocinético específico en pacientes con disfunción hepática. Según el análisis farmacocinético poblacional, la exposición al entrectinib y a M5 fue similar en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave y los pacientes con normofunción hepática.

Etnias

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

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

3.3.1 Carcinogenicidad

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

3.3.2 Genotoxicidad

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

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

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

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

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

3.3.5 Otros

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg

El entrectinib penetra en el SNC, con cocientes de concentración encéfalo-plasma de ~0,4 en ratones, 0,6-1,5 en ratas y 1,4-2,2 en perros tras la administración diaria repetida por vía oral. En consonancia con el hecho de ser un sustrato débil de la P-gp, se ha demostrado la elevada retención del entrectinib en el SNC tras la infusión i.v. en ratas, alcanzando concentraciones encefálicas en el estado de equilibrio suficientes para cubrir la actividad farmacológica deseada con la exposición sistémica de interés clínico. También se detectó la presencia de M5 en un homogeneizado de encéfalo de rata tras administrar una dosis oral única o una infusión i.v. de entrectinib durante 5-6 horas, si bien la exposición a M5 fue menor que la exposición al entrectinib tanto en el plasma como en el encéfalo de las ratas.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Conservación:

No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

Periodo de validez:

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

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Envases

De conformidad con los requisitos locales

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

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

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

4.3 Presentación

Cápsulas 100 mg X

Cápsulas 200 mg X

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ROZLYTREK CÁPSULAS 200 mg**

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños