

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rozlytrek 100 mg cápsulas
Rozlytrek 200 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rozlytrek 100 mg cápsulas

Cada cápsula contém 100 mg de entrectinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula contém 65 mg de lactose.

Rozlytrek 200 mg cápsulas

Cada cápsula contém 200 mg de entrectinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula contém 130 mg de lactose e 0,6 mg de agente corante azo amarelo-sol FCF (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Rozlytrek 100 mg cápsulas

Cápsula de tamanho 2 (18 mm de comprimento), com corpo e cabeça amarelo opaco, com a inscrição “ENT 100” a azul no corpo.

Rozlytrek 200 mg cápsulas

Cápsula de tamanho 0 (21,7 mm de comprimento), com corpo e cabeça laranja opaco, com a inscrição “ENT 200” a azul no corpo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fusão dos genes dos recetores da tirosina cinase neurotróficos (*NTRK*)

Rozlytrek, em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade superior a 1 mês, com tumores sólidos que têm uma fusão dos genes *NTRK*,

- que tenham uma doença localmente avançada, metastática ou para a qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbilidade grave, e
- que não tenham recebido anteriormente um inibidor *NTRK*

- que não disponham de opções de tratamento satisfatórias (ver secções 4.4 e 5.1).

Fusão dos genes *ROS1*

Rozlytrek em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com *ROS1* positivo, não tratados anteriormente com inibidores *ROS1*.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Rozlytrek deve ser iniciado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Seleção dos doentes

*Fusão dos genes *NTRK**

É necessário um teste validado para a seleção de doentes com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*. O estado positivo da fusão dos genes *NTRK* tem de ser estabelecido antes do início da terapêutica com Rozlytrek (ver secção 5.1).

*Fusão dos genes *ROS1**

É necessário um teste validado para a seleção de doentes adultos com CPNPC com *ROS1* positivo. O estado positivo do *ROS1* tem de ser estabelecido antes do início da terapêutica com Rozlytrek (ver secção 5.1).

Posologia

Rozlytrek está disponível sob a forma de cápsulas ou de granulado revestido por película.

O médico deve prescrever a forma farmacêutica mais adequada, de acordo com a dose necessária e as necessidades do doente.

- As cápsulas inteiras são recomendadas para os doentes que conseguem engolir cápsulas inteiras e quando a dose necessária é 100 mg ou um múltiplo de 100 mg. Os doentes que têm dificuldade ou não conseguem engolir cápsulas ou que necessitem de administração entérica (por exemplo, gástrica ou nasogástrica) podem receber tratamento com cápsulas de Rozlytrek administradas na forma de uma suspensão oral. Consultar a secção Modo de administração, abaixo, e a secção 6.6.
- Rozlytrek granulado revestido por película é recomendado para doentes pediátricos que têm dificuldade ou não conseguem engolir cápsulas, mas conseguem engolir alimentos moles, e quando a dose necessária é 50 mg ou um múltiplo de 50 mg. O granulado revestido por película deve ser polvilhado sobre alimentos moles. Consultar o RCM de Rozlytrek granulado revestido por película para obter informação de prescrição.

Adultos

A dose recomendada para adultos é de 600 mg de entrectinib uma vez por dia.

População pediátrica

População pediátrica com > 6 meses de idade

A dose recomendada de entrectinib para doentes pediátricos com > 6 meses baseia-se na área de superfície corporal (ASC) (ver Tabela 1). Os doentes que têm dificuldade ou não conseguem engolir cápsulas, mas conseguem engolir alimentos moles, podem receber tratamento com Rozlytrek granulado revestido por película. Consultar o RCM de Rozlytrek granulado revestido por película para obter informação de prescrição.

Tabela 1: Posologia recomendada para doentes pediátricos com > 6 meses

| Área de superfície corporal (ASC)* | Dose, uma vez por dia |
|---|--------------------------|
| ≤ 0,42 m ² | 250 mg/m ² ** |
| 0,43 m ² a 0,50 m ² | 100 mg |
| 0,51 m ² a 0,80 m ² | 200 mg |
| 0,81 m ² a 1,10 m ² | 300 mg |
| 1,11 m ² a 1,50 m ² | 400 mg |
| ≥ 1,51m ² | 600 mg |

* As categorias de ASC e as doses recomendadas na Tabela 1 baseiam-se em exposições muito semelhantes a uma dose-alvo de 300 mg/m²

** Para permitir incrementos de dose de 10 mg, podem ser utilizadas cápsulas preparadas na forma de uma suspensão oral. Consultar a secção Modo de administração, abaixo, e a secção 6.6.

Doentes pediátricos com idade entre > 1 mês e ≤ 6 meses

A dose recomendada para doentes pediátricos com idade entre > 1 mês e ≤ 6 meses é de 250 mg/m² de ASC de entrectinib, uma vez por dia, utilizando cápsulas administradas na forma de uma suspensão oral.

As cápsulas administradas na forma de uma suspensão oral (utilização oral ou entérica) permitem incrementos de dose de 10 mg. A dose diária a administrar deve ser arredondada para o incremento de 10 mg mais próximo, conforme se descreve na secção Modo de administração, abaixo, e na secção 6.6.

Duração do tratamento

É recomendado que os doentes sejam tratados com Rozlytrek até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses em atraso ou omitidas

Se for omitida uma dose planeada de Rozlytrek, os doentes podem tomar essa dose a não ser que falem menos de 12 horas para a dose seguinte.

No caso das cápsulas inteiras, caso ocorram vômitos imediatamente após a toma de uma dose de Rozlytrek, os doentes podem repetir a dose.

No caso das cápsulas administradas na forma de uma suspensão oral por pessoas que não sejam profissionais de saúde (por exemplo, cuidadores ou pais), se ocorrer vômito/regurgitação parcial ou total imediatamente após a administração de uma dose, os cuidadores devem consultar o profissional de saúde para saber quais os passos seguintes.

Ajustes da dose

No caso de reações adversas específicas (ver Tabela 3), ou com base na avaliação da segurança e tolerabilidade do doente realizada pelo prescritor, a gestão de reações adversas pode requerer a interrupção temporária, a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com Rozlytrek.

Adultos

Para adultos, a dose de Rozlytrek pode ser reduzida até 2 vezes, com base na tolerabilidade (ver Tabela 2). O tratamento com Rozlytrek deve ser permanentemente descontinuado caso os doentes sejam incapazes de tolerar a dose de 200 mg uma vez por dia.

População pediátrica

Para doentes pediátricos com idade superior a 1 mês, a dose de Rozlytrek pode ser reduzida até 2 vezes, com base na tolerabilidade (ver Tabela 2).

Tabela 2: Esquema de redução da dose para doentes adultos e pediátricos

| Dose inicial uma vez por dia | Primeira redução de dose | Segunda redução de dose | Descontinuar permanentemente Rozlytrek em doentes que não tolerem Rozlytrek após duas reduções de dose. |
|------------------------------|---|--|---|
| 250 mg/m ² | Reduzir a dose única diária para dois terços da dose inicial* | Reduzir a dose única diária para um terço da dose inicial* | |
| 100 mg | 50 mg ou 100 mg uma vez por dia, de acordo com o calendário** | 50 mg uma vez por dia | |
| 200 mg | 150 mg uma vez por dia | 100 mg uma vez por dia | |
| 300 mg | 200 mg uma vez por dia | 100 mg uma vez por dia | |
| 400 mg | 300 mg uma vez por dia | 200 mg uma vez por dia | |
| 600 mg | 400 mg uma vez por dia | 200 mg uma vez por dia | |

* Para permitir incrementos de dose de 10 mg, podem ser utilizadas cápsulas administradas na forma de uma suspensão oral. Consultar a secção Modo de administração, abaixo, e a secção 6.6.

** Segunda feira (100 mg), terça feira (50 mg), quarta feira (100 mg), quinta feira (50 mg), sexta feira (100 mg), sábado (50 mg) e domingo (100 mg).

As recomendações de ajuste da dose de Rozlytrek para doentes adultos e pediátricos em caso de reações adversas específicas são disponibilizadas na Tabela 3 (ver secções 4.4 e 4.8).

Tabela 3: Recomendações de ajuste de dose de Rozlytrek para reações adversas em doentes adultos e pediátricos

| Reação adversa | Gravidade* | Ajuste de dose |
|--|---|--|
| Insuficiência cardíaca congestiva | Sintomática com atividade ou esforço médio a moderado, incluindo situações em que haja indicação para intervenção (Grau 2 ou 3) | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 1 ou inferior • Reiniciar com dose reduzida |
| | Grave, com sintomas em descanso, atividade ou esforço mínimo ou em situações em que haja indicação para intervenção (Grau 4) | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 1 ou inferior • Reiniciar com dose reduzida ou descontinuar, conforme clinicamente apropriado |
| Perturbações cognitivas | Alterações intoleráveis, mas moderadas, que interferem com as atividades da vida diária (Grau 2 intolerável) | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 1 ou inferior, ou para valores iniciais • Reiniciar na mesma dose ou em dose reduzida, conforme clinicamente adequado |

| Reação adversa | Gravidade* | Ajuste de dose |
|--------------------------------------|--|---|
| | Alterações graves que limitam as atividades da vida diária (Grau 3) | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 1 ou inferior, ou para valores iniciais • Reiniciar com dose reduzida |
| | Acontecimento com indicação para intervenção urgente (Grau 4) | <ul style="list-style-type: none"> • Para acontecimentos intoleráveis, graves ou prolongados, descontinuar Rozlytrek conforme clinicamente apropriado |
| Hiperuricemia | Sintomática ou Grau 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Iniciar medicação para redução dos níveis de uratos • Suspender Rozlytrek até melhoria dos sinais ou sintomas • Reiniciar Rozlytrek na mesma dose ou em dose reduzida |
| Prolongamento do intervalo QT | QTc 481 a 500 ms | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para valores iniciais • Reiniciar o tratamento na mesma dose |
| | QTc superior a 500 ms | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até o intervalo QTc recuperar para os valores iniciais • Reiniciar na mesma dose se os fatores que provocam prolongamento do QT forem identificados e corrigidos • Reiniciar com dose reduzida se outros fatores que provocam o prolongamento do QT <u>não</u> forem identificados |
| | <i>Torsade de pointes</i> ; taquicardia ventricular polimórfica; sinais/sintomas de arritmia grave | <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente Rozlytrek |
| Aumento das transaminases | Grau 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 1 ou inferior, ou para os valores iniciais • Reiniciar com a mesma dose se a resolução ocorrer em 4 semanas • Descontinuar permanentemente se a reação adversa não resolver em 4 semanas • Reiniciar com uma dose reduzida em caso de acontecimentos de Grau 3 recorrentes que tenham resolução em 4 semanas |
| | Grau 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 1 ou inferior, ou para os valores iniciais • Reiniciar com uma dose reduzida se a resolução ocorrer em 4 semanas • Descontinuar permanentemente se a reação adversa não resolver em 4 semanas • Descontinuar permanentemente em caso de acontecimentos de Grau 4 recorrentes |
| | ALT ou AST superior a 3 vezes o limite superior do normal (LSN), com bilirrubina | <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente Rozlytrek |

| Reação adversa | Gravidade* | Ajuste de dose |
|--|---|--|
| | concomitantemente superior a 2 vezes o LSN (na ausência de colestase ou hemólise) | |
| Anemia ou neutropenia | Grau 3 ou 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 2 ou inferior, ou para o valor inicial • Reiniciar na mesma dose ou em dose reduzida, como for clinicamente necessário |
| Outras reações adversas clinicamente relevantes | Grau 3 ou 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até resolução da reação adversa, ou melhoria até recuperação, ou melhoria para Grau 1 ou para os valores iniciais • Reiniciar com a mesma dose ou com dose reduzida se a resolução ocorrer em 4 semanas • Considerar a descontinuação permanente se a reação adversa não resolver em 4 semanas • Descontinuar permanentemente em caso de acontecimentos de Grau 4 recorrentes |
| *Gravidade definida pelos Critérios de Terminologia Comum do <i>National Cancer Institute</i> para Acontecimentos Adversos (NCI CTCAE) versão 4.0. | | |

Inibidores potentes ou moderados do CYP3A

A utilização concomitante de inibidores potentes ou moderados do CYP3A em doentes adultos e pediátricos com idade superior a 1 mês deve ser evitada (ver secção 4.4).

Em adultos, se a coadministração for inevitável, a utilização de inibidores potentes ou moderados do CYP3A com Rozlytrek deve ser limitada a 14 dias e a dose de Rozlytrek deve ser reduzida do seguinte modo:

- 100 mg uma vez por dia para utilização com inibidores potentes do CYP3A (ver secção 4.5)
- 200 mg uma vez por dia para utilização com inibidores moderados do CYP3A.

Após descontinuação dos inibidores potentes ou moderados do CYP3A concomitantes, pode reiniciar-se a dose de Rozlytrek que era tomada antes do início do tratamento com o inibidor potente ou moderado do CYP3A. Pode ser necessário um período de eliminação (*washout*) para inibidores do CYP3A4 com uma semivida longa (ver secção 4.5).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes com idade ≥ 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C) (ver secção 5.2). Os doentes com compromisso hepático grave devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à função hepática e reações adversas (ver Tabela 3).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Entrectinib não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia em doentes pediátricos com idade igual ou inferior a 1 mês não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Rozlytrek destina-se a utilização oral ou entérica (por exemplo, gástrica ou nasogástrica).

Rozlytrek pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2), mas não deve ser tomado com toranja, sumo de toranja ou laranjas de Sevilha (ver secção 4.5).

As cápsulas devem ser engolidas inteiras. Não esmagar ou mastigar as cápsulas.

Cápsulas administradas na forma de uma suspensão oral

Para mais informações sobre a preparação de cápsulas na forma de uma suspensão oral, ver secção 6.6.

Rozlytrek deve ser tomado imediatamente após a sua preparação na forma de uma suspensão oral. Eliminar a suspensão se não for utilizada no prazo de 2 horas (ver secção 6.4).

O doente deve beber água depois de tomar a suspensão oral para garantir que o medicamento foi completamente engolido. Se for necessária uma administração entérica (por exemplo, gástrica ou nasogástrica), administrar a suspensão oral através da sonda. A sonda deve ser lavada com água ou leite após a administração de Rozlytrek. Siga as instruções do fabricante para a sonda entérica para administrar o medicamento, ver secção 6.6.

São fornecidas instruções pormenorizadas sobre a administração das cápsulas preparadas na forma de suspensão oral nas instruções de utilização fornecidas no final do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Eficácia em todos os tipos de tumor

O benefício do Rozlytrek foi estabelecido em ensaios com um único braço, abrangendo uma amostra relativamente pequena de doentes cujos tumores exibem fusões dos genes *NTRK*. Os efeitos favoráveis do Rozlytrek foram demonstrados com base na taxa de resposta global e na duração da resposta num número limitado de tipos de tumores. O efeito pode ser quantitativamente diferente, dependendo do tipo de tumor, bem como das alterações genómicas concomitantes (ver secção 5.1). Por estas razões, Rozlytrek deve apenas ser utilizado se não existirem opções de tratamento satisfatórias (isto é, para as quais não tenha sido estabelecido benefício clínico ou quando tais opções de tratamento tiverem sido esgotadas).

Perturbações cognitivas

Nos ensaios clínicos com Rozlytrek foram notificadas perturbações cognitivas, incluindo confusão, alterações do estado mental, problemas de memória e alucinações (ver secção 4.8). Doentes com idade superior a 65 anos apresentaram uma incidência superior destes acontecimentos do que doentes mais jovens. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de alterações cognitivas.

Com base na gravidade das perturbações cognitivas, o tratamento com Rozlytrek deve ser modificado, tal como descrito na Tabela 3 na secção 4.2.

Os doentes devem ser advertidos acerca do potencial para perturbações cognitivas com o tratamento com Rozlytrek. No caso de apresentarem perturbações cognitivas, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até resolução dos sintomas (ver secção 4.7).

Fraturas

Foram notificadas fraturas em 29,7% (27/91) dos doentes pediátricos tratados com Rozlytrek em ensaios clínicos (ver secção 4.8). As fraturas ósseas ocorreram sobretudo em doentes pediátricos com idade inferior a 12 anos e localizavam-se na extremidade inferior (com predomínio no fémur, tibia, pé e fíbula). Tanto em doentes adultos como em pediátrico, ocorreram algumas fraturas em contexto de uma queda ou outro trauma na área afetada.

Catorze doentes pediátricos tiveram mais do que uma ocorrência de fratura. As fraturas resolveram-se na maioria dos doentes pediátricos (ver secção 4.8). Cinco doentes pediátricos interromperam o tratamento com Rozlytrek devido a uma fratura. Seis doentes pediátricos descontinuaram o tratamento devido a fraturas.

Os doentes com sinais ou sintomas de fraturas (por exemplo, dor, marcha anormal, alterações na mobilidade, deformação) devem ser avaliados prontamente.

Hiperuricemia

Foi observada hiperuricemia em doentes tratados com entrectinib. Os níveis séricos de ácido úrico devem ser avaliados antes de iniciar Rozlytrek e periodicamente durante o tratamento. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hiperuricemia. O tratamento com medicamentos redutores de uratos deve ser iniciado conforme indicado clinicamente e o Rozlytrek deve ser suspenso na presença de sinais e sintomas de hiperuricemia. A dose de Rozlytrek deve ser modificada com base na gravidade, tal como descrito na Tabela 3 na secção 4.2.

Insuficiência cardíaca congestiva

Foi notificada a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em 5,4% dos doentes nos ensaios clínicos com Rozlytrek (ver secção 4.8). Estas reações foram observadas em doentes com ou sem antecedentes de doença cardíaca e resolveram-se em 63,0% desses doentes após instituição de abordagem clínica adequada e/ou redução/interrupção da dose de Rozlytrek.

Para doentes com sintomas ou fatores de risco conhecidos de ICC, a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) deve ser avaliada antes do início do tratamento com Rozlytrek. Os doentes em tratamento com Rozlytrek devem ser cuidadosamente monitorizados e os que apresentem sinais clínicos e sintomas de ICC, incluindo falta de ar ou edema, devem ser avaliados e tratados conforme for clinicamente adequado.

O tratamento com Rozlytrek deve ser modificado com base na gravidade da ICC, tal como descrito na Tabela 3 na secção 4.2.

Prolongamento do intervalo QTc

Observou-se o prolongamento do intervalo QTc em doentes tratados com Rozlytrek em ensaios clínicos (ver secção 4.8).

Deve evitar-se o uso de Rozlytrek em doentes com intervalo QTc superior a 450 ms no início, em doentes com síndrome do QTc longo congénito e em doentes a tomar medicamentos que se saiba prolongarem o intervalo QTc.

Rozlytrek deve ser evitado em doentes com desequilíbrio eletrolítico ou doença cardíaca significativa, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável e bradiarritmias. Se, na opinião do médico, os potenciais benefícios de Rozlytrek num doente com

qualquer uma destas doenças forem superiores aos potenciais riscos, deve ser feita uma monitorização adicional e deve ser considerada a consulta com um especialista.

Recomenda-se a avaliação por ECG e de eletrólitos no início e após 1 mês de tratamento com Rozlytrek. Também se recomenda a monitorização periódica por ECGs e dos eletrólitos conforme clinicamente indicado ao longo do tratamento com Rozlytrek.

O tratamento com Rozlytrek deve ser modificado com base na gravidade do prolongamento do QTc, tal como descrito na Tabela 3 na secção 4.2.

Mulheres com potencial para engravidar

Rozlytrek pode causar danos no feto quando administrado a uma mulher grávida. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e até 5 semanas após a última dose de Rozlytrek.

Doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar têm de usar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com Rozlytrek e durante 3 meses após a última dose (ver secções 4.6 e 5.3).

Interações medicamentosas

A coadministração de Rozlytrek com um inibidor potente ou moderado do CYP3A aumenta as concentrações plasmáticas de entrectinib (ver secção 4.5), o que pode aumentar a frequência ou gravidade das reações adversas. A coadministração de Rozlytrek com um inibidor potente ou moderado do CYP3A deve ser evitada. Para doentes adultos, se a coadministração for inevitável, a dose de Rozlytrek deve ser reduzida (ver secção 4.2).

O consumo de toranja, de produtos à base de toranja e de laranjas de Sevilha deve ser evitado durante o tratamento com Rozlytrek.

A coadministração de Rozlytrek com um indutor potente ou moderado do CYP3A ou da gp-P diminui as concentrações plasmáticas de entrectinib (ver secção 4.5), o que pode reduzir a eficácia de Rozlytrek, e deve ser evitada.

Intolerância à lactose

Rozlytrek contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Amarelo-sol FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg cápsulas contém amarelo-sol FCF (E110), que pode provocar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos do entrectinib noutros medicamentos

Efeito do entrectinib em substratos do CYP

Entrectinib é um inibidor fraco do CYP3A4. A coadministração de entrectinib 600 mg uma vez por dia com midazolam oral (um substrato sensível a CYP3A) nos doentes aumentou a AUC de midazolam em 50%, mas reduziu a C_{max} de midazolam em 21%. Aconselha-se precaução quando entrectinib é administrado juntamente com substratos sensíveis a CYP3A4 com margem terapêutica estreita (ex.: cisaprida, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, tacrolímus, alfentanilo e sirolímus), devido ao risco aumentado de reações adversas a medicamentos.

Efeito do entrectinib em substratos da gp-P

Os dados *in vitro* sugerem que entrectinib possui potencial inibitório da glicoproteína-P (gp-P).

A coadministração de uma dose única de 600 mg de entrectinib com digoxina (um substrato sensível à gp-P) aumentou a C_{max} de digoxina em 28% e a AUC em 18%. A depuração renal da digoxina foi similar entre tratamentos apenas com digoxina e com digoxina coadministrada com entrectinib, indicando um efeito mínimo do entrectinib na depuração renal da digoxina.

O efeito de entrectinib na absorção da digoxina não é considerado clinicamente relevante, mas desconhece-se se os efeitos de entrectinib podem ser superiores em substratos da gp-P orais mais sensíveis, tais como o dabigatran etexilato.

Efeito do entrectinib em substratos da BCRP

Nos estudos *in vitro* observou-se inibição da BCRP.

A relevância clínica desta inibição é desconhecida, mas aconselha-se precaução quando substratos orais sensíveis a BCRP (ex.: metotrexato, mitoxantrona, topotecano, lapatinib) são coadministrados com entrectinib, devido ao risco de absorção aumentada.

Efeito do entrectinib em outros substratos transportadores

Os dados *in vitro* indicam que entrectinib possui fraco potencial inibitório para o polipeptídeo transportador de aniões orgânicos (OATP)1B1. A relevância clínica desta inibição é desconhecida, mas aconselha-se precaução quando substratos orais sensíveis a OATP1B1 (ex.: atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, repaglinida, bosentano) são coadministrados com entrectinib, devido ao risco de absorção aumentada.

Efeito do entrectinib em substratos de enzimas reguladas por PXR

Estudos *in vitro* indicam que o entrectinib pode induzir enzimas reguladas por recetor de pregnano X (PXR) (por exemplo, a família do CYP2C e UGT). A coadministração de entrectinib com substratos do CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19 (por exemplo, repaglinida, varfarina, tolbutamida ou omeprazol) pode diminuir a sua exposição.

Contraceptivos orais

Atualmente, desconhece-se se entrectinib pode reduzir a efetividade de contraceptivos hormonais de ação sistémica. Assim, aconselha-se as mulheres que utilizem contraceptivos hormonais de ação sistémica a acrescentar um método de barreira (ver secção 4.6).

Efeitos de outros medicamentos no entrectinib

Com base nos dados *in vitro*, o CYP3A4 é a principal enzima que medeia o metabolismo de entrectinib e a formação do seu principal metabolito ativo M5.

Efeito dos indutores do CYP3A ou da gp-P no entrectinib

A coadministração de múltiplas doses orais de rifampicina, um indutor potente do CYP3A, com uma dose única oral de entrectinib reduziu a AUC_{inf} de entrectinib em 77% e a C_{max} em 56%.

A coadministração de entrectinib com indutores do CYP3A/gp-P (incluindo, mas não se limitando a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, erva de S. João [*Hypericum perforatum*], apalutamida, ritonavir, dexametasona) deve ser evitada.

Se a coadministração de Rozlytrek com dexametasona não puder ser evitada, as recomendações posológicas da dexametasona devem ser determinadas pelo profissional de saúde.

Efeito dos inibidores do CYP3A ou da gp-P no entrectinib

A coadministração de itraconazol, um inibidor potente do CYP3A4, com uma dose oral única de entrectinib aumentou a AUC_{inf} em 600% e a C_{max} em 173%. Com base em modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK), prevê-se uma magnitude do efeito semelhante em crianças a partir dos 2 anos de idade.

A coadministração de inibidores potentes e moderados do CYP3A (incluindo, mas não se limitando a, ritonavir, saquinavir, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, toranja ou laranjas de Sevilha) deve ser evitada. Se a utilização concomitante de inibidores potentes ou moderados do CYP3A4 for inevitável, é necessário o ajuste de dose de entrectinib (ver secção 4.2).

Apesar de não ser expectável um efeito marcado de medicamentos inibidores da gp-P na farmacocinética do entrectinib, deve-se ter precaução quando tratamentos com inibidores potentes ou moderados da gp-P (p. ex., verapamil, nifedipina, felodipina, fluvoxamina, paroxetina) são coadministrados com entrectinib, devido ao risco de aumento da exposição ao entrectinib (ver secção 5.2).

Efeitos de medicamentos que aumentam o pH gástrico no entrectinib

A coadministração de um inibidor da bomba de prótons (IBP), lansoprazol, com uma dose única de 600 mg de entrectinib reduziu a AUC de entrectinib em 25% e a C_{max} em 23%.

Não são necessários ajustes de dose quando entrectinib é coadministrado com IBP ou com outros medicamentos que aumentem o pH gástrico (por exemplo, antagonistas dos recetores H₂ ou antiácidos).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez, supervisionado por médico, antes de iniciar o tratamento com Rozlytrek.

As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 5 semanas após a última dose de Rozlytrek.

Atualmente, desconhece-se se entrectinib pode reduzir a efetividade de contraceptivos hormonais de ação sistémica (ver secção 4.5). Assim, aconselha-se as mulheres que utilizem contraceptivos hormonais de ação sistémica a acrescentar um método de barreira.

Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 3 meses após a última dose de Rozlytrek (ver secção 5.3).

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de entrectinib em mulheres grávidas. Com base em estudos em animais e no seu mecanismo de ação, entrectinib pode causar danos no feto quando administrado a uma mulher grávida (ver secções 4.4 e 5.3).

Rozlytrek não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Doentes do sexo feminino em tratamento com Rozlytrek devem ser avisadas sobre os potenciais danos no feto. As doentes do sexo feminino devem ser aconselhadas a contactar o médico no caso de ocorrer uma gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se entrectinib e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído risco para crianças amamentadas. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Rozlytrek.

Fertilidade

Não se realizaram estudos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de entrectinib (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rozlytrek sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes que apresentem reações adversas cognitivas, síncope, visão turva ou tonturas durante o tratamento com Rozlytrek, devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até os sintomas terminarem (ver secções 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram fadiga, obstipação, diarreia, tonturas, disgeusia, edema, aumento de peso, anemia, creatinina no sangue aumentada, náuseas, disestesia, dor, vômitos, pirexia, artralgia, aspartato aminotransferase aumentada e dispneia, perturbações cognitivas, tosse e alanina aminotransferase aumentada. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 2\%$) foram infecção pulmonar (5,3%), fraturas (4,1%), dispneia (3,6%), insuficiência cognitiva (2,9%), derrame pleural (2,5%) e pirexia (2,5%). Ocorreu descontinuação permanente devido a uma reação adversa em 6,0% dos doentes.

Lista tabelar das reações adversas

A Tabela 4 resume as reações adversas medicamentosas (RAMs) que ocorreram em 762 doentes adultos e 91 doentes pediátricos tratados com Rozlytrek em três ensaios clínicos em adultos (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2), num ensaio clínico em doentes pediátricos (STARTRK-NG) e num ensaio clínico em doentes adultos e pediátricos (TAPISTRY). A duração mediana de exposição foi de 8,6 meses.

A Tabela 5 inclui doentes pediátricos de três estudos clínicos; STARTRK-NG, STARTRK-2 e TAPISTRY. A mediana da duração de exposição foi de 11,1 meses. Os dados pediátricos na descrição das reações adversas selecionadas refletem a exposição a Rozlytrek nesta população pediátrica de segurança alargada (n=91). O perfil de segurança observado na população pediátrica alargada foi consistente com o perfil de segurança pediátrico conhecido da população de segurança integrada na Tabela 4 abaixo.

As reações adversas medicamentosas encontram-se apresentadas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Foram utilizadas as seguintes categorias de frequência: muito frequentes $\geq 1/10$, frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10.000$). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência.

Tabela 4: Reações adversas medicamentosas ocorridas em doentes adultos e pediátricos tratados com Rozlytrek em ensaios clínicos (n=853)

| Classe de sistema de órgãos | Reação adversa | Todos os graus (%) | Categoria de frequência (todos os graus) | Grau ≥ 3 (%) |
|--|---|---------------------------|---|---------------------|
| Infeções e infestações | Infeção do trato urinário | 15,7 | Muito frequente | 2,7 |
| | Infeção pulmonar ¹ | 14,4 | Muito frequente | 6,1* |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Anemia | 33,4 | Muito frequente | 9,7 |
| | Neutropenia ² | 15,8 | Muito frequente | 6,1 |
| Doenças do metabolismo e nutrição | Aumento do peso | 34,1 | Muito frequente | 10,6 |
| | Hiperuricemia | 16,4 | Muito frequente | 2,3 |
| | Apetite diminuído | 13,0 | Muito frequente | 0,7 |
| | Desidratação | 6,6 | Frequente | 1,1 |
| | Síndrome de lise tumoral | 0,2 | Pouco frequente | 0,2* |
| Doenças do sistema nervoso | Tonturas ³ | 36,5 | Muito frequente | 1,9 |
| | Disgeusia | 35,8 | Muito frequente | 0,2 |
| | Disestesia ⁴ | 24,9 | Muito frequente | 0,4 |
| | Perturbações cognitivas ⁵ | 23,3 | Muito frequente | 3,6 |
| | Neuropatia sensorial periférica ⁶ | 16,2 | Muito frequente | 1,1 |
| | Cefaleia | 16,1 | Muito frequente | 0,6 |
| | Ataxia ⁷ | 15,1 | Muito frequente | 1,5 |
| | Distúrbios do sono ⁸ | 12,8 | Muito frequente | 0,4 |
| | Perturbações do humor ⁹ | 9,4 | Frequente | 0,6 |
| | Síncope | 5,0 | Frequente | 3,5 |
| Afeções oculares | Visão turva ¹⁰ | 11,7 | Muito frequente | 0,2 |
| Cardiopatias | Insuficiência cardíaca congestiva ¹¹ | 5,4 | Frequente | 2,5* |
| | Prolongamento do QTc no eletrocardiograma | 3,6 | Frequente | 0,9 |
| | Miocardite | 0,2 | Pouco frequente | 0,1 |
| Vasculopatias | Hipotensão ¹² | 15,9 | Muito frequente | 2,3 |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Dispneia | 23,8 | Muito frequente | 4,9* |
| | Tosse | 21,1 | Muito frequente | 0,4 |
| | Derrame pleural | 6,0 | Frequente | 2,2 |
| Doenças gastrointestinais | Obstipação | 42,3 | Muito frequente | 0,4 |
| | Diarreia | 37,9 | Muito frequente | 2,2 |
| | Náuseas | 30,0 | Muito frequente | 0,6 |
| | Vômitos | 25,1 | Muito frequente | 1,1 |
| | Dor abdominal | 11,6 | Muito frequente | 0,6 |
| | Disfagia | 10,7 | Muito frequente | 0,6 |
| Afeções hepatobiliares | AST aumentada | 21,1 | Muito frequente | 2,9 |
| | ALT aumentada | 20,2 | Muito frequente | 3,2 |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Erupção cutânea ¹³ | 13,4 | Muito frequente | 1,2 |
| | Reação de fotossensibilidade | 1,9 | Frequente | 0 |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Artralgia | 21,0 | Muito frequente | 0,7 |
| | Mialgia | 19,7 | Muito frequente | 0,8 |
| | Fraturas ¹⁴ | 11,3 | Muito frequente | 3,4 |
| | Fraqueza muscular | 10,4 | Muito frequente | 1,3 |
| Doenças renais e urinárias | Creatininemia aumentada | 31,5 | Muito frequente | 1,2 |
| | Retenção urinária ¹⁵ | 10,4 | Muito frequente | 0,6 |

| Classe de sistema de órgãos | Reação adversa | Todos os graus (%) | Categoria de frequência (todos os graus) | Grau ≥ 3 (%) |
|---|-----------------------|---------------------------|---|---------------------|
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Fadiga ¹⁶ | 43,5 | Muito frequente | 5,0 |
| | Edema ¹⁷ | 34,3 | Muito frequente | 1,8 |
| | Dor ¹⁸ | 25,6 | Muito frequente | 1,5 |
| | Pirexia | 23,8 | Muito frequente | 0,9 |
| <p>* Graus 3 a 5, incluindo reações adversas fatais (incluindo 4 reações de pneumonia, 3 reações de dispneia, 1 reação de insuficiência cardíaca e 1 reação de síndrome de lise pulmonar).</p> <p>¹ Infecção pulmonar (bronquite, infecção das vias respiratórias inferiores, infecção pulmonar, pneumonia, infecção das vias respiratórias, infecção das vias respiratórias superiores)</p> <p>² Neutropenia (neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída)</p> <p>³ Tonturas (tonturas, vertigens, tontura postural)</p> <p>⁴ Disestesia (parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia)</p> <p>⁵ Perturbações cognitivas (alteração cognitiva, estado confusional, problemas de memória, atenção alterada, amnésia, mudanças do estado mental, alucinação, delirium, desorientação, névoa mental, perturbação de hiperatividade e déficit de atenção, “alucinações visuais”, “alucinações auditivas”, insuficiência mental, perturbação mental)</p> <p>⁶ Neuropatia sensorial periférica (neuralgia, neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica)</p> <p>⁷ Ataxia (ataxia, distúrbios do equilíbrio, perturbação da marcha)</p> <p>⁸ Distúrbios do sono (hipersônia, insônia, perturbações do sono, sonolência)</p> <p>⁹ Perturbações do humor (ansiedade, labilidade emotiva, perturbação afetiva, agitação, humor depressivo, humor eufórico, humor modificado, oscilações do humor, irritabilidade, depressão, perturbação depressiva persistente, atraso psicomotor)</p> <p>¹⁰ Visão turva (diplopia, visão turva, insuficiência visual)</p> <p>¹¹ Insuficiência cardíaca congestiva (insuficiência aguda do ventrículo direito, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência crônica do ventrículo direito, fração de ejeção diminuída, edema pulmonar).</p> <p>¹² Hipotensão (hipotensão, hipotensão ortostática)</p> <p>¹³ Erupção cutânea (erupção cutânea, erupção cutânea maculopapulosa, erupção pruriginosa, erupção eritematosa, erupção papulosa)</p> <p>¹⁴ Fraturas (fratura do acetábulo, fratura do tornozelo, fratura de avulsão, bursite, lesão da cartilagem, fratura da clavícula, fratura por compressão, fratura do colo do fêmur, fratura do fêmur, fratura do perônio, fratura do pé, fratura, fratura do sacro, fratura da mão, fratura da anca, fratura do úmero, fratura do ílio, fratura do maxilar inferior, lesão da articulação, fratura de membro, fratura de membro inferior, fratura da vértebra lombar, fratura osteoporótica, fratura patológica, fratura pélvica, fratura da costela, fratura da coluna vertebral por compressão, fratura da coluna vertebral, espondilolistese, fratura do esterno, fratura de stress, rotura sinovial, fratura da coluna vertebral torácica, fratura da tibia, fratura do cúbito, fratura do punho)</p> <p>¹⁵ Retenção urinária (retenção urinária, incontinência urinária, hesitação urinária, perturbação da micção, urgência urinária)</p> <p>¹⁶ Fadiga (fadiga, astenia)</p> <p>¹⁷ Edema (edema facial, retenção de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, tumefação periférica)</p> <p>¹⁸ Dor (lombalgia, dor cervical, dor torácica musculoesquelética, dor musculoesquelética, dor nas extremidades)</p> | | | | |

Tabela 5: Reações adversas medicamentosas ocorridas em doentes pediátricos tratados com Rozlytrek em ensaios clínicos (n=91)

| Classe de sistema de órgãos | Frequência | Bebês e crianças pequenas¹ (n=21) | Crianças² (n=55) | Adolescentes³ (n=15) | Todos os doentes pediátricos (n=91) |
|---|-------------------|--|---|---|---|
| Infeções e infestações | Muito frequente | Infeção pulmonar (28,6%), Infeção do trato urinário (23,8%) | Infeção do trato urinário (23,6%), Infeção pulmonar (16,4%) | | Infeção do trato urinário (19,8%), Infeção pulmonar (17,6%) |
| | Frequente | | | Infeção pulmonar (6,7%) | |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Muito frequente | Anemia (61,9%), Neutropenia (47,6%) | Anemia (34,5%), Neutropenia (27,3%) | Anemia (33,3%), Neutropenia (33,3%) | Anemia (40,7%), Neutropenia (33,0%) |
| Doenças do metabolismo e nutrição | Muito frequente | Aumento do peso (23,8%), Apetite diminuído (14,3%) | Aumento do peso (38,5%), Apetite diminuído (29,1%), Desidratação (12,7%) | Aumento do peso (53,3%), Apetite diminuído (13,3%), Hiperuricemia (13,3%) | Aumento do peso (38,5%), Apetite diminuído (23,1%) |
| | Frequente | Desidratação (4,8%), Hiperuricemia (4,8%) | Hiperuricemia (3,6%) | | Desidratação (8,8%), Hiperuricemia (5,5%) |
| Doenças do sistema nervoso | Muito frequente | | Cefaleia (32,7%), Perturbações do humor (16,4%), Distúrbios do sono (16,4%), Tonturas (14,5%), Ataxia (10,9%) | Disgeusia (20%), Perturbações do humor (13,3%), Perturbações cognitivas (13,3%), Disestesia (13,3%) | Cefaleia (20,9%), Perturbações do humor (14,3%), Distúrbios do sono (13,2%) |
| | Frequente | Perturbações do humor (9,5%), Distúrbios do sono (9,5%), Perturbações cognitivas (9,5%), Ataxia (4,8%), Neuropatia sensorial periférica (4,8%), Síncope (4,8%) | Perturbações cognitivas (9,1%), Disgeusia (9,1%), Disestesia (5,5%), Síncope (5,5%), Neuropatia sensorial periférica (5,5%) | Cefaleia (6,7%), Distúrbios do sono (6,7%), Neuropatia sensorial periférica (6,7%), Síncope (6,7%) | Perturbações cognitivas (9,9%), Tonturas (8,8%), Disgeusia (8,8%), Ataxia (7,7%), Disestesia (5,5%), Neuropatia sensorial periférica (5,5%), Síncope (5,5%) |
| Afeções oculares | Frequente | | Visão turva (7,3%) | Visão turva (6,7%) | Visão turva (5,5%) |

| Classe de sistema de órgãos | Frequência | Bebês e crianças pequenas¹ (n=21) | Crianças² (n=55) | Adolescentes³ (n=15) | Todos os doentes pediátricos (n=91) |
|--|-------------------|---|---|---|---|
| Cardiopatias | Frequente | Insuficiência cardíaca congestiva (9,5%), Prolongamento do QTc no eletrocardiograma (9,5%) | Insuficiência cardíaca congestiva (5,5%), Prolongamento do QTc no eletrocardiograma (5,5%) | | Insuficiência cardíaca congestiva (5,5%), Prolongamento do QTc no eletrocardiograma (5,5%) |
| Vasculopatias | Frequente | Hipotensão (9,5%) | Hipotensão (7,3%) | Hipotensão (6,7%) | Hipotensão (7,7%) |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Muito frequente | Tosse (42,9%) | Tosse (40%) | Tosse (20%), Dispneia (13,3%) | Tosse (37,4%) |
| | Frequente | Dispneia (4,8%) | Dispneia (9,1%), Derrame pleural (5,5%) | Derrame pleural (6,7%) | Dispneia (8,8%), Derrame pleural (4,4%) |
| Doenças gastrointestinais | Muito frequente | Vômitos (47,6%), Diarreia (42,9%), Obstipação (42,9%) | Vômitos (43,6%), Diarreia (43,6%), Obstipação (36,4%), Náuseas (34,5%), Dor abdominal (25,5%) | Náuseas (40%), Obstipação (33,3%), Vômitos (20%), Diarreia (20%), Dor abdominal (13,3%) | Vômitos (40,7%), Diarreia (39,6%), Obstipação (37,4%), Náuseas (28,6%), Dor abdominal (19,8%) |
| | Frequente | Dor abdominal (9,5%), Náuseas (4,8%) | | | |
| Afeções hepatobiliares | Muito frequente | ALT aumentada (47,6%), AST aumentada (42,9%) | AST aumentada (29,1%), ALT aumentada (25,5%) | AST aumentada (53,3%), ALT aumentada (46,7%) | AST aumentada (36,3%), ALT aumentada (34,1%) |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Muito frequente | Erupção cutânea (38,1%) | Erupção cutânea (21,8%) | | Erupção cutânea (22%) |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Muito frequente | | Fraturas (40%), Artralgia (16,4%) | Fraturas (20%), Fraqueza muscular (13,3%), Mialgia (13,3%) | Fraturas (29,7%), Artralgia (11,0%) |
| | Frequente | Fraturas (9,5%) | Fraqueza muscular (7,3%), Mialgia (7,3%) | Artralgia (6,7%) | Fraqueza muscular (6,6%), Mialgia (6,6%) |
| Doenças renais e urinárias | Muito frequente | Creatininemia aumentada (19%) | Creatininemia aumentada (34,5%), Retenção urinária (18,2%) | Creatininemia aumentada (46,7%) | Creatininemia aumentada (33%), Retenção urinária (14,3%) |

| Classe de sistema de órgãos | Frequência | Bebés e crianças pequenas ¹ (n=21) | Crianças ² (n=55) | Adolescentes ³ (n=15) | Todos os doentes pediátricos (n=91) |
|---|-----------------|---|---|--|---|
| | Frequente | Retenção urinária (9,5%) | | Retenção urinária (6,7%) | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Muito frequente | Pirexia (61,9%) | Pirexia (50,9%), Fadiga (40%), Dor (30,9%), Edema (14,5%) | Dor (33,3%), Pirexia (33,3%), Fadiga (20%) | Fadiga (28,6%), Dor (26,4%), Pirexia (50,5%), Edema (11%) |
| | Frequente | Dor (9,5%), Edema (9,5%), Fadiga (4,8%) | | | |

% refere-se a todos os graus

¹Bebés/crianças pequenas (≥ 28 dias a < 24 meses de idade): As reações de grau ≥ 3 notificadas foram neutropenia, aumento do peso, infecção pulmonar, anemia, AST aumentada, dor abdominal e infecção do trato urinário

²Crianças (≥ 24 meses a < 12 anos de idade): As reações de grau ≥ 3 notificadas foram neutropenia, aumento do peso, fraturas, infecção pulmonar, anemia, ALT aumentada, síncope, AST aumentada, ataxia, dispneia, dor abdominal, insuficiência cardíaca congestiva, fadiga, cefaleia, dor, pirexia, infecção do trato urinário, artralgia, perturbações cognitivas, obstipação, tosse, apetite diminuído, desidratação, hipotensão, fraqueza muscular, edema e vômitos

³Adolescentes (≥ 12 a < 18 anos de idade): As reações de grau ≥ 3 notificadas foram neutropenia, aumento do peso, fratura, infecção pulmonar e cefaleia

Descrição de reações adversas selecionadas

Perturbações cognitivas

Foram notificados vários sintomas cognitivos em ensaios clínicos (ver secção 4.4). Estes incluíram acontecimentos notificados como perturbações cognitivas (6,4%), estado confusional (6,2%), problemas de memória (4,9%), atenção alterada (4,1%), amnésia (2,3%), mudanças do estado mental (0,9%), alucinação (0,8%), delirium (0,8%), desorientação (0,5%), névoa mental (0,4%), perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (0,2%), alucinações visuais (0,2%), alucinações auditivas (0,1%), insuficiência mental (0,1%) e perturbação mental (0,1%). Foram notificadas perturbações cognitivas de grau 3 em 3,6% dos doentes. Doentes adultos que tinham doença do sistema nervoso central (SNC) no início apresentaram uma frequência mais elevada destas reações adversas (30%), comparativamente com os doentes sem doença do SNC (22,6%). O tempo mediano para o início das perturbações cognitivas foi de 0,95 meses. Na população pediátrica, 2,2% (2/91) dos doentes apresentaram atenção alterada de gravidade de Grau 1 e 2,2% (2/91) dos doentes apresentaram atenção alterada de gravidade de Grau 2.

Fraturas

Ocorreram fraturas em 9,1% (69/762) dos doentes adultos e em 29,7% (27/91) dos doentes pediátricos. Houve, no geral, uma avaliação inadequada do envolvimento de tumor no local da fratura; no entanto, para alguns doentes adultos foram notificadas anomalias radiológicas possivelmente indicadoras de envolvimento de tumor. Nos doentes adultos e pediátricos, a maioria das fraturas foram fraturas da anca ou outras fraturas de extremidade inferior (por exemplo, diáfise do fémur ou tibia) e algumas fraturas ocorreram no contexto de uma queda ou outro trauma.

Nos adultos, o tempo mediano para o aparecimento de fraturas foi de 8,11 meses (intervalo: 0,26 meses a 45,34 meses). Rozlytrek foi interrompido em 26,1% dos adultos que tiveram fraturas. Dezoito doentes adultos interromperam o tratamento com Rozlytrek e 2 doentes adultos descontinuaram Rozlytrek devido a fraturas. A dose de Rozlytrek foi reduzida em 2 doentes adultos devido a fraturas.

Foi notificado um total de 52 acontecimentos de fraturas em 27 doentes pediátricos, com 14 doentes a apresentar mais de uma ocorrência de fratura. Em doentes pediátricos, as fraturas ocorreram maioritariamente em doentes com idade inferior a 12 anos. As fraturas resolveram-se em 85,2% (23/27) dos doentes pediátricos. Nos doentes pediátricos, o tempo mediano para o aparecimento de fraturas foi de 4,3 meses (intervalo: 2,0 meses a 28,65 meses). Doze doentes tiveram fraturas de Grau 2 e 10 doentes tiveram fraturas de Grau 3. Sete das fraturas de Grau 3 foram graves. Rozlytrek foi

interrompido em 18,5% (5/27) dos doentes pediátricos que tiveram fraturas. Seis doentes pediátricos descontinuaram Rozlytrek devido a fraturas. A dose de Rozlytrek foi reduzida num doente pediátrico.

Ataxia

Foi notificada ataxia (incluindo acontecimentos de ataxia, perturbações de equilíbrio e perturbações da marcha) em 15,1% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento de ataxia foi de 0,5 meses (intervalo: 0,03 meses a 65,48 meses) e a duração mediana foi de 0,7 meses (intervalo: 0,03 meses a 11,99 meses). A maioria dos doentes (55,8%) recuperou da ataxia. Reações adversas relacionadas com ataxia foram observadas mais frequentemente em idosos (24,2%) em comparação com doentes com idade inferior a 65 anos (11,8%).

Síncope

Foi notificada síncope em 5,0% dos doentes. Em alguns doentes, foi relatada síncope com hipotensão, desidratação ou prolongamento do QTC concomitantes e, noutros doentes, não foram relatadas patologias concomitantes relacionadas.

Prolongamento do intervalo QTc

De entre os 853 doentes que receberam entrectinib em ensaios clínicos, 47 (7,2%) doentes com, pelo menos, uma avaliação ECG após o início apresentaram prolongamento do intervalo QTcF de > 60 ms após iniciar entrectinib, e 27 (4,1%) dos doentes apresentaram um intervalo QTcF de > 500 ms (ver secção 4.4).

Neuropatia sensorial periférica

Foi notificada neuropatia sensorial periférica em 16,2% dos doentes. O tempo mediano para o aparecimento foi de 0,71 meses (intervalo 0,03 meses a 81,97 meses) e a duração mediana foi de 0,9 meses (intervalo: 0,07 meses a 41 meses). 48,6% dos doentes recuperaram da neuropatia periférica.

Afeções oculares

As afeções oculares notificadas em ensaios clínicos incluíram visão turva (9%), insuficiência visual (1,9%) e diplopia (1,8%). O tempo mediano para o aparecimento de afeções oculares foi de 1,9 meses (intervalo: 0,03 meses a 49,61 meses). A duração mediana da afeção ocular foi de 1,2 meses (intervalo 0,03 meses a 14,98 meses). 54% dos doentes recuperaram das reações adversas de afeções oculares.

População pediátrica

O perfil de segurança global de Rozlytrek na população pediátrica é, de maneira geral, semelhante ao perfil de segurança em adultos.

A segurança de Rozlytrek em doentes pediátricos foi estabelecida com base em dados de 91 doentes pediátricos em 3 ensaios clínicos (STARTRK-NG, STARTRK-2 e TAPISTRY). Destes, 21 doentes tinham entre 28 dias a < 2 anos de idade, 55 doentes tinham ≥ 2 a < 12 anos de idade, 15 doentes tinham ≥ 12 a < 18 anos de idade.

As reações adversas e as anomalias laboratoriais de gravidade de Grau 3 ou 4 que ocorreram com mais frequência (incidência aumentada em, pelo menos, 5%) em doentes pediátricos, em comparação com doentes adultos, foram neutropenia (19,8% vs 4,5%), aumento de peso (18,7% vs 9,6%), fraturas ósseas (11% vs 2,5%) e infeção pulmonar (11% vs 5,5%). Não se observaram acontecimentos de Grau 5 nos 91 doentes da população de segurança pediátrica alargada. Os acontecimentos de Grau 3 ou 4 que ocorreram numa frequência $\geq 5\%$ foram neutropenia (19,8%), aumento de peso (18,7%), fraturas (11%), infeção pulmonar (11%) e anemia (8,8%).

O perfil de segurança em cada um dos grupos etários (bebés e crianças pequenas, crianças e adolescentes) é semelhante ao perfil de segurança global de Rozlytrek em doentes pediátricos.

Idosos

Entre os 853 doentes que receberam entrectinib em ensaios clínicos, 227 (26,6%) doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 53 (6,2%) tinham idade igual ou superior a 75 anos. O perfil global de segurança de entrectinib nos doentes idosos é semelhante ao perfil de segurança observado nos doentes com idade inferior a 65 anos. As reações adversas que ocorreram mais frequentemente nos idosos (incidência aumentada em, pelo menos, 5%), em comparação com doentes com idade inferior a 65 anos, foram tonturas (44,9% vs 33,4%), creatininemia aumentada (35,7% vs 30%), hipotensão (19,8% vs 14,5%) e ataxia (24,2% vs 11,8%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os doentes que sofram sobredosagem devem ser cuidadosamente supervisionados e instituído tratamento de suporte. Não existem antídotos conhecidos para entrectinib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EX14

Mecanismo de ação

Entrectinib é um inibidor dos recetores de tropomiosina das tirosina cinases TRKA, TRKB e TRKC (codificadas pelos genes do recetor da tirosina cinase neurotrófico [*NTRK*], respetivamente *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3*), do proto-oncogene da proteína tirosina cinase ROS (*ROS1*) e da cinase do linfoma anaplástico (ALK), com valores de IC₅₀ de 0,1 a 2 nM. O principal metabolito ativo do entrectinib, M5, demonstrou potência e atividade similar *in vitro* dirigido ao TRK, ROS1 e ALK.

As proteínas de fusão que incluem domínios cinase TRK, ROS1 ou ALK, estimulam o potencial tumorigénico através da hiperativação das vias de sinalização a jusante que conduzem à proliferação celular sem restrições. Entrectinib demonstrou inibição *in vitro* e *in vivo* de linhas celulares de cancro derivadas de múltiplos tipos de tumor, incluindo tumores subcutâneos e intracranianos, com fusão dos genes *NTRK*, *ROS1* e *ALK*.

Tratamentos prévios com outros fármacos que inibem as mesmas cinases podem conferir resistência a entrectinib. As mutações de resistência do domínio da cinase TRK identificadas após a descontinuação de entrectinib incluem *NTRK1* (G595R, G667C) e *NTRK3* (G623R, G623E e G623K). As mutações de resistência do domínio da cinase ROS1 identificadas após a descontinuação de entrectinib incluem G2032R, F2004C e F2004I.

Desconhecem-se as causas moleculares da resistência primária ao entrectinib. Como tal, desconhece-se se a presença de um fator oncogénico concomitante, em adição a uma fusão dos genes *NTRK*, afeta a eficácia da inibição da TRK.

Eficácia e segurança clínicas

Tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*

Eficácia em doentes adultos

A eficácia de Rozlytrek foi avaliada num subgrupo agrupado de doentes adultos com tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos com uma fusão dos genes *NTRK*, incluídos em um de três ensaios clínicos multicêntricos de braço único, abertos (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2) ou no ensaio clínico aberto, multicêntrico e de coortes múltiplas TAPISTRY. Para serem incluídos no subgrupo agrupado, era necessário que os doentes tivessem confirmação de tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*; doença mensurável segundo os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1; pelo menos 12 meses de seguimento após a primeira avaliação tumoral após o início do tratamento, e nenhuma terapêutica prévia com um inibidor TRK (foram excluídos os doentes com mutações condutoras concomitantes conhecidas). Os doentes com tumores primários no SNC foram avaliados separadamente utilizando os Critérios de Avaliação da Resposta em Neuro-Oncologia (RANO). Os doentes receberam Rozlytrek 600 mg por via oral uma vez por dia até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Os objetivos primários de eficácia foram a taxa de resposta objetiva (ORR) e a duração da resposta (DOR), avaliadas por Revisão Central Independente em Ocultação (BICR) de acordo com RECIST v1.1.

A eficácia foi avaliada em 242 doentes adultos com tumores sólidos com uma fusão dos genes *NTRK* incluídos nestes ensaios. As características demográficas e da doença, no início, foram: 47,5% homens, idade mediana de 58 anos (intervalo: 19 anos a 92 anos), 37,2% e 9,9% tinham 65 ou mais anos e 75 ou mais anos, respetivamente, 49,4% Caucasianos, 36,5% Asiáticos, 3,3% Hispânicos ou Latinos e 61,9% sem antecedentes de tabagismo. O *performance status* ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) no início foi 0 (42,1%), 1 (50%) ou 2 (7,9%). A maioria dos doentes (95,5%) apresentava doença metastática [sendo as localizações mais frequentes o pulmão (62,8%), gânglios linfáticos (49,2%), fígado (33,1%), osso (31%) e cérebro (16,5%)], 4,5% dos doentes apresentava doença localmente avançada. 76,9% e 52,5% dos doentes tinham efetuado cirurgia e radioterapia para o cancro, respetivamente. 71,5% dos doentes tinha recebido terapêutica sistémica prévia para o cancro, incluindo quimioterapia (61,6%), e 37,2% dos doentes não tinha feito terapêuticas sistémicas anteriores para a doença metastática. Os cancros mais frequentes foram cancro do pulmão (24,8%), sarcoma (19%), tumores das glândulas salivares (15,7%), cancro da tiroide (13,6%), cancro colorretal (7%) e cancro da mama (7%). A duração mediana do seguimento global foi de 35,1 meses.

Os resultados de eficácia em doentes com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK* encontram-se resumidos na Tabela 6.

Tabela 6: Eficácia global por BICR em adultos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*

| Objetivo de eficácia | Rozlytrek n=242 |
|---|-----------------------------------|
| Objetivos primários (avaliados por BICR; RECIST 1.1) | |
| Taxa de resposta objetiva Número de respostas ORR% (IC 95%*) | 152/242 62,8% (56,4; 68,9) |
| Resposta completa, n (%) | 41 (16,9%) |
| Resposta parcial, n (%) | 111 (45,9%) |
| Duração da resposta** Número (%) de doentes com eventos Mediana, meses (IC 95%) | 86/152 (56,6%) 22 (16,6; 30,4) |

| | |
|--|--------------|
| Resposta com 6 meses de duração % (IC 95%) | 85% (80; 91) |
| Resposta com 9 meses de duração % (IC 95%) | 78% (71; 84) |
| Resposta com 12 meses de duração % (IC 95%) | 69% (62; 77) |
| * Intervalos de confiança (IC) calculados utilizando o método de Clopper-Pearson. | |
| ** Mediana e taxas de doentes livres de acontecimentos baseadas em estimativas de Kaplan-Meier | |

A Tabela 7 abaixo apresenta a taxa de resposta objetiva e a duração de resposta por tipo de tumor em doentes adultos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*.

Tabela 7: Eficácia por tipo de tumor, em adultos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*

| Tipo de tumor | Doentes (n=242) | ORR | | DOR |
|--|-----------------|-----------|--------------|-------------------|
| | | n (%) | IC a 95% | Intervalo (meses) |
| Sarcoma | 46 | 29 (63) | (47,6; 76,8) | 2,8; 68,6* |
| Cancro do pulmão de não pequenas células | 60 | 38 (63,3) | (49,9; 75,4) | 3,1; 71,6 |
| Salivar (MASC) | 38 | 32 (84,2) | (68,8; 94) | 2,8; 73,5* |
| Cancro da mama (secretor) | 12 | 10 (83,3) | (51,6; 97,9) | 5,5; 69,9* |
| Cancro da mama (não secretor) | 2 | NE; PR | NA | 4,2 |
| Cancro da mama (NOS) | 2 | NE; NE | NA | NA |
| Cancro da mama (ductal) | 1 | PD | NA | NA |
| Cancro da tiroide | 33 | 20 (60,6) | (42,1; 77,1) | 5,6; 60,7 |
| Cancro colorretal | 17 | 6 (35,3) | (14,2; 61,7) | 5,6*; 24* |
| Cancros neuroendócrinos | 8 | 5 (62,5) | (24,5; 91,5) | 7,4; 31,1 |
| Cabeça e pescoço | 5 | 3 (60,0) | (14,7; 94,7) | 4,0; 56,5* |
| Cancro pancreático | 6 | 4 (66,7) | (22,3; 95,7) | 5,6*; 12,9 |
| Cancro de primário desconhecido | 3 | 1 (33,3) | (0,8; 90,6) | 9,1 |
| Cancro do ovário | 1 | Não CR/PD | NA | NA |
| Cancro endometrial | 1 | PR | NA | 38,2 |
| Colangiocarcinoma | 1 | PR | NA | 9,3 |
| Cancro gastrointestinal (outro) | 1 | CR | NA | 30,4 |
| Cancro gastrointestinal (não CCR) | 1 | PD | NA | NA |
| Neuroblastoma | 1 | NE | NA | NA |
| Cancro da próstata | 1 | PD | NA | NA |
| Cancro do pénis | 1 | PD | NA | NA |
| Cancro da suprarrenal | 1 | PD | NA | NA |

* Censurado
ORR: Taxa de Resposta Objetiva; DOR: Duração da Resposta; MASC: carcinoma secretor análogo ao da mama; NA: não aplicável devido a número reduzido ou a falta de resposta; NOS: não especificado; CCR: cancro colorretal; CR: resposta completa; PR: resposta parcial; PD: doença progressiva; NE = não estimável.

Devido à raridade de cancros positivos para fusão dos genes *NTRK*, foram estudados doentes com múltiplos tipos de tumor, sendo limitado o número de doentes com alguns tipos de tumor, causando incerteza na ORR estimada por tipo de tumor. A ORR na população total pode não refletir a resposta esperada para um determinado tipo de tumor.

A ORR em 122 doentes com caracterização molecular abrangente antes do tratamento com Rozlytrek foi 59,8% (IC 95%: 50,6; 68,6); destes, a ORR em 97 doentes que apresentavam outras alterações genómicas, adicionalmente à fusão dos genes *NTKR* foi 55,7% (IC 95%: 45,2; 65,8), e a ORR em 25 doentes sem outras alterações genómicas foi 76% (IC 95%: 54,9; 90,6).

Resposta intracraniana

Uma avaliação por BICR resultou num subgrupo de 36 doentes adultos com metástases no SNC ao início do estudo, incluindo 20 doentes com lesões mensuráveis no SNC. Foi reportada resposta intracraniana (IC), avaliada por BIRC de acordo com RECIST v1.1, em 14 desses 20 doentes (7 CR e 7 PR), com uma ORR de 70% (IC 95%: 45,7; 88,1) e DOR mediana de 19,7 meses (IC 95%: 7,4; 26,6). Cinco desses 20 doentes tinham recebido radioterapia intracraniana para o cérebro nos 2 meses anteriores ao início do tratamento com Rozlytrek.

Tumor primário no SNC

Nos três ensaios, 16 doentes adultos com tumores primários no SNC foram tratados com Rozlytrek, com um mínimo de 12 meses de seguimento. Dois dos 16 doentes adultos tiveram uma resposta objetiva avaliada por BICR de acordo com RANO.

Eficácia em doentes pediátricos

A eficácia de Rozlytrek foi avaliada em 44 doentes pediátricos com tumores sólidos com fusão dos genes *NTRK* incluídos no STARTRK-NG ou no TAPISTRY.

Para serem incluídos na análise, era necessário que os doentes tivessem confirmação de tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*; pelo menos 6 meses de seguimento, nenhuma terapêutica prévia com um inibidor TRK, pelo menos uma dose de entrectinib e doença mensurável ou avaliável no início. Os doentes receberam doses de Rozlytrek de 20 mg a 600 mg, uma vez por dia. O objetivo primário de eficácia foi a ORR, avaliada por BICR de acordo com RECIST v1.1 para tumores extracranianos e de acordo com RANO para tumores primários no SNC. Os objetivos secundários de eficácia incluíram a DOR avaliada por BICR e o tempo até à primeira resposta objetiva (CR ou PR).

As características demográficas e da doença, no início, foram: 45,5% do sexo masculino, idade mediana de 4 anos (intervalo: 2 meses a 15 anos), 52,3% Caucasianos, 34,1% Asiáticos e 9,1% Hispânicos ou Latinos, com uma ASC mediana de 0,73 m² (intervalo: 0,2-1,9 m²). No início, 23,8% dos doentes tinham doença metastática, 76,2% dos doentes tinham doença localmente avançada e 43,2% dos doentes não tinham feito terapêuticas sistémicas prévias para o cancro. A maioria dos doentes tinha recebido tratamento prévio para o cancro, incluindo cirurgia (n=24), radioterapia (n=8) e/ou terapêutica sistémica (n=25). Os locais de doença metastática incluíram outros (4 doentes), cérebro (3 doentes) e pulmão (3 doentes). 45,5% dos doentes tinham tumores primários no SNC. A duração mediana do seguimento global foi de 24,2 meses.

Os resultados de eficácia em doentes com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK* encontram-se resumidos na Tabela 8.

Tabela 8: Eficácia global por BICR em doentes pediátricos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*

| Objetivos de eficácia | Rozlytrek n=44 |
|---|-------------------------------|
| Objetivos primários** | |
| Taxa de resposta objetiva Número de respostas ORR% (IC 95%***) | 32/44 72,7% (52,21; 85,04) |
| Resposta completa, n (%) | 20 (45,5%) |
| Resposta parcial, n (%) | 12 (27,3%) |
| Objetivos secundários** | |
| DOR* | |
| Número (%) de doentes com eventos | 6/32 (18,8%) |
| Mediana, meses (IC 95%) | NE (25,4; NE) |
| Resposta com 6 meses de duração % (IC 95%) | 97% (90; 100) |
| Resposta com 9 meses de duração % (IC 95%) | 97% (90; 100) |
| Resposta com 12 meses de duração % (IC 95%) | 84% (70; 99) |
| NE = não estimável. *Mediana e taxas de doentes livres de eventos baseadas em estimativas de Kaplan-Meier **Inclui doentes com doença mensurável ou avaliável. Análise por BICR de acordo com RECIST v1.1 para tumores sólidos (24 doentes) e de acordo com os critérios RANO para tumores primários no SNC (20 doentes). ***Intervalos de confiança (IC) calculados utilizando o método de Clopper-Pearson. | |

A Tabela 9 apresenta a taxa de resposta objetiva e a duração de resposta por tipo de tumor em doentes pediátricos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*.

Tabela 9: Eficácia por tipo de tumor em doentes pediátricos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*

| Tipo de tumor | Doentes (n=44) | ORR | | DOR |
|---|-------------------|-------------------|--------------|----------------------|
| | | n (%) | IC 95% | Intervalo (meses) |
| Tumor primário no SNC | 20 | 10 (50) | (27,2; 72,8) | 5,5, 42,3* |
| Fibrossarcoma infantil | 11 | 10 (90,9) | (58,7; 99,8) | 5,7*, 24* |
| Células fusiformes | 8 | 8 (100,0) | (63,1; 100) | 5,4*, 23* |
| Sarcoma (outro) | 2 | PR; Não CR/Não PD | NA | 3,7* |
| Melanoma | 1 | CR | NA | 42,4* |
| Cancro do rim | 1 | PR | NA | 9,2* |
| Cancro da tiroide | 1 | CR | NA | 11,1* |
| * Censurado ORR: Taxa de Resposta Objetiva; DOR: Duração da Resposta; NA: não aplicável devido a número reduzido ou a falta de resposta; CR: resposta completa; PD: doença progressiva; PR: resposta parcial | | | | |

Devido à raridade de cancros positivos para fusão dos genes *NTRK*, foram estudados doentes com múltiplos tipos de tumor, sendo limitado o número de doentes com alguns tipos de tumor, causando incerteza na ORR estimada por tipo de tumor. A ORR na população total pode não refletir a resposta esperada para um determinado tipo de tumor.

CPNPC ROS1 positivo

A eficácia de Rozlytrek foi avaliada num subgrupo agrupado de doentes com CPNPC metastático *ROS1* positivo que receberam Rozlytrek 600 mg por via oral, uma vez por dia, e foram incluídos em um de três ensaios clínicos multicêntricos abertos, de braço único (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2). Para serem incluídos no subgrupo conjunto, os doentes tinham de ter CPNPC *ROS1* positivo confirmado histologicamente, recidivante ou metastático, *performance status* ECOG ≤ 2 , doença mensurável segundo RECIST v1.1, ≥ 6 meses de seguimento, e nenhuma terapêutica prévia com um inibidor ROS1. Todos os doentes foram avaliados quanto à presença de lesões no SNC no início.

Os objetivos primários de eficácia foram a ORR e a DOR, avaliadas por BICR de acordo com RECIST v1.1. Os objetivos secundários de eficácia incluíram sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência global (OS) e, nos doentes com metástases no SNC no início, IC-ORR e IC-DOR (também avaliados por BICR usando RECIST v1.1).

A eficácia foi avaliada em 161 doentes com CPNPC *ROS1* positivo. As características demográficas e da doença, no início, foram: 35,4% homens, idade mediana de 54 anos (intervalo: 20 anos e 86 anos), 24,2% e 4,3% tinham idade superior a 65 anos e a 75 anos, respetivamente, 44,1% Caucasianos, 45,3% Asiáticos, 4,3% Negros, 2,6% Hispânicos ou Latinos e 62,7% sem antecedentes de tabagismo. O *performance status* ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) no início foi 0 (41%), 1 (49,1%) ou 2 (9,9%). A maioria dos doentes (98,1%) apresentava doença metastática [sendo as localizações mais frequentes os gânglios linfáticos (69,6%), pulmão (50,3%) e cérebro (32,9%)], 1,9% dos doentes apresentava doença localmente avançada e 37,3% dos doentes não tinha feito nenhuma terapêutica sistémica anterior para a doença metastática. A positividade *ROS1* foi determinada por NGS em 83% dos doentes, por FISH em 9% dos doentes e por RT-PCR em 8% dos doentes. A duração mediana do seguimento global após a administração da primeira dose foi de 15,8 meses.

Os resultados de eficácia em doentes com CPNPC *ROS1* positivo estão resumidos na Tabela 10.

Tabela 10: Eficácia global, por BICR, em doentes com CPNPC ROSI positivo

| Objetivo de eficácia | Rozlytrek n= 161 |
|---|---------------------------------|
| Objetivos primários (avaliados por BICR, RECIST 1.1) | |
| Taxa de resposta objetiva Número de respostas ORR% (IC 95%***) | 108/161 67,1% (59,25, 74,27) |
| Resposta completa, n (%) | 14 (8,7%) |
| Resposta parcial, n (%) | 94 (58,4%) |
| Duração da resposta* Número (%) de doentes com eventos Intervalo (meses) | 48/108 (44,4%) 1,8**, 42,3** |
| Resposta com 6 meses de duração % (IC 95%) | 83% (76, 90) |
| Resposta com 9 meses de duração % (IC 95%) | 75% (67, 84) |
| Resposta com 12 meses de duração % (IC 95%) | 63% (53, 73) |
| Objetivos secundários (avaliados por BICR, RECIST 1.1) | |
| PFS* | |
| Número (%) de doentes com eventos | 82/161 (50,9%) |
| PFS a 6 meses (IC 95%) | 77% (70, 84) |
| PFS a 9 meses (IC 95%) | 66% (58, 74) |
| PFS a 12 meses (IC 95%) | 55% (47, 64) |
| Sobrevivência global* | |
| Número (%) de doentes com eventos | 38/161 (23,6%) |
| OS a 6 meses (IC 95%) | 91% (87, 96) |
| OS a 9 meses (IC 95%) | 86% (81, 92) |
| OS a 12 meses (IC 95%) | 81% (74, 87) |
| * Taxas livres de eventos baseadas em estimativas de Kaplan-Meier | |
| ** Censurado | |
| *** Intervalos de confiança (IC) calculados usando o método de Clopper-Pearson. | |

Nos doentes com CPNPC ROSI positivo com eficácia avaliável, com seguimento ≥ 12 meses (n= 94), a ORR foi 73,4% (IC 95%: 63,3, 82), a DOR mediana foi 16,5 meses (IC 95%: 14,6, 28,6) e a PFS mediana foi 16,8 meses (IC 95%: 12, 21,4).

Resposta intracraniana

Uma avaliação por BICR resultou num subgrupo de 46 doentes com CPNPC ROSI positivo com metástases no SNC no início, incluindo 24 doentes com lesões mensuráveis no SNC. Foi reportada resposta intracraniana, avaliada por BICR de acordo com RECIST v1.1, em 19 desses 24 doentes (3 CR e 16 PR), com uma ORR de 79,2% (IC 95%: 57,8, 92,9). A percentagem de doentes (IC 95%) com DOR ≥ 6 meses, ≥ 9 meses e ≥ 12 meses foi 76% (56, 97), 62% (38, 86), e 55% (29, 80), respetivamente (estimativas Kaplan-Meier). Nove desses 24 doentes tinham recebido radioterapia intracraniana para o cérebro nos 2 meses anteriores ao início do tratamento com Rozlytrek.

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos do entrectinib e do seu metabolito ativo principal (M5) foram caracterizados em doentes com tumores sólidos positivos para a fusão dos genes *NTRK*, com CPNPC *ROS1* positivo e em indivíduos saudáveis. A farmacocinética de entrectinib e M5 é linear e não é dependente da dose ou do tempo. O estado estacionário é alcançado no período de uma semana, para entrectinib, e duas semanas para M5, após administração diária de Rozlytrek.

Com base em dados *in vitro*, entrectinib é um substrato fraco da gp-P. Desconhece-se a contribuição exata *in vivo* da gp-P. O M5 é um substrato da gp-P. O entrectinib não é um substrato do BCRP mas o M5 é um substrato do BCRP. O entrectinib e M5 não são substratos do OATP 1B1 ou OATP1B3.

Absorção

Após a administração de uma dose oral única de 600 mg de Rozlytrek a doentes positivos para a fusão dos genes *NTRK* e com CPNPC *ROS1* positivo, com alimentos, o entrectinib foi rapidamente absorvido, alcançando o tempo para a concentração plasmática máxima (T_{max}) após 4 a 6 horas, aproximadamente. Com base na análise da farmacocinética da população, o estado estacionário foi alcançado ao fim de 5 dias, para uma dosagem de 600 mg de entrectinib, uma vez por dia.

Não se observou nenhum efeito clinicamente significativo de alimentos na biodisponibilidade do entrectinib.

Em indivíduos adultos saudáveis, a AUC e a C_{max} de Rozlytrek na formulação de granulado revestido por película foram semelhantes às das cápsulas. As cápsulas de Rozlytrek administradas na forma de suspensão com água ou leite, por via oral ou através de uma sonda gástrica ou nasogástrica, resultam numa AUC e C_{max} semelhantes às das cápsulas engolidas inteiras.

Distribuição

Entrectinib, e o seu metabolito principal M5, têm elevada ligação às proteínas plasmáticas humanas, independentemente das concentrações do fármaco. No plasma humano, entrectinib e M5 apresentaram uma ligação similar às proteínas, com ligação > 99% numa concentração clinicamente relevante.

Após uma única dose oral de entrectinib, a média geométrica do volume de distribuição (V_z/F) foi de 600 L, o que sugere uma distribuição extensa do fármaco. No estado estacionário, entrectinib demonstrou quocientes de concentração cérebro-plasma de 0,4 - 2,2 em múltiplas espécies animais (ratinhos, ratos e cães) com exposições sistémicas clinicamente relevantes.

Biotransformação

Entrectinib é metabolizado predominantemente pelo CYP3A4 (~76%). Contribuições menores de diversos outros CYPs e UGT1A4 tiveram uma estimativa < 25% no total. O metabolito ativo M5 (formado pelo CYP3A4) e o conjugado direto N-glucuronido, M11 (formado pelo UGT1A4) são os dois principais metabolitos identificados em circulação.

Eliminação

O modelo da farmacocinética da população estimou uma acumulação média no estado estacionário após administração de 600 mg de entrectinib, uma vez por dia, de 1,89 (±0,381), e de 2,01 (±0,437) para M5. Após administração de uma dose única de entrectinib marcado com ¹⁴C, 83% da radioatividade foi excretada nas fezes (36% da dose na forma de entrectinib não alterado e 22% na forma de M5), com excreção mínima na urina (3%).

Entrectinib e M5 contribuem para, aproximadamente, 73% da radioatividade na circulação sistémica na C_{max}, e aproximadamente metade da radioatividade total da AUC_{inf}.

A análise da farmacocinética da população estimou uma depuração aparente CL/F de 19,6 L/h e 52.4 L/h, para o entrectinib e o M5, respetivamente. As semividas de eliminação do entrectinib e do M5 foram estimadas em 20 e 40 horas, respetivamente.

Linearidade/Não-linearidade

Entrectinib possui farmacocinética linear no intervalo de dose de 100 mg a 600 mg.

Farmacocinética em populações especiais

População pediátrica

A farmacocinética do entrectinib foi avaliada em 78 doentes pediátricos com idade superior a um mês. Em doentes com > 1 mês e ≤ 6 meses, a dose administrada foi de 250 mg/m²; em doentes com idade $>$ a 6 meses, a dose administrada foi de 300 mg/m² com base em cinco categorias de ASC, com uma dose máxima de 600 mg para crianças com $\geq 1,51$ m² de área de superfície corporal (ASC).

Os dados obtidos a partir de análises farmacocinéticas populacionais demonstram que, em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos, a dose única diária de 300 mg de Rozlytrek para a gama de ASC entre 0,81 m² e 1,10 m², a dose única diária de 400 mg de Rozlytrek para a gama de ASC entre 1,11 m² e 1,50 m² e a dose única diária de 600 mg de Rozlytrek para a gama de ASC $\geq 1,51$ m² resultam numa exposição sistémica semelhante à obtida em adultos tratados com uma dose única diária de 600 mg de Rozlytrek.

Os dados da análise não compartimental em doentes com idades compreendidas entre 1 mês e < 6 anos demonstraram que a exposição sistémica da soma de entrectinib e M5 em doentes pediátricos que receberam 250 mg/m² ou 300 mg/m² de Rozlytrek uma vez por dia foi geralmente inferior à exposição sistémica média de doentes adultos tratados com 600 mg de Rozlytrek uma vez por dia. A dose recomendada para esta faixa etária baseia-se nos dados de eficácia e segurança disponíveis.

Idosos

Não se observaram diferenças na exposição ao entrectinib em doentes com idade superior a 65 anos e adultos mais jovens, com base na análise farmacocinética.

Compromisso renal

Quantidades negligenciáveis de entrectinib e do metabolito ativo M5 são excretados inalterados na urina (~3 % da dose), indicando que a depuração renal tem um papel menor na eliminação do entrectinib. Com base em análises de farmacocinética da população, a farmacocinética do entrectinib não é significativamente afetada no compromisso renal. O impacto do compromisso renal grave na farmacocinética de entrectinib é desconhecido.

Compromisso hepático

A farmacocinética de entrectinib foi estudada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C), em relação a indivíduos com função hepática normal. Após a administração de uma dose oral única de 100 mg de entrectinib, a AUC_{last} combinada de entrectinib e M5 não mostrou alterações relevantes nos grupos com compromisso hepático comparativamente ao grupo com função normal. A razão da média geométrica da AUC_{last} (IC 90%) foi de 1,30 (0,889; 1,89) para os grupos com compromisso hepático ligeiro, 1,24 (0,886; 1,73) para os grupos com compromisso hepático moderado e 1,39 (0,988; 1,95) para os grupos com compromisso hepático grave, em comparação com o grupo com função hepática normal. Para o entrectinib não ligado e M5, a razão da média geométrica da $AUC_{last (fu)}$ (IC 90%) foi de 1,91 (1,21; 3,02) para os grupos com compromisso hepático ligeiro, 1,57 (1,06, 2,31) para os grupos com compromisso hepático moderado e 2,34 (1,57, 3,48) para os grupos com compromisso hepático grave, comparativamente ao grupo com função hepática normal. Embora o efeito do compromisso hepático nos parâmetros farmacocinéticos não ligados tenha geralmente seguido uma direção semelhante aos parâmetros farmacocinéticos totais, devido à elevada ligação não específica no tampão e à elevada variabilidade, os resultados devem ser interpretados com precaução.

Adicionalmente, foi também observado que a variabilidade na exposição sistémica foi elevada e as exposições observadas sobrepuseram-se em todos os grupos em estudo (ver secção 4.2).

Efeitos do peso corporal, raça e género

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de entrectinib baseadas no sexo, raça (asiática, negra e caucasiana) e peso corporal (4 kg a 130 kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogénico de entrectinib.

Genotoxicidade

Entrectinib não foi mutagénico *in vitro* no teste de mutação bacteriana reversa (Ames), mas demonstrou potencial para segregação cromossomal anómala (aneugenicidade) em cultura de linfócitos de sangue periférico humano. Entrectinib não foi clastogénico ou aneugénico no ensaio de micronúcleo *in vivo* em ratos e não induziu danos no ADN num teste do cometa em ratos.

Compromisso da fertilidade

Não foram realizados estudos dedicados de fertilidade em animais para avaliar o efeito de entrectinib. Não se observaram efeitos adversos do entrectinib nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos nos estudos de toxicologia de dose repetida em ratos e cães, com exposições de aproximadamente 2,4 vezes e 0,6 vezes, respetivamente, da AUC da exposição humana na dose recomendada.

Toxicidade reprodutiva

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal em ratos, observou-se toxicidade materna (diminuição do ganho ponderal e do consumo de alimentos) e malformações fetais (incluindo defeitos de encerramento corporal e malformações das vértebras e costelas), para 200 mg/kg/dia de entrectinib, o que representa aproximadamente 2 vezes a exposição humana por AUC na dose recomendada. Observou-se diminuição do peso corporal fetal dose dependente (dose baixa, média e elevada) e diminuição da ossificação do esqueleto (dose média e elevada) para exposições equivalentes a < 2 vezes a exposição humana por AUC na dose recomendada.

Estudos de toxicidade de dose repetida

Em estudos de dose repetida em ratos e cães adultos e em ratos jovens, foram observadas toxicidades relacionadas com entrectinib no sistema nervoso central (convulsões, marcha anormal, tremores) para exposição $\geq 0,2$ vezes a exposição humana em termos de C_{max} , na dose recomendada, na pele (crostas/feridas) e parâmetros de glóbulos vermelhos diminuídos para exposição $\geq 0,1$ vezes a exposição humana, em termos de AUC, na dose recomendada. Em ratos e cães adultos, foram observados efeitos no fígado (ALT aumentada e necrose hepatocelular) para exposição $\geq 0,6$ vezes a exposição humana, em termos de AUC, na dose recomendada. Em cães, observou-se também diarreia para exposição $\geq 0,1$ vezes a exposição humana, em termos de AUC na dose recomendada, e prolongamentos do intervalo QT/QTc para exposição $\geq 0,1$ vezes a exposição humana, em termos de C_{max} na dose recomendada.

Estudo de toxicologia em ratos jovens

Num estudo de toxicologia em ratos jovens, com duração de 13 semanas, foi administrado o fármaco diariamente aos animais, entre o dia 7 e o dia 97 após o nascimento (aproximadamente o equivalente, nos humanos, a recém-nascidos até à idade adulta). Além de efeitos no SNC, observaram-se ptose e efeitos na pele, diminuição nos parâmetros de glóbulos vermelhos e efeitos no crescimento e desenvolvimento durante as fases de toma do fármaco e de descanso, incluindo diminuição do ganho ponderal e atraso na maturação sexual (com ≥ 4 mg/kg/dia, aproximadamente 0,1 vezes a exposição humana por AUC na dose recomendada). Foram observadas deficiências nas avaliações neuro-comportamentais, incluindo a bateria de observações funcionais (diminuição do afastamento dos metatarsos quando o pé atinge o solo, diminuição da força de preensão dos membros anteriores e posteriores que pareceu manifestar-se em idades mais tardias), de aprendizagem e memória (com ≥ 8 mg/kg/dia, aproximadamente 0,2 vezes a exposição humana por AUC na dose recomendada) e diminuição do comprimento do fêmur (com ≥ 16 mg/kg/dia, aproximadamente 0,3 vezes a exposição humana por AUC na dose recomendada).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Ácido tartárico (E334)
Lactose
Hipromelose (E464)
Crospovidona (E1202)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Esterato de magnésio (E470b)

Invólucro da cápsula

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172 – cápsula de 100 mg)
Amarelo-sol FCF (E110 – cápsula de 200 mg)

Tinta de impressão

Goma laca (E904)
Propileno glicol (E1520)
Laca de alumínio índigo carmim (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Após a preparação na forma de uma suspensão oral, utilizar imediatamente. Eliminar a suspensão oral se não for utilizada no prazo de 2 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Após a preparação na forma de uma suspensão oral, não conservar acima de 30°C e utilizar no prazo de 2 horas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Rozlytrek 100 mg cápsulas

Frascos de HDPE contendo 30 cápsulas com tampa inviolável resistente à abertura por crianças e exsicante de sílica gel integrado na tampa

Rozlytrek 200 mg cápsulas

Frascos de HDPE contendo 90 cápsulas com tampa inviolável resistente à abertura por crianças e exsicante de sílica gel integrado na tampa

6.6 Precauções especiais de eliminação e outro manuseamento

Preparação na forma de uma suspensão oral

A(s) cápsula(s) deve(m) ser aberta(s) cuidadosamente e o conteúdo deve ser misturado com água potável ou leite à temperatura ambiente para a preparação de uma suspensão oral (ver Tabela 11). Não toque nos olhos, nariz ou boca durante a preparação da suspensão oral.

Antes da administração da primeira dose, o profissional de saúde deve indicar ao doente ou ao cuidador qual o volume exato de água ou leite a adicionar ao conteúdo da(s) cápsula(s) para preparar a suspensão oral e o volume exato de suspensão oral a retirar para perfazer a dose recomendada, com base na secção 4.2 e na Tabela 11.

Forneça ao doente ou cuidador um dispositivo de medição (por exemplo, uma seringa oral). Deve estar disponível uma seringa (com marca de graduação de 0,5 ml) e um copo (vazio e limpo) com uma capacidade suficiente para o volume total da suspensão. A seringa e o copo não estão incluídos na embalagem.

O copo e a seringa podem ser reutilizados de acordo com as diretrizes do fabricante. O profissional de saúde deve indicar ao doente ou ao cuidador que a seringa e o copo devem ser utilizados exclusivamente para a preparação da suspensão de Rozlytrek e devem ser mantidos fora da vista e do alcance das crianças ou de outras pessoas que não os cuidadores ou os pais.

A suspensão oral deve ser tomada imediatamente. Elimine a suspensão se não for utilizada no prazo de 2 horas.

Tabela 11: Preparação de Rozlytrek cápsulas na forma de uma suspensão oral

| Dose prescrita de Rozlytrek a administrar | Número necessário de cápsulas de 100 mg ou 200 mg | Quantidade de água ou leite a misturar com o conteúdo da(s) cápsula(s) para preparar a suspensão | Quantidade de suspensão a retirar para perfazer a dose prescrita |
|--|--|---|---|
| 20 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 1 ml |
| 30 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 1,5 ml |
| 40 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 2 ml |
| 50 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 2,5 ml |
| 60 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 3 ml |
| 70 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 3,5 ml |
| 80 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 4 ml |
| 90 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 4,5 ml |
| 100 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 5 ml |
| 110 mg | Uma de 200 mg | 10 ml | 5,5 ml |
| 120 mg | Uma de 200 mg | 10 ml | 6 ml |
| 130 mg | Uma de 200 mg | 10 ml | 6,5 ml |
| 140 mg | Uma de 200 mg | 10 ml | 7 ml |
| 150 mg | Uma de 200 mg | 10 ml | 7,5 ml |
| 200 mg | Uma de 200 mg | 10 ml | 10 ml |
| 300 mg | Três de 100 mg | 15 ml | 15 ml |
| 400 mg | Duas de 200 mg | 20 ml | 20 ml |
| 600 mg | Três de 200 mg | 30 ml | 30 ml |

São fornecidas instruções pormenorizadas sobre a preparação e administração das cápsulas na forma de uma suspensão oral nas instruções de utilização fornecidas no final do folheto informativo.

Instruções de utilização da sonda entérica

- Verifique as instruções do fabricante relativamente ao tamanho e às dimensões da sonda entérica.
- Para administração através de uma sonda entérica, retire a suspensão com uma seringa.
- Volumes de dose de 3 ml ou superiores devem ser divididos em, pelo menos, duas alíquotas, e a sonda deve ser lavada após cada administração.
 - Deve ser utilizada uma sonda entérica de tamanho 8 FR ou superior para administrar alíquotas de 3 ml ou superiores.
 - Entre cada alíquota, lave a sonda com um volume de água ou leite igual à alíquota administrada.
 - Os recém-nascidos e as crianças com restrições de líquidos podem necessitar de volumes de lavagem mínimos de 1 ml a 3 ml para administração de Rozlytrek. As alíquotas devem ser ajustadas em conformidade.
- Para um volume de dose de 30 ml, divida o volume em, pelo menos, três alíquotas (10 ml). Entre cada alíquota, lave a sonda com 10 ml de água ou leite.
- A sonda deve ser lavada com água ou leite após a administração de Rozlytrek.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos, incluindo a suspensão remanescente (não administrada), devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. A suspensão remanescente (não administrada) não deve ser eliminada na canalização. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/20/1460/001
EU/1/20/1460/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2020
Data da última renovação: 16 de maio de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

24 de março de 2025

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rozlytrek 50 mg granulado revestido por película em saquetas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 50 mg de entrectinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado revestido por película.

Granulado revestido por película laranja acastanhado ou acinzentado (com cerca de 2 mm de diâmetro) em saquetas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fusão dos genes dos recetores da tirosina cinase neurotróficos (*NTRK*)

Rozlytrek, em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade superior a 1 mês, com tumores sólidos que têm uma fusão dos genes *NTRK*,

- que tenham uma doença localmente avançada, metastática ou para a qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbilidade grave, e
- que não tenham recebido anteriormente um inibidor *NTRK*
- que não disponham de opções de tratamento satisfatórias (ver secções 4.4 e 5.1).

Fusão dos genes *ROS1*

Rozlytrek em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com *ROS1* positivo, não tratados anteriormente com inibidores *ROS1*.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Rozlytrek deve ser iniciado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Seleção dos doentes

*Fusão dos genes *NTRK**

É necessário um teste validado para a seleção de doentes com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*. O estado positivo da fusão dos genes *NTRK* tem de ser estabelecido antes do início da terapêutica com Rozlytrek (ver secção 5.1).

Fusão dos genes ROS1

É necessário um teste validado para a seleção de doentes adultos com CPNPC com *ROS1* positivo. O estado positivo do *ROS1* tem de ser estabelecido antes do início da terapêutica com Rozlytek (ver secção 5.1).

Posologia

Rozlytek está disponível sob a forma de cápsulas ou de granulado revestido por película.

O médico deve prescrever a forma farmacêutica mais adequada, de acordo com a dose necessária e as necessidades do doente.

- Rozlytek granulado revestido por película é recomendado para doentes pediátricos que têm dificuldade ou não conseguem engolir cápsulas, mas conseguem engolir alimentos moles, e quando a dose necessária é 50 mg ou um múltiplo de 50 mg. O granulado revestido por película deve ser polvilhado sobre alimentos moles.
- Os doentes que têm dificuldade ou não conseguem engolir cápsulas ou que necessitem de administração entérica (por exemplo, gástrica ou nasogástrica) podem receber tratamento com cápsulas de Rozlytek administradas na forma de uma suspensão oral. Consultar o RCM de Rozlytek cápsulas para obter informação de prescrição.

Adultos

A dose recomendada para adultos é de 600 mg de entrectinib uma vez por dia.

População pediátrica

População pediátrica com > 6 meses de idade

A dose recomendada de entrectinib para doentes pediátricos com > 6 meses baseia-se na área de superfície corporal (ASC) (ver Tabela 1)

Tabela 1: Posologia recomendada para doentes pediátricos com > 6 meses

| Área de superfície corporal (ASC)* | Dose, uma vez por dia / Número de saquetas (granulado) |
|---|--|
| $\leq 0,42 \text{ m}^2$ | 250 mg/m ² ** |
| 0,43 m ² a 0,50 m ² | 100 mg (2 saquetas) |
| 0,51 m ² a 0,80 m ² | 200 mg (4 saquetas) |
| 0,81 m ² a 1,10 m ² | 300 mg (6 saquetas) |
| 1,11 m ² a 1,50 m ² | 400 mg (8 saquetas) |
| $\geq 1,51 \text{ m}^2$ | 600 mg (12 saquetas) |

* As categorias de ASC e as doses recomendadas na Tabela 1 baseiam-se em exposições muito semelhantes a uma dose-alvo de 300 mg/m²

** Para permitir incrementos de dose de 10 mg, podem ser utilizadas cápsulas preparadas na forma de uma suspensão oral. Consultar o RCM de Rozlytek cápsulas para obter informação de prescrição.

Doentes pediátricos com idade entre > 1 mês e ≤ 6 meses

A dose recomendada para doentes pediátricos com idade entre > 1 mês e ≤ 6 meses é de 250 mg/m² de ASC de entrectinib, uma vez por dia, utilizando cápsulas administradas na forma de uma suspensão oral.

As cápsulas administradas na forma de uma suspensão oral (utilização oral ou entérica) permitem incrementos de dose de 10 mg. A dose diária a administrar deve ser arredondada para o incremento de 10 mg mais próximo. Consultar o RCM de Rozlytek cápsulas para obter informação de prescrição.

Duração do tratamento

É recomendado que os doentes sejam tratados com Rozlytrek até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses em atraso ou omitidas

Se for omitida uma dose planeada de Rozlytrek, os doentes podem tomar essa dose a não ser que faltem menos de 12 horas para a dose seguinte.

Se Rozlytrek for administrado por pessoas que não sejam profissionais de saúde (por exemplo, cuidadores ou pais) e ocorrer vômito/regurgitação parcial ou total imediatamente após a administração de uma dose, os cuidadores devem consultar o profissional de saúde para saber quais os passos seguintes.

Ajustes da dose

No caso de reações adversas específicas (ver Tabela 3), ou com base na avaliação da segurança e tolerabilidade do doente realizada pelo prescritor, a gestão de reações adversas pode requerer a interrupção temporária, a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com Rozlytrek.

Adultos

Para adultos, a dose de Rozlytrek pode ser reduzida até 2 vezes, com base na tolerabilidade (ver Tabela 2). O tratamento com Rozlytrek deve ser permanentemente descontinuado caso os doentes sejam incapazes de tolerar a dose de 200 mg uma vez por dia.

População pediátrica

Para doentes pediátricos com idade superior a 1 mês, a dose de Rozlytrek pode ser reduzida até 2 vezes, com base na tolerabilidade (ver Tabela 2).

Tabela 2: Esquema de redução da dose para doentes adultos e pediátricos

| Dose inicial uma vez por dia | Primeira redução de dose | Segunda redução de dose | Descontinuar permanentemente Rozlytrek em doentes que não tolerem Rozlytrek após duas reduções de dose. |
|-------------------------------------|---|--|---|
| 250 mg/m ² | Reduzir a dose única diária para dois terços da dose inicial* | Reduzir a dose única diária para um terço da dose inicial* | |
| 100 mg | 50 mg ou 100 mg uma vez por dia, de acordo com o calendário** | 50 mg uma vez por dia | |
| 200 mg | 150 mg uma vez por dia | 100 mg uma vez por dia | |
| 300 mg | 200 mg uma vez por dia | 100 mg uma vez por dia | |
| 400 mg | 300 mg uma vez por dia | 200 mg uma vez por dia | |
| 600 mg | 400 mg uma vez por dia | 200 mg uma vez por dia | |

* Para permitir incrementos de dose de 10 mg, podem ser utilizadas cápsulas administradas na forma de uma suspensão oral. Consultar o RCM de Rozlytrek cápsulas para obter informação de prescrição.

** Segunda feira (100 mg), terça feira (50 mg), quarta feira (100 mg), quinta feira (50 mg), sexta feira (100 mg), sábado (50 mg) e domingo (100 mg).

As recomendações de ajuste da dose de Rozlytrek para doentes adultos e pediátricos em caso de reações adversas específicas são disponibilizadas na Tabela 3 (ver secções 4.4 e 4.8).

Tabela 3: Recomendações de ajuste de dose de Rozlytrek para reações adversas em doentes adultos e pediátricos

| Reação adversa | Gravidade* | Ajuste de dose |
|--|---|--|
| Insuficiência cardíaca congestiva | Sintomática com atividade ou esforço médio a moderado, incluindo situações em que haja indicação para intervenção (Grau 2 ou 3) | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 1 ou inferior • Reiniciar com dose reduzida |
| | Grave, com sintomas em descanso, atividade ou esforço mínimo ou em situações em que haja indicação para intervenção (Grau 4) | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 1 ou inferior • Reiniciar com dose reduzida ou descontinuar, conforme clinicamente apropriado |
| Perturbações cognitivas | Alterações intoleráveis, mas moderadas, que interferem com as atividades da vida diária (Grau 2 intolerável) | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 1 ou inferior, ou para valores iniciais • Reiniciar na mesma dose ou em dose reduzida, conforme clinicamente adequado |
| | Alterações graves que limitam as atividades da vida diária (Grau 3) | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 1 ou inferior, ou para valores iniciais • Reiniciar com dose reduzida |
| | Acontecimento com indicação para intervenção urgente (Grau 4) | <ul style="list-style-type: none"> • Para acontecimentos intoleráveis, graves ou prolongados, descontinuar Rozlytrek conforme clinicamente apropriado |
| Hiperuricemia | Sintomática ou Grau 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Iniciar medicação para redução dos níveis de uratos • Suspender Rozlytrek até melhoria dos sinais ou sintomas • Reiniciar Rozlytrek na mesma dose ou em dose reduzida |
| Prolongamento do intervalo QT | QTc 481 a 500 ms | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para valores iniciais • Reiniciar o tratamento na mesma dose |
| | QTc superior a 500 ms | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até o intervalo QTc recuperar para os valores iniciais • Reiniciar na mesma dose se os fatores que provocam prolongamento do QT forem identificados e corrigidos • Reiniciar com dose reduzida se outros fatores que provocam o prolongamento do QT <u>não</u> forem identificados |

| Reação adversa | Gravidade* | Ajuste de dose |
|--|--|--|
| | <i>Torsade de pointes</i> ; taquicardia ventricular polimórfica; sinais/sintomas de arritmia grave | <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente Rozlytrek |
| Aumento das transaminases | Grau 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 1 ou inferior, ou para os valores iniciais • Reiniciar com a mesma dose se a resolução ocorrer em 4 semanas • Descontinuar permanentemente se a reação adversa não resolver em 4 semanas • Reiniciar com uma dose reduzida em caso de acontecimentos de Grau 3 recorrentes que tenham resolução em 4 semanas |
| | Grau 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 1 ou inferior, ou para os valores iniciais • Reiniciar com uma dose reduzida se a resolução ocorrer em 4 semanas • Descontinuar permanentemente se a reação adversa não resolver em 4 semanas • Descontinuar permanentemente em caso de acontecimentos de Grau 4 recorrentes |
| | ALT ou AST superior a 3 vezes o limite superior do normal (LSN), com bilirrubina concomitantemente superior a 2 vezes o LSN (na ausência de colestase ou hemólise) | <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente Rozlytrek |
| Anemia ou neutropenia | Grau 3 ou 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até recuperação para Grau 2 ou inferior, ou para o valor inicial • Reiniciar na mesma dose ou em dose reduzida, como for clinicamente necessário |
| Outras reações adversas clinicamente relevantes | Grau 3 ou 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Rozlytrek até resolução da reação adversa, ou melhoria até recuperação, ou melhoria para Grau 1 ou para os valores iniciais • Reiniciar com a mesma dose ou com dose reduzida se a resolução ocorrer em 4 semanas • Considerar a descontinuação permanente se a reação adversa não resolver em 4 semanas • Descontinuar permanentemente em caso de acontecimentos de Grau 4 recorrentes |
| *Gravidade definida pelos Critérios de Terminologia Comum do <i>National Cancer Institute</i> para Acontecimentos Adversos (NCI CTCAE) versão 4.0. | | |

Inibidores potentes ou moderados do CYP3A

A utilização concomitante de inibidores potentes ou moderados do CYP3A em doentes adultos e pediátricos com idade superior a 1 mês deve ser evitada (ver secção 4.4).

Em adultos, se a coadministração for inevitável, a utilização de inibidores potentes ou moderados do CYP3A com Rozlytrek deve ser limitada a 14 dias e a dose de Rozlytrek deve ser reduzida do seguinte modo:

- 100 mg uma vez por dia para utilização com inibidores potentes do CYP3A (ver secção 4.5)
- 200 mg uma vez por dia para utilização com inibidores moderados do CYP3A.

Após descontinuação dos inibidores potentes ou moderados do CYP3A concomitantes, pode reiniciar-se a dose de Rozlytrek que era tomada antes do início do tratamento com o inibidor potente ou moderado do CYP3A. Pode ser necessário um período de eliminação (*washout*) para inibidores do CYP3A4 com uma semivida longa (ver secção 4.5).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes com idade ≥ 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C) (ver secção 5.2). Os doentes com compromisso hepático grave devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à função hepática e reações adversas (ver Tabela 3).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Entrectinib não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia em doentes pediátricos com idade igual ou inferior a 1 mês não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Rozlytrek destina-se a utilização oral.

Rozlytrek pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2), mas não deve ser tomado com toranja, sumo de toranja ou laranjas de Sevilha (ver secção 4.5).

O granulado revestido por película deve ser polvilhado em uma ou mais colheres de um alimento mole (por exemplo, puré, iogurte, pudim) e ingerido no prazo de 20 minutos após a mistura.

O doente deve beber água depois de tomar o granulado revestido por película para garantir que o medicamento foi completamente engolido.

Os doentes devem ser instruídos a não esmagar ou mastigar o granulado revestido por película para evitar um sabor amargo.

O conteúdo das saquetas de granulado revestido por película não deve ser dividido para preparar uma dose mais baixa.

São fornecidas instruções pormenorizadas sobre a administração do granulado revestido por película nas instruções de utilização fornecidas no final do folheto informativo.

O granulado revestido por película não é adequado para administração entérica devido ao potencial de entupimento da sonda. Consultar o RCM de Rozlytrek cápsulas para administração entérica (por exemplo, através de sonda gástrica ou nasogástrica).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Eficácia em todos os tipos de tumor

O benefício do Rozlytrek foi estabelecido em ensaios com um único braço, abrangendo uma amostra relativamente pequena de doentes cujos tumores exibem fusões dos genes *NTRK*. Os efeitos favoráveis do Rozlytrek foram demonstrados com base na taxa de resposta global e na duração da resposta num número limitado de tipos de tumores. O efeito pode ser quantitativamente diferente, dependendo do tipo de tumor, bem como das alterações genómicas concomitantes (ver secção 5.1). Por estas razões, Rozlytrek deve apenas ser utilizado se não existirem opções de tratamento satisfatórias (isto é, para as quais não tenha sido estabelecido benefício clínico ou quando tais opções de tratamento tiverem sido esgotadas).

Perturbações cognitivas

Nos ensaios clínicos com Rozlytrek foram notificadas perturbações cognitivas, incluindo confusão, alterações do estado mental, problemas de memória e alucinações (ver secção 4.8). Doentes com idade superior a 65 anos apresentaram uma incidência superior destes acontecimentos do que doentes mais jovens. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de alterações cognitivas.

Com base na gravidade das perturbações cognitivas, o tratamento com Rozlytrek deve ser modificado, tal como descrito na Tabela 3 na secção 4.2.

Os doentes devem ser advertidos acerca do potencial para perturbações cognitivas com o tratamento com Rozlytrek. No caso de apresentarem perturbações cognitivas, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até resolução dos sintomas (ver secção 4.7).

Fraturas

Foram notificadas fraturas em 29,7% (27/91) dos doentes pediátricos tratados com Rozlytrek em ensaios clínicos (ver secção 4.8). As fraturas ósseas ocorreram sobretudo em doentes pediátricos com idade inferior a 12 anos e localizavam-se na extremidade inferior (com predomínio no fémur, tibia, pé e fíbula). Tanto em doentes adultos como em pediátricos, ocorreram algumas fraturas em contexto de uma queda ou outro trauma na área afetada.

Catorze doentes pediátricos tiveram mais do que uma ocorrência de fratura. As fraturas resolveram-se na maioria dos doentes pediátricos (ver secção 4.8). Cinco doentes pediátricos interromperam o tratamento com Rozlytrek devido a uma fratura. Seis doentes pediátricos descontinuaram o tratamento devido a fraturas.

Os doentes com sinais ou sintomas de fraturas (por exemplo, dor, marcha anormal, alterações na mobilidade, deformação) devem ser avaliados prontamente.

Hiperuricemia

Foi observada hiperuricemia em doentes tratados com entrectinib. Os níveis séricos de ácido úrico devem ser avaliados antes de iniciar Rozlytrek e periodicamente durante o tratamento. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hiperuricemia. O tratamento com medicamentos redutores de uratos deve ser iniciado conforme indicado clinicamente e o Rozlytrek deve ser suspenso na presença de sinais e sintomas de hiperuricemia. A dose de Rozlytrek deve ser modificada com base na gravidade, tal como descrito na Tabela 3 na secção 4.2.

Insuficiência cardíaca congestiva

Foi notificada a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em 5,4% dos doentes nos ensaios clínicos com Rozlytrek (ver secção 4.8). Estas reações foram observadas em doentes com ou sem antecedentes de doença cardíaca e resolveram-se em 63,0% desses doentes após instituição de abordagem clínica adequada e/ou redução/interrupção da dose de Rozlytrek.

Para doentes com sintomas ou fatores de risco conhecidos de ICC, a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) deve ser avaliada antes do início do tratamento com Rozlytrek. Os doentes em tratamento com Rozlytrek devem ser cuidadosamente monitorizados e os que apresentarem sinais clínicos e sintomas de ICC, incluindo falta de ar ou edema, devem ser avaliados e tratados conforme for clinicamente adequado.

O tratamento com Rozlytrek deve ser modificado com base na gravidade da ICC, tal como descrito na Tabela 3 na secção 4.2.

Prolongamento do intervalo QTc

Observou-se o prolongamento do intervalo QTc em doentes tratados com Rozlytrek em ensaios clínicos (ver secção 4.8).

Deve evitar-se o uso de Rozlytrek em doentes com intervalo QTc superior a 450 ms no início, em doentes com síndrome do QTc longo congénito e em doentes a tomar medicamentos que se saiba prolongarem o intervalo QTc.

Rozlytrek deve ser evitado em doentes com desequilíbrio eletrolítico ou doença cardíaca significativa, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável e bradiarritmias. Se, na opinião do médico, os potenciais benefícios de Rozlytrek num doente com qualquer uma destas doenças forem superiores aos potenciais riscos, deve ser feita uma monitorização adicional e deve ser considerada a consulta com um especialista.

Recomenda-se a avaliação por ECG e de eletrólitos no início e após 1 mês de tratamento com Rozlytrek. Também se recomenda a monitorização periódica por ECGs e dos eletrólitos conforme clinicamente indicado ao longo do tratamento com Rozlytrek.

O tratamento com Rozlytrek deve ser modificado com base na gravidade do prolongamento do QTc, tal como descrito na Tabela 3 na secção 4.2.

Mulheres com potencial para engravidar

Rozlytrek pode causar danos no feto quando administrado a uma mulher grávida. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e até 5 semanas após a última dose de Rozlytrek.

Doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar têm de usar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com Rozlytrek e durante 3 meses após a última dose (ver secções 4.6 e 5.3).

Interações medicamentosas

A coadministração de Rozlytrek com um inibidor potente ou moderado do CYP3A aumenta as concentrações plasmáticas de entrectinib (ver secção 4.5), o que pode aumentar a frequência ou gravidade das reações adversas. A coadministração de Rozlytrek com um inibidor potente ou moderado do CYP3A deve ser evitada. Para doentes adultos, se a coadministração for inevitável, a dose de Rozlytrek deve ser reduzida (ver secção 4.2).

O consumo de toranja, de produtos à base de toranja e de laranjas de Sevilha deve ser evitado durante o tratamento com Rozlytrek.

A coadministração de Rozlytrek com um indutor potente ou moderado do CYP3A ou da gp-P diminui as concentrações plasmáticas de entrectinib (ver secção 4.5), o que pode reduzir a eficácia de Rozlytrek, e deve ser evitada.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 600 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos do entrectinib noutros medicamentos

Efeito do entrectinib em substratos do CYP

Entrectinib é um inibidor fraco do CYP3A4. A coadministração de entrectinib 600 mg uma vez por dia com midazolam oral (um substrato sensível a CYP3A) nos doentes aumentou a AUC de midazolam em 50%, mas reduziu a C_{max} de midazolam em 21%. Aconselha-se precaução quando entrectinib é administrado juntamente com substratos sensíveis a CYP3A4 com margem terapêutica estreita (ex.: cisaprida, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, tacrolímus, alfentanilo e sirolímus), devido ao risco aumentado de reações adversas a medicamentos.

Efeito do entrectinib em substratos da gp-P

Os dados *in vitro* sugerem que entrectinib possui potencial inibitório da glicoproteína-P (gp-P).

A coadministração de uma dose única de 600 mg de entrectinib com digoxina (um substrato sensível à gp-P) aumentou a C_{max} de digoxina em 28% e a AUC em 18%. A depuração renal da digoxina foi similar entre tratamentos apenas com digoxina e com digoxina coadministrada com entrectinib, indicando um efeito mínimo do entrectinib na depuração renal da digoxina.

O efeito de entrectinib na absorção da digoxina não é considerado clinicamente relevante, mas desconhece-se se os efeitos de entrectinib podem ser superiores em substratos da gp-P orais mais sensíveis, tais como o dabigatran etexilato.

Efeito do entrectinib em substratos da BCRP

Nos estudos *in vitro* observou-se inibição da BCRP.

A relevância clínica desta inibição é desconhecida, mas aconselha-se precaução quando substratos orais sensíveis a BCRP (ex.: metotrexato, mitoxantrona, topotecano, lapatinib) são coadministrados com entrectinib, devido ao risco de absorção aumentada.

Efeito do entrectinib em outros substratos transportadores

Os dados *in vitro* indicam que entrectinib possui fraco potencial inibitório para o polipeptídeo transportador de aniões orgânicos (OATP)1B1. A relevância clínica desta inibição é desconhecida, mas aconselha-se precaução quando substratos orais sensíveis a OATP1B1 (ex.: atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, repaglinida, bosentano) são coadministrados com entrectinib, devido ao risco de absorção aumentada.

Efeito do entrectinib em substratos de enzimas reguladas por PXR

Estudos *in vitro* indicam que o entrectinib pode induzir enzimas reguladas por recetor de pregnano X (PXR) (por exemplo, a família do CYP2C e UGT). A coadministração de entrectinib com substratos do CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19 (por exemplo, repaglinida, varfarina, tolbutamida ou omeprazol) pode diminuir a sua exposição.

Contracetivos orais

Atualmente, desconhece-se se entrectinib pode reduzir a efetividade de contracetivos hormonais de ação sistémica. Assim, aconselha-se as mulheres que utilizem contracetivos hormonais de ação sistémica a acrescentar um método de barreira (ver secção 4.6).

Efeitos de outros medicamentos no entrectinib

Com base nos dados *in vitro*, o CYP3A4 é a principal enzima que medeia o metabolismo de entrectinib e a formação do seu principal metabolito ativo M5.

Efeito dos indutores do CYP3A ou da gp-P no entrectinib

A coadministração de múltiplas doses orais de rifampicina, um indutor potente do CYP3A, com uma dose única oral de entrectinib reduziu a AUC_{inf} de entrectinib em 77% e a C_{max} em 56%.

A coadministração de entrectinib com indutores do CYP3A/gp-P (incluindo, mas não se limitando a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, erva de S. João [*Hypericum perforatum*], apalutamida, ritonavir, dexametasona) deve ser evitada.

Se a coadministração de Rozlytrek com dexametasona não puder ser evitada, as recomendações posológicas da dexametasona devem ser determinadas pelo profissional de saúde.

Efeito dos inibidores do CYP3A ou da gp-P no entrectinib

A coadministração de itraconazol, um inibidor potente do CYP3A4, com uma dose oral única de entrectinib aumentou a AUC_{inf} em 600% e a C_{max} em 173%. Com base em modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK), prevê-se uma magnitude do efeito semelhante em crianças a partir dos 2 anos de idade.

A coadministração de inibidores potentes e moderados do CYP3A (incluindo, mas não se limitando a, ritonavir, saquinavir, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, toranja ou laranjas de Sevilha) deve ser evitada. Se a utilização concomitante de inibidores potentes ou moderados do CYP3A4 for inevitável, é necessário o ajuste de dose de entrectinib (ver secção 4.2).

Apesar de não ser expectável um efeito marcado de medicamentos inibidores da gp-P na farmacocinética do entrectinib, deve-se ter precaução quando tratamentos com inibidores potentes ou moderados da gp-P (p. ex., verapamil, nifedipina, felodipina, fluvoxamina, paroxetina) são coadministrados com entrectinib, devido ao risco de aumento da exposição ao entrectinib (ver secção 5.2).

Efeitos de medicamentos que aumentam o pH gástrico no entrectinib

A coadministração de um inibidor da bomba de prótons (IBP), lansoprazol, com uma dose única de 600 mg de entrectinib reduziu a AUC de entrectinib em 25% e a C_{max} em 23%.

Não são necessários ajustes de dose quando entrectinib é coadministrado com IBP ou com outros medicamentos que aumentem o pH gástrico (por exemplo, antagonistas dos recetores H2 ou antiácidos).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez, supervisionado por médico, antes de iniciar o tratamento com Rozlytrek.

As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 5 semanas após a última dose de Rozlytrek.

Atualmente, desconhece-se se entrectinib pode reduzir a efetividade de contraceptivos hormonais de ação sistémica (ver secção 4.5). Assim, aconselha-se as mulheres que utilizem contraceptivos hormonais de ação sistémica a acrescentar um método de barreira.

Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 3 meses após a última dose de Rozlytrek (ver secção 5.3).

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de entrectinib em mulheres grávidas. Com base em estudos em animais e no seu mecanismo de ação, entrectinib pode causar danos no feto quando administrado a uma mulher grávida (ver secções 4.4 e 5.3).

Rozlytrek não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Doentes do sexo feminino em tratamento com Rozlytrek devem ser avisadas sobre os potenciais danos no feto. As doentes do sexo feminino devem ser aconselhadas a contactar o médico no caso de ocorrer uma gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se entrectinib e os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído risco para crianças amamentadas.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Rozlytrek.

Fertilidade

Não se realizaram estudos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de entrectinib (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rozlytrek sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes que apresentem reações adversas cognitivas, síncope, visão turva ou tonturas durante o tratamento com Rozlytrek, devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até os sintomas terminarem (ver secções 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram fadiga, obstipação, diarreia, tonturas, disgeusia, edema, aumento de peso, anemia, creatinina no sangue aumentada, náuseas, disestesia, dor, vômitos, pirexia, artralgia, aspartato aminotransferase aumentada e dispneia, perturbações cognitivas, tosse e alanina aminotransferase aumentada. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 2\%$) foram infeção pulmonar (5,3%), fraturas (4,1%), dispneia (3,6%), insuficiência cognitiva (2,9%), derrame pleural (2,5%) e pirexia (2,5%). Ocorreu descontinuação permanente devido a uma reação adversa em 6,0% dos doentes.

Lista tabelar das reações adversas

A Tabela 4 resume as reações adversas medicamentosas (RAMs) que ocorreram em 762 doentes adultos e 91 doentes pediátricos tratados com Rozlytrek em três ensaios clínicos em adultos (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2), num ensaio clínico em doentes pediátricos (STARTRK-NG) e num ensaio clínico em doentes adultos e pediátricos (TAPISTRY). A duração mediana de exposição foi de 8,6 meses.

A Tabela 5 inclui doentes pediátricos de três estudos clínicos; STARTRK-NG, STARTRK-2 e TAPISTRY. A mediana da duração de exposição foi de 11,1 meses. Os dados pediátricos na descrição das reações adversas selecionadas refletem a exposição a Rozlytrek nesta população pediátrica de segurança alargada (n=91). O perfil de segurança observado na população pediátrica alargada foi consistente com o perfil de segurança pediátrico conhecido da população de segurança integrada na Tabela 4 abaixo.

As reações adversas medicamentosas encontram-se apresentadas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Foram utilizadas as seguintes categorias de frequência: muito frequentes $\geq 1/10$, frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10.000$). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência.

Tabela 4: Reações adversas medicamentosas ocorridas em doentes adultos e pediátricos tratados com Rozlytrek em ensaios clínicos (n=853)

| Classe de sistema de órgãos | Reação adversa | Todos os graus (%) | Categoria de frequência (todos os graus) | Grau ≥ 3 (%) |
|---|---|--------------------|--|-------------------|
| Infeções e infestações | Infeção do trato urinário | 15,7 | Muito frequente | 2,7 |
| | Infeção pulmonar ¹ | 14,4 | Muito frequente | 6,1* |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Anemia | 33,4 | Muito frequente | 9,7 |
| | Neutropenia ² | 15,8 | Muito frequente | 6,1 |
| Doenças do metabolismo e nutrição | Aumento do peso | 34,1 | Muito frequente | 10,6 |
| | Hiperuricemia | 16,4 | Muito frequente | 2,3 |
| | Apetite diminuído | 13,0 | Muito frequente | 0,7 |
| | Desidratação | 6,6 | Frequente | 1,1 |
| | Síndrome de lise tumoral | 0,2 | Pouco frequente | 0,2* |
| Doenças do sistema nervoso | Tonturas ³ | 36,5 | Muito frequente | 1,9 |
| | Disgeusia | 35,8 | Muito frequente | 0,2 |
| | Disestesia ⁴ | 24,9 | Muito frequente | 0,4 |
| | Perturbações cognitivas ⁵ | 23,3 | Muito frequente | 3,6 |
| | Neuropatia sensorial periférica ⁶ | 16,2 | Muito frequente | 1,1 |
| | Cefaleia | 16,1 | Muito frequente | 0,6 |
| | Ataxia ⁷ | 15,1 | Muito frequente | 1,5 |
| | Distúrbios do sono ⁸ | 12,8 | Muito frequente | 0,4 |
| | Perturbações do humor ⁹ | 9,4 | Frequente | 0,6 |
| | Síncope | 5,0 | Frequente | 3,5 |
| Afeções oculares | Visão turva ¹⁰ | 11,7 | Muito frequente | 0,2 |
| Cardiopatias | Insuficiência cardíaca congestiva ¹¹ | 5,4 | Frequente | 2,5* |
| | Prolongamento do QTc no eletrocardiograma | 3,6 | Frequente | 0,9 |
| | Miocardite | 0,2 | Pouco frequente | 0,1 |
| Vasculopatias | Hipotensão ¹² | 15,9 | Muito frequente | 2,3 |
| Doenças respiratórias, | Dispneia | 23,8 | Muito frequente | 4,9* |
| | Tosse | 21,1 | Muito frequente | 0,4 |

| Classe de sistema de órgãos | Reação adversa | Todos os graus (%) | Categoria de frequência (todos os graus) | Grau ≥ 3 (%) |
|---|---------------------------------|--------------------|--|--------------|
| torácicas e do mediastino | Derrame pleural | 6,0 | Frequente | 2,2 |
| Doenças gastrointestinais | Obstipação | 42,3 | Muito frequente | 0,4 |
| | Diarreia | 37,9 | Muito frequente | 2,2 |
| | Náuseas | 30,0 | Muito frequente | 0,6 |
| | Vômitos | 25,1 | Muito frequente | 1,1 |
| | Dor abdominal | 11,6 | Muito frequente | 0,6 |
| | Disfagia | 10,7 | Muito frequente | 0,6 |
| Afeções hepatobiliares | AST aumentada | 21,1 | Muito frequente | 2,9 |
| | ALT aumentada | 20,2 | Muito frequente | 3,2 |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Erupção cutânea ¹³ | 13,4 | Muito frequente | 1,2 |
| | Reação de fotossensibilidade | 1,9 | Frequente | 0 |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Artralgia | 21,0 | Muito frequente | 0,7 |
| | Mialgia | 19,7 | Muito frequente | 0,8 |
| | Fraturas ¹⁴ | 11,3 | Muito frequente | 3,4 |
| | Fraqueza muscular | 10,4 | Muito frequente | 1,3 |
| Doenças renais e urinárias | Creatininemia aumentada | 31,5 | Muito frequente | 1,2 |
| | Retenção urinária ¹⁵ | 10,4 | Muito frequente | 0,6 |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Fadiga ¹⁶ | 43,5 | Muito frequente | 5,0 |
| | Edema ¹⁷ | 34,3 | Muito frequente | 1,8 |
| | Dor ¹⁸ | 25,6 | Muito frequente | 1,5 |
| | Pirexia | 23,8 | Muito frequente | 0,9 |

* Graus 3 a 5, incluindo reações adversas fatais (incluindo 4 reações de pneumonia, 3 reações de dispneia, 1 reação de insuficiência cardíaca e 1 reação de síndrome de lise pulmonar).

¹ Infecção pulmonar (bronquite, infecção das vias respiratórias inferiores, infecção pulmonar, pneumonia, infecção das vias respiratórias, infecção das vias respiratórias superiores)

² Neutropenia (neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída)

³ Tonturas (tonturas, vertigens, tontura postural)

⁴ Disestesia (parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia)

⁵ Perturbações cognitivas (alteração cognitiva, estado confusional, problemas de memória, atenção alterada, amnésia, mudanças do estado mental, alucinação, delirium, desorientação, névoa mental, perturbação de hiperatividade e déficit de atenção, 'alucinações visuais', 'alucinações auditivas', insuficiência mental, perturbação mental)

⁶ Neuropatia sensorial periférica (neuralgia, neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica)

⁷ Ataxia (ataxia, distúrbios do equilíbrio, perturbação da marcha)

⁸ Distúrbios do sono (hipersônia, insônia, perturbações do sono, sonolência)

⁹ Perturbações do humor (ansiedade, labilidade emotiva, perturbação afetiva, agitação, humor depressivo, humor eufórico, humor modificado, oscilações do humor, irritabilidade, depressão, perturbação depressiva persistente, atraso psicomotor)

¹⁰ Visão turva (diplopia, visão turva, insuficiência visual)

¹¹ Insuficiência cardíaca congestiva (insuficiência aguda do ventrículo direito, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência crônica do ventrículo direito, fração de ejeção diminuída, edema pulmonar).

¹² Hipotensão (hipotensão, hipotensão ortostática)

¹³ Erupção cutânea (erupção cutânea, erupção cutânea maculopapulosa, erupção pruriginosa, erupção eritematosa, erupção papulosa)

¹⁴ Fraturas (fratura do acetábulo, fratura do tornozelo, fratura de avulsão, bursite, lesão da cartilagem, fratura da clavícula, fratura por compressão, fratura do colo do fêmur, fratura do fêmur, fratura do perônio, fratura do pé, fratura, fratura do sacro, fratura da mão, fratura da anca, fratura do úmero, fratura do ílio, fratura do maxilar, lesão da articulação, fratura de membro, fratura de membro inferior, fratura da vértebra lombar, fratura osteoporótica, fratura patológica, fratura pélvica, fratura da costela, fratura da coluna vertebral por compressão, fratura da coluna vertebral, espondilolistese, fratura do esterno, fratura de stress, rotura sinovial, fratura da coluna vertebral torácica, fratura da tíbia, fratura do cúbito, fratura do punho)

¹⁵ Retenção urinária (retenção urinária, incontinência urinária, hesitação urinária, perturbação da micção, urgência urinária)

¹⁶ Fadiga (fadiga, astenia)

¹⁷ Edema (edema facial, retenção de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, tumefação periférica)

¹⁸ Dor (lombalgia, dor cervical, dor torácica musculoesquelética, dor musculoesquelética, dor nas extremidades)

Tabela 5: Reações adversas medicamentosas ocorridas em doentes pediátricos tratados com Rozlytrek em ensaios clínicos (n=91)

| Classe de sistema de órgãos | Frequência | Bebês e crianças pequenas¹ (n=21) | Crianças² (n=55) | Adolescentes³ (n=15) | Todos os doentes pediátricos (n=91) |
|---|-------------------|--|---|---|---|
| Infeções e infestações | Muito frequente | Infeção pulmonar (28,6%), Infeção do trato urinário (23,8%) | Infeção do trato urinário (23,6%), Infeção pulmonar (16,4%) | | Infeção do trato urinário (19,8%), Infeção pulmonar (17,6%) |
| | Frequente | | | Infeção pulmonar (6,7%) | |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Muito frequente | Anemia (61,9%), Neutropenia (47,6%) | Anemia (34,5%), Neutropenia (27,3%) | Anemia (33,3%), Neutropenia (33,3%) | Anemia (40,7%), Neutropenia (33,0%) |
| Doenças do metabolismo e nutrição | Muito frequente | Aumento do peso (23,8%), Apetite diminuído (14,3%) | Aumento do peso (38,5%), Apetite diminuído (29,1%), Desidratação (12,7%) | Aumento do peso (53,3%), Apetite diminuído (13,3%), Hiperuricemia (13,3%) | Aumento do peso (38,5%), Apetite diminuído (23,1%) |
| | Frequente | Desidratação (4,8%), Hiperuricemia (4,8%) | Hiperuricemia (3,6%) | | Desidratação (8,8%), Hiperuricemia (5,5%) |
| Doenças do sistema nervoso | Muito frequente | | Cefaleia (32,7%), Perturbações do humor (16,4%), Distúrbios do sono (16,4%), Tonturas (14,5%), Ataxia (10,9%) | Disgeusia (20%), Perturbações do humor (13,3%), Perturbações cognitivas (13,3%), Disestesia (13,3%) | Cefaleia (20,9%), Perturbações do humor (14,3%), Distúrbios do sono (13,2%) |
| | Frequente | Perturbações do humor (9,5%), Distúrbios do sono (9,5%), Perturbações cognitivas (9,5%), Ataxia (4,8%), Neuropatia sensorial periférica (4,8%), Síncope (4,8%) | Perturbações cognitivas (9,1%), Disgeusia (9,1%), Disestesia (5,5%), Síncope (5,5%), Neuropatia sensorial periférica (5,5%) | Cefaleia (6,7%), Distúrbios do sono (6,7%), Neuropatia sensorial periférica (6,7%), Síncope (6,7%) | Perturbações cognitivas (9,9%), Tonturas (8,8%), Disgeusia (8,8%), Ataxia (7,7%), Disestesia (5,5%), Neuropatia sensorial periférica (5,5%), Síncope (5,5%) |
| Afeções oculares | Frequente | | Visão turva (7,3%) | Visão turva (6,7%) | Visão turva (5,5%) |

| Classe de sistema de órgãos | Frequência | Bebês e crianças pequenas¹ (n=21) | Crianças² (n=55) | Adolescentes³ (n=15) | Todos os doentes pediátricos (n=91) |
|--|-------------------|---|---|---|---|
| Cardiopatias | Frequente | Insuficiência cardíaca congestiva (9,5%), Prolongamento do QTc no eletrocardiograma (9,5%) | Insuficiência cardíaca congestiva (5,5%), Prolongamento do QTc no eletrocardiograma (5,5%) | | Insuficiência cardíaca congestiva (5,5%), Prolongamento do QTc no eletrocardiograma (5,5%) |
| Vasculopatias | Frequente | Hipotensão (9,5%) | Hipotensão (7,3%) | Hipotensão (6,7%) | Hipotensão (7,7%) |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Muito frequente | Tosse (42,9%) | Tosse (40%) | Tosse (20%), Dispneia (13,3%) | Tosse (37,4%) |
| | Frequente | Dispneia (4,8%) | Dispneia (9,1%), Derrame pleural (5,5%) | Derrame pleural (6,7%) | Dispneia (8,8%), Derrame pleural (4,4%) |
| Doenças gastrointestinais | Muito frequente | Vômitos (47,6%), Diarreia (42,9%), Obstipação (42,9%) | Vômitos (43,6%), Diarreia (43,6%), Obstipação (36,4%), Náuseas (34,5%), Dor abdominal (25,5%) | Náuseas (40%), Obstipação (33,3%), Vômitos (20%), Diarreia (20%), Dor abdominal (13,3%) | Vômitos (40,7%), Diarreia (39,6%), Obstipação (37,4%), Náuseas (28,6%), Dor abdominal (19,8%) |
| | Frequente | Dor abdominal (9,5%), Náuseas (4,8%) | | | |
| Afeções hepatobiliares | Muito frequente | ALT aumentada (47,6%), AST aumentada (42,9%) | AST aumentada (29,1%), ALT aumentada (25,5%) | AST aumentada (53,3%), ALT aumentada (46,7%) | AST aumentada (36,3%), ALT aumentada (34,1%) |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Muito frequente | Erupção cutânea (38,1%) | Erupção cutânea (21,8%) | | Erupção cutânea (22%) |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Muito frequente | | Fraturas (40%), Artralgia (16,4%) | Fraturas (20%), Fraqueza muscular (13,3%), Mialgia (13,3%) | Fraturas (29,7%), Artralgia (11,0%) |
| | Frequente | Fraturas (9,5%) | Fraqueza muscular (7,3%), Mialgia (7,3%) | Artralgia (6,7%) | Fraqueza muscular (6,6%), Mialgia (6,6%) |
| Doenças renais e urinárias | Muito frequente | Creatininemia aumentada (19%) | Creatininemia aumentada (34,5%), Retenção urinária (18,2%) | Creatininemia aumentada (46,7%) | Creatininemia aumentada (33%), Retenção urinária (14,3%) |

| Classe de sistema de órgãos | Frequência | Bebés e crianças pequenas ¹ (n=21) | Crianças ² (n=55) | Adolescentes ³ (n=15) | Todos os doentes pediátricos (n=91) |
|---|-----------------|---|---|--|---|
| | Frequente | Retenção urinária (9,5%) | | Retenção urinária (6,7%) | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Muito frequente | Pirexia (61,9%) | Pirexia (50,9%), Fadiga (40%), Dor (30,9%), Edema (14,5%) | Dor (33,3%), Pirexia (33,3%), Fadiga (20%) | Fadiga (28,6%), Dor (26,4%), Pirexia (50,5%), Edema (11%) |
| | Frequente | Dor (9,5%), Edema (9,5%), Fadiga (4,8%) | | | |

% refere-se a todos os graus

¹Bebés/crianças pequenas (≥ 28 dias a < 24 meses de idade): As reações de grau ≥ 3 notificadas foram neutropenia, aumento do peso, infecção pulmonar, anemia, AST aumentada, dor abdominal e infecção do trato urinário

²Crianças (≥ 24 meses a < 12 anos de idade): As reações de grau ≥ 3 notificadas foram neutropenia, aumento do peso, fraturas, infecção pulmonar, anemia, ALT aumentada, síncope, AST aumentada, ataxia, dispneia, dor abdominal, insuficiência cardíaca congestiva, fadiga, cefaleia, dor, pirexia, infecção do trato urinário, artralgia, perturbações cognitivas, obstipação, tosse, apetite diminuído, desidratação, hipotensão, fraqueza muscular, edema e vômitos

³Adolescentes (≥ 12 a < 18 anos de idade): As reações de grau ≥ 3 notificadas foram neutropenia, aumento do peso, fratura, infecção pulmonar e cefaleia

Descrição de reações adversas selecionadas

Perturbações cognitivas

Foram notificados vários sintomas cognitivos em ensaios clínicos (ver secção 4.4). Estes incluíram acontecimentos notificados como perturbações cognitivas (6,4%), estado confusional (6,2%), problemas de memória (4,9%), atenção alterada (4,1%), amnésia (2,3%), mudanças do estado mental (0,9%), alucinação (0,8%), delirium (0,8%), desorientação (0,5%), névoa mental (0,4%), perturbação de hiperatividade e défice de atenção (0,2%), alucinações visuais (0,2%), alucinações auditivas (0,1%), insuficiência mental (0,1%) e perturbação mental (0,1%). Foram notificadas perturbações cognitivas de grau 3 em 3,6% dos doentes. Doentes adultos que tinham doença do sistema nervoso central (SNC) no início apresentaram uma frequência mais elevada destas reações adversas (30%), comparativamente com os doentes sem doença do SNC (22,6%). O tempo mediano para o início das perturbações cognitivas foi de 0,95 meses. Na população pediátrica, 2,2% (2/91) dos doentes apresentaram atenção alterada de gravidade de Grau 1 e 2,2% (2/91) dos doentes apresentaram atenção alterada de gravidade de Grau 2.

Fraturas

Ocorreram fraturas em 9,1% (69/762) dos doentes adultos e em 29,7% (27/91) dos doentes pediátricos. Houve, no geral, uma avaliação inadequada do envolvimento de tumor no local da fratura; no entanto, para alguns doentes adultos foram notificadas anomalias radiológicas possivelmente indicadoras de envolvimento de tumor. Nos doentes adultos e pediátricos, a maioria das fraturas foram fraturas da anca ou outras fraturas de extremidade inferior (por exemplo, diáfise do fémur ou tibia) e algumas fraturas ocorreram no contexto de uma queda ou outro trauma.

Nos adultos, o tempo mediano para o aparecimento de fraturas foi de 8,11 meses (intervalo: 0,26 meses a 45,34 meses). Rozlytrek foi interrompido em 26,1% dos adultos que tiveram fraturas. Dezoito doentes adultos interromperam o tratamento com Rozlytrek e 2 doentes adultos descontinuaram Rozlytrek devido a fraturas. A dose de Rozlytrek foi reduzida em 2 doentes adultos devido a fraturas.

Foi notificado um total de 52 acontecimentos de fraturas em 27 doentes pediátricos, com 14 doentes a apresentar mais de uma ocorrência de fratura. Em doentes pediátricos, as fraturas ocorreram maioritariamente em doentes com idade inferior a 12 anos. As fraturas resolveram-se em 85,2% (23/27) dos doentes pediátricos. Nos doentes pediátricos, o tempo mediano para o aparecimento de fraturas foi de 4,3 meses (intervalo: 2,0 meses a 28,65 meses). Doze doentes tiveram fraturas de Grau 2 e 10 doentes tiveram fraturas de Grau 3. Sete das fraturas de Grau 3 foram graves. Rozlytrek foi

interrompido em 18,5% (5/27) dos doentes pediátricos que tiveram fraturas. Seis doentes pediátricos descontinuaram Rozlytrek devido a fraturas. A dose de Rozlytrek foi reduzida num doente pediátrico.

Ataxia

Foi notificada ataxia (incluindo acontecimentos de ataxia, perturbações de equilíbrio e perturbações da marcha) em 15,1% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento de ataxia foi de 0,5 meses (intervalo: 0,03 meses a 65,48 meses) e a duração mediana foi de 0,7 meses (intervalo: 0,03 meses a 11,99 meses). A maioria dos doentes (55,8%) recuperou da ataxia. Reações adversas relacionadas com ataxia foram observadas mais frequentemente em idosos (24,2%) em comparação com doentes com idade inferior a 65 anos (11,8%).

Síncope

Foi notificada síncope em 5,0% dos doentes. Em alguns doentes, foi relatada síncope com hipotensão, desidratação ou prolongamento do QTC concomitantes e, noutros doentes, não foram relatadas patologias concomitantes relacionadas.

Prolongamento do intervalo QTc

De entre os 853 doentes que receberam entrectinib em ensaios clínicos, 47 (7,2%) doentes com, pelo menos, uma avaliação ECG após o início apresentaram prolongamento do intervalo QTcF de > 60 ms após iniciar entrectinib, e 27 (4,1%) dos doentes apresentaram um intervalo QTcF de > 500 ms (ver secção 4.4).

Neuropatia sensorial periférica

Foi notificada neuropatia sensorial periférica em 16,2% dos doentes. O tempo mediano para o aparecimento foi de 0,71 meses (intervalo 0,03 meses a 81,97 meses) e a duração mediana foi de 0,9 meses (intervalo: 0,07 meses a 41 meses). 48,6% dos doentes recuperaram da neuropatia periférica.

Afeções oculares

As afeções oculares notificadas em ensaios clínicos incluíram visão turva (9%), insuficiência visual (1,9%) e diplopia (1,8%). O tempo mediano para o aparecimento de afeções oculares foi de 1,9 meses (intervalo: 0,03 meses a 49,61 meses). A duração mediana da afeção ocular foi de 1,2 meses (intervalo 0,03 meses a 14,98 meses). 54% dos doentes recuperaram das reações adversas de afeções oculares.

População pediátrica

O perfil de segurança global de Rozlytrek na população pediátrica é, de maneira geral, semelhante ao perfil de segurança em adultos.

A segurança de Rozlytrek em doentes pediátricos foi estabelecida com base em dados de 91 doentes pediátricos em 3 ensaios clínicos (STARTRK-NG, STARTRK-2 e TAPISTRY). Destes, 21 doentes tinham entre 28 dias < 2 anos de idade, 55 doentes tinham ≥ 2 a < 12 anos de idade, 15 doentes tinham ≥ 12 a < 18 anos de idade.

As reações adversas e as anomalias laboratoriais de gravidade de Grau 3 ou 4 que ocorreram com mais frequência (incidência aumentada em, pelo menos, 5%) em doentes pediátricos, em comparação com doentes adultos, foram neutropenia (19,8% vs 4,5%), aumento de peso (18,7% vs 9,6%), fraturas ósseas (11% vs 2,5%) e infeção pulmonar (11% vs 5,5%). Não se observaram acontecimentos de Grau 5 nos 91 doentes da população de segurança pediátrica alargada. Os acontecimentos de Grau 3 ou 4 que ocorreram numa frequência $\geq 5\%$ foram neutropenia (19,8%), aumento de peso (18,7%), fraturas (11%), infeção pulmonar (11%) e anemia (8,8%).

O perfil de segurança em cada um dos grupos etários (bebés e crianças pequenas, crianças e adolescentes) é semelhante ao perfil de segurança global de Rozlytrek em doentes pediátricos.

Idosos

Entre os 853 doentes que receberam entrectinib em ensaios clínicos, 227 (26,6%) doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 53 (6,2%) tinham idade igual ou superior a 75 anos. O perfil global de segurança de entrectinib nos doentes idosos é semelhante ao perfil de segurança observado nos doentes com idade inferior a 65 anos. As reações adversas que ocorreram mais frequentemente nos idosos (incidência aumentada em, pelo menos, 5%), em comparação com doentes com idade inferior a 65 anos, foram tonturas (44,9% vs 33,4%), creatininemia aumentada (35,7% vs 30%), hipotensão (19,8% vs 14,5%) e ataxia (24,2% vs 11,8%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Os doentes que sofram sobredosagem devem ser cuidadosamente supervisionados e instituído tratamento de suporte. Não existem antídotos conhecidos para entrectinib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EX14

Mecanismo de ação

Entrectinib é um inibidor dos recetores de tropomiosina das tirosina cinases TRKA, TRKB e TRKC (codificadas pelos genes do recetor da tirosina cinase neurotrófico [*NTRK*], respetivamente *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3*), do proto-oncogene da proteína tirosina cinase ROS (*ROS1*) e da cinase do linfoma anaplásico (ALK), com valores de IC₅₀ de 0,1 a 2 nM. O principal metabolito ativo do entrectinib, M5, demonstrou potência e atividade similar *in vitro* dirigido ao TRK, ROS1 e ALK.

As proteínas de fusão que incluem domínios cinase TRK, ROS1 ou ALK, estimulam o potencial tumorigénico através da hiperativação das vias de sinalização a jusante que conduzem à proliferação celular sem restrições. Entrectinib demonstrou inibição *in vitro* e *in vivo* de linhas celulares de cancro derivadas de múltiplos tipos de tumor, incluindo tumores subcutâneos e intracranianos, com fusão dos genes *NTRK*, *ROS1* e *ALK*.

Tratamentos prévios com outros fármacos que inibem as mesmas cinases podem conferir resistência a entrectinib. As mutações de resistência do domínio da cinase TRK identificadas após a descontinuação de entrectinib incluem *NTRK1* (G595R, G667C) e *NTRK3* (G623R, G623E e G623K). As mutações de resistência do domínio da cinase ROS1 identificadas após a descontinuação de entrectinib incluem G2032R, F2004C e F2004I.

Desconhecem-se as causas moleculares da resistência primária ao entrectinib. Como tal, desconhece-se se a presença de um fator oncogénico concomitante, em adição a uma fusão dos genes *NTRK*, afeta a eficácia da inibição da TRK.

Eficácia e segurança clínicas

Tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*

Eficácia em doentes adultos

A eficácia de Rozlytrek foi avaliada num subgrupo agrupado de doentes adultos com tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos com uma fusão dos genes *NTRK*, incluídos em um de três ensaios clínicos multicêntricos de braço único, abertos (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2) ou no ensaio clínico aberto, multicêntrico e de coortes múltiplas TAPISTRY. Para serem incluídos no subgrupo agrupado, era necessário que os doentes tivessem confirmação de tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*; doença mensurável segundo os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1; pelo menos 12 meses de seguimento após a primeira avaliação tumoral após o início do tratamento, e nenhuma terapêutica prévia com um inibidor TRK (foram excluídos os doentes com mutações condutoras concomitantes conhecidas). Os doentes com tumores primários no SNC foram avaliados separadamente utilizando os Critérios de Avaliação da Resposta em Neuro-Oncologia (RANO). Os doentes receberam Rozlytrek 600 mg por via oral uma vez por dia até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Os objetivos primários de eficácia foram a taxa de resposta objetiva (ORR) e a duração da resposta (DOR), avaliadas por Revisão Central Independente em Ocultação (BICR) de acordo com RECIST v1.1.

A eficácia foi avaliada em 242 doentes adultos com tumores sólidos com uma fusão dos genes *NTRK* incluídos nestes ensaios. As características demográficas e da doença, no início, foram: 47,5% homens, idade mediana de 58 anos (intervalo: 19 anos a 92 anos), 37,2% e 9,9% tinham 65 ou mais anos e 75 ou mais anos, respetivamente, 49,4% Caucasianos, 36,5% Asiáticos, 3,3% Hispânicos ou Latinos e 61,9% sem antecedentes de tabagismo. O *performance status* ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) no início foi 0 (42,1%), 1 (50%) ou 2 (7,9%). A maioria dos doentes (95,5%) apresentava doença metastática [sendo as localizações mais frequentes o pulmão (62,8%), gânglios linfáticos (49,2%), fígado (33,1%), osso (31%) e cérebro (16,5%)], 4,5% dos doentes apresentava doença localmente avançada. 76,9% e 52,5% dos doentes tinham efetuado cirurgia e radioterapia para o cancro, respetivamente. 71,5% dos doentes tinha recebido terapêutica sistémica prévia para o cancro, incluindo quimioterapia (61,6%), e 37,2% dos doentes não tinha feito terapêuticas sistémicas anteriores para a doença metastática. Os cancros mais frequentes foram cancro do pulmão (24,8%), sarcoma (19%), tumores das glândulas salivares (15,7%), cancro da tiroide (13,6%), cancro colorretal (7%) e cancro da mama (7%). A duração mediana do seguimento global foi de 35,1 meses.

Os resultados de eficácia em doentes com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK* encontram-se resumidos na Tabela 6.

Tabela 6: Eficácia global por BICR em adultos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*

| Objetivo de eficácia | Rozlytrek n=242 |
|---|--------------------|
| Objetivos primários (avaliados por BICR; RECIST 1.1) | |
| Taxa de resposta objetiva | |
| Número de respostas | 152/242 |
| ORR% (IC 95%*) | 62,8% (56,4; 68,9) |
| Resposta completa, n (%) | 41 (16,9%) |
| Resposta parcial, n (%) | 111 (45,9%) |
| Duração da resposta** | |
| Número (%) de doentes com eventos | 86/152 (56,6%) |
| Mediana, meses (IC 95%) | 22 (16,6; 30,4) |
| Resposta com 6 meses de duração % (IC 95%) | 85% (80; 91) |
| Resposta com 9 meses de duração % (IC 95%) | 78% (71; 84) |
| Resposta com 12 meses de duração % (IC 95%) | 69% (62; 77) |

* Intervalos de confiança (IC) calculados utilizando o método de Clopper-Pearson.

A Tabela 7 abaixo apresenta a taxa de resposta objetiva e a duração de resposta por tipo de tumor em doentes adultos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*.

Tabela 7: Eficácia por tipo de tumor, em adultos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*

| Tipo de tumor | Doentes (n=242) | ORR | | DOR |
|--|--------------------|--------------|-----------------|----------------------|
| | | n (%) | IC a 95% | Intervalo (meses) |
| Sarcoma | 46 | 29 (63) | (47,6; 76,8) | 2,8; 68,6* |
| Cancro do pulmão de não pequenas células | 60 | 38 (63,3) | (49,9; 75,4) | 3,1; 71,6 |
| Salivar (MASC) | 38 | 32 (84,2) | (68,8; 94) | 2,8; 73,5* |
| Cancro da mama (secretor) | 12 | 10 (83,3) | (51,6; 97,9) | 5,5; 69,9* |
| Cancro da mama (não secretor) | 2 | NE; PR | NA | 4,2 |
| Cancro da mama (NOS) | 2 | NE; NE | NA | NA |
| Cancro da mama (ductal) | 1 | PD | NA | NA |
| Cancro da tiroide | 33 | 20 (60,6) | (42,1; 77,1) | 5,6; 60,7 |
| Cancro colorretal | 17 | 6 (35,3) | (14,2; 61,7) | 5,6*; 24* |
| Cancros neuroendócrinos | 8 | 5 (62,5) | (24,5; 91,5) | 7,4; 31,1 |
| Cabeça e pescoço | 5 | 3 (60,0) | (14,7; 94,7) | 4,0; 56,5* |
| Cancro pancreático | 6 | 4 (66,7) | (22,3; 95,7) | 5,6*; 12,9 |
| Cancro de primário desconhecido | 3 | 1 (33,3) | (0,8; 90,6) | 9,1 |
| Cancro do ovário | 1 | Não CR/PD | NA | NA |
| Cancro endometrial | 1 | PR | NA | 38,2 |
| Colangiocarcinoma | 1 | PR | NA | 9,3 |
| Cancro gastrointestinal (outro) | 1 | CR | NA | 30,4 |
| Cancro gastrointestinal (não CCR) | 1 | PD | NA | NA |
| Neuroblastoma | 1 | NE | NA | NA |
| Cancro da próstata | 1 | PD | NA | NA |
| Cancro do pênis | 1 | PD | NA | NA |
| Cancro da suprarrenal | 1 | PD | NA | NA |

* Censurado
 ORR: Taxa de Resposta Objetiva; DOR: Duração da Resposta; MASC: carcinoma secretor análogo ao da mama; NA: não aplicável devido a número reduzido ou a falta de resposta; NOS: não especificado; CCR: cancro colorretal; CR: resposta completa; PR: resposta parcial; PD: doença progressiva; NE = não estimável.

Devido à raridade de cancros positivos para fusão dos genes *NTRK*, foram estudados doentes com múltiplos tipos de tumor, sendo limitado o número de doentes com alguns tipos de tumor, causando incerteza na ORR estimada por tipo de tumor. A ORR na população total pode não refletir a resposta esperada para um determinado tipo de tumor.

A ORR em 122 doentes com caracterização molecular abrangente antes do tratamento com Rozlytrek foi 59,8% (IC 95%: 50,6; 68,6); destes, a ORR em 97 doentes que apresentavam outras alterações genómicas, adicionalmente à fusão dos genes *NTRK* foi 55,7% (IC 95%: 45,2; 65,8), e a ORR em 25 doentes sem outras alterações genómicas foi 76% (IC 95%: 54,9; 90,6).

Resposta intracraniana

Uma avaliação por BICR resultou num subgrupo de 36 doentes adultos com metástases no SNC ao início do estudo, incluindo 20 doentes com lesões mensuráveis no SNC. Foi reportada resposta intracraniana (IC), avaliada por BIRC de acordo com RECIST v1.1, em 14 desses 20 doentes (7 CR e 7 PR), com uma ORR de 70% (IC 95%: 45,7; 88,1) e DOR mediana de 19,7 meses (IC 95%: 7,4; 26,6). Cinco desses 20 doentes tinham recebido radioterapia intracraniana para o cérebro nos 2 meses anteriores ao início do tratamento com Rozlytrek.

Tumor primário no SNC

Nos três ensaios, 16 doentes adultos com tumores primários no SNC foram tratados com Rozlytrek, com um mínimo de 12 meses de seguimento. Dois dos 16 doentes adultos tiveram uma resposta objetiva avaliada por BICR de acordo com RANO.

Eficácia em doentes pediátricos

A eficácia de Rozlytrek foi avaliada em 44 doentes pediátricos com tumores sólidos com fusão dos genes *NTRK* incluídos no STARTRK-NG ou no TAPISTRY.

Para serem incluídos na análise, era necessário que os doentes tivessem confirmação de tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*; pelo menos 6 meses de seguimento, nenhuma terapêutica prévia com um inibidor TRK, pelo menos uma dose de entrectinib e doença mensurável ou avaliável no início. Os doentes receberam doses de Rozlytrek de 20 mg a 600 mg, uma vez por dia. O objetivo primário de eficácia foi a ORR, avaliada por BICR de acordo com RECIST v1.1 para tumores extracranianos e de acordo com RANO para tumores primários no SNC. Os objetivos secundários de eficácia incluíram a DOR avaliada por BICR e o tempo até à primeira resposta objetiva (CR ou PR).

As características demográficas e da doença, no início, foram: 45,5% do sexo masculino, idade mediana de 4 anos (intervalo: 2 meses a 15 anos), 52,3% Caucásianos, 34,1% Asiáticos e 9,1% Hispânicos ou Latinos, com uma ASC mediana de 0,73 m² (intervalo: 0,2-1,9 m²). No início, 23,8% dos doentes tinham doença metastática, 76,2% dos doentes tinham doença localmente avançada e 43,2% dos doentes não tinham feito terapêuticas sistémicas prévias para o cancro. A maioria dos doentes tinha recebido tratamento prévio para o cancro, incluindo cirurgia (n=24), radioterapia (n=8) e/ou terapêutica sistémica (n=25). Os locais de doença metastática incluíram outros (4 doentes), cérebro (3 doentes) e pulmão (3 doentes). 45,5% dos doentes tinham tumores primários no SNC. A duração mediana do seguimento global foi de 24,2 meses.

Os resultados de eficácia em doentes com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK* encontram-se resumidos na Tabela 8.

Tabela 8: Eficácia global por BICR em doentes pediátricos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*

| Objetivos de eficácia | Rozlytrek n=44 |
|--|--|
| Objetivos primários** | |
| Taxa de resposta objetiva Número de respostas ORR% (IC 95%***) | 32/44 72,7% (52,21; 85,04) |
| Resposta completa, n (%) | 20 (45,5%) |
| Resposta parcial, n (%) | 12 (27,3%) |
| Objetivos secundários** | |
| DOR* Número (%) de doentes com eventos Mediana, meses (IC 95%) Resposta com 6 meses de duração % (IC 95%) | 6/32 (18,8%) NE (25,4; NE) 97% (90; 100) |

| | |
|---|---------------|
| Resposta com 9 meses de duração % (IC 95%) | 97% (90; 100) |
| Resposta com 12 meses de duração % (IC 95%) | 84% (70; 99) |
| NE = não estimável. | |
| *Mediana e taxas de doentes livres de eventos baseadas em estimativas de Kaplan-Meier | |
| **Inclui doentes com doença mensurável ou avaliável. Análise por BICR de acordo com RECIST v1.1 para tumores sólidos (24 doentes) e de acordo com os critérios RANO para tumores primários no SNC (20 doentes). | |
| ***Intervalos de confiança (IC) calculados utilizando o método de Clopper-Pearson. | |

A Tabela 9 apresenta a taxa de resposta objetiva e a duração de resposta por tipo de tumor em doentes pediátricos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*.

Tabela 9: Eficácia por tipo de tumor em doentes pediátricos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*

| Tipo de tumor | Doentes (n=44) | ORR | | DOR |
|------------------------|----------------|-------------------|--------------|-------------------|
| | | n (%) | IC 95% | Intervalo (meses) |
| Tumor primário no SNC | 20 | 10 (50) | (27,2; 72,8) | 5,5, 42,3* |
| Fibrossarcoma infantil | 11 | 10 (90,9) | (58,7; 99,8) | 5,7*, 24* |
| Células fusiformes | 8 | 8 (100,0) | (63,1; 100) | 5,4*, 23* |
| Sarcoma (outro) | 2 | PR; Não CR/Não PD | NA | 3,7* |
| Melanoma | 1 | CR | NA | 42,4* |
| Cancro do rim | 1 | PR | NA | 9,2* |
| Cancro da tiroide | 1 | CR | NA | 11,1* |

* Censurado
 ORR: Taxa de Resposta Objetiva; DOR: Duração da Resposta; NA: não aplicável devido a número reduzido ou a falta de resposta; CR: resposta completa; PD: doença progressiva; PR: resposta parcial

Devido à raridade de cancros positivos para fusão dos genes *NTRK*, foram estudados doentes com múltiplos tipos de tumor, sendo limitado o número de doentes com alguns tipos de tumor, causando incerteza na ORR estimada por tipo de tumor. A ORR na população total pode não refletir a resposta esperada para um determinado tipo de tumor.

CPNPC *ROS1* positivo

A eficácia de Rozlytrek foi avaliada num subgrupo agrupado de doentes com CPNPC metastático *ROS1* positivo que receberam Rozlytrek 600 mg por via oral, uma vez por dia, e foram incluídos em um de três ensaios clínicos multicêntricos abertos, de braço único (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2). Para serem incluídos no subgrupo conjunto, os doentes tinham de ter CPNPC *ROS1* positivo confirmado histologicamente, recidivante ou metastático, *performance status* ECOG ≤ 2 , doença mensurável segundo RECIST v1.1, ≥ 6 meses de seguimento, e nenhuma terapêutica prévia com um inibidor *ROS1*. Todos os doentes foram avaliados quanto à presença de lesões no SNC no início.

Os objetivos primários de eficácia foram a ORR e a DOR, avaliadas por BICR de acordo com RECIST v1.1. Os objetivos secundários de eficácia incluíram sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência global (OS) e, nos doentes com metástases no SNC no início, IC-ORR e IC-DOR (também avaliados por BICR usando RECIST v1.1).

A eficácia foi avaliada em 161 doentes com CPNPC *ROS1* positivo. As características demográficas e da doença, no início, foram: 35,4% homens, idade mediana de 54 anos (intervalo: 20 anos e 86 anos), 24,2% e 4,3% tinham idade superior a 65 anos e a 75 anos, respetivamente, 44,1% Caucasionos, 45,3% Asiáticos, 4,3% Negros, 2,6% Hispânicos ou Latinos e 62,7% sem antecedentes de tabagismo. O *performance status* ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) no início foi 0 (41%), 1 (49,1%) ou

2 (9,9%). A maioria dos doentes (98,1%) apresentava doença metastática [sendo as localizações mais frequentes os gânglios linfáticos (69,6%), pulmão (50,3%) e cérebro (32,9%)], 1,9% dos doentes apresentava doença localmente avançada e 37,3% dos doentes não tinha feito nenhuma terapêutica sistêmica anterior para a doença metastática. A positividade *ROSI* foi determinada por NGS em 83% dos doentes, por FISH em 9% dos doentes e por RT-PCR em 8% dos doentes. A duração mediana do seguimento global após a administração da primeira dose foi de 15,8 meses.

Os resultados de eficácia em doentes com CPNPC *ROSI* positivo estão resumidos na Tabela 10.

Tabela 10: Eficácia global, por BICR, em doentes com CPNPC *ROSI* positivo

| Objetivo de eficácia | Rozlytrek n= 161 |
|---|---------------------------------|
| Objetivos primários (avaliados por BICR, RECIST 1.1) | |
| Taxa de resposta objetiva Número de respostas ORR% (IC 95%***) | 108/161 67,1% (59,25, 74,27) |
| Resposta completa, n (%) | 14 (8,7%) |
| Resposta parcial, n (%) | 94 (58,4%) |
| Duração da resposta* | |
| Número (%) de doentes com eventos | 48/108 (44,4%) |
| Intervalo (meses) | 1,8**, 42,3** |
| Resposta com 6 meses de duração % (IC 95%) | 83% (76, 90) |
| Resposta com 9 meses de duração % (IC 95%) | 75% (67, 84) |
| Resposta com 12 meses de duração % (IC 95%) | 63% (53, 73) |
| Objetivos secundários (avaliados por BICR, RECIST 1.1) | |
| PFS* | |
| Número (%) de doentes com eventos | 82/161 (50,9%) |
| PFS a 6 meses (IC 95%) | 77% (70, 84) |
| PFS a 9 meses (IC 95%) | 66% (58, 74) |
| PFS a 12 meses (IC 95%) | 55% (47, 64) |
| Sobrevivência global* | |
| Número (%) de doentes com eventos | 38/161 (23,6%) |
| OS a 6 meses (IC 95%) | 91% (87, 96) |
| OS a 9 meses (IC 95%) | 86% (81, 92) |
| OS a 12 meses (IC 95%) | 81% (74, 87) |
| * Taxas livres de eventos baseadas em estimativas de Kaplan-Meier | |
| ** Censurado | |
| *** Intervalos de confiança (IC) calculados usando o método de Clopper-Pearson. | |

Nos doentes com CPNPC *ROSI* positivo com eficácia avaliável, com seguimento ≥ 12 meses (n= 94), a ORR foi 73,4% (IC 95%: 63,3, 82), a DOR mediana foi 16,5 meses (IC 95%: 14,6, 28,6) e a PFS mediana foi 16,8 meses (IC 95%: 12, 21,4).

Resposta intracraniana

Uma avaliação por BICR resultou num subgrupo de 46 doentes com CPNPC *ROSI* positivo com metástases no SNC no início, incluindo 24 doentes com lesões mensuráveis no SNC. Foi reportada resposta intracraniana, avaliada por BICR de acordo com RECIST v1.1, em 19 desses 24 doentes (3 CR e 16 PR), com uma ORR de 79,2% (IC 95%: 57,8, 92,9). A percentagem de doentes (IC 95%) com DOR ≥ 6 meses, ≥ 9 meses e ≥ 12 meses foi 76% (56, 97), 62% (38, 86), e 55% (29, 80), respetivamente (estimativas Kaplan-Meier). Nove desses 24 doentes tinham recebido radioterapia intracraniana para o cérebro nos 2 meses anteriores ao início do tratamento com Rozlytrek.

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos do entrectinib e do seu metabolito ativo principal (M5) foram caracterizados em doentes com tumores sólidos positivos para a fusão dos genes *NTRK*, com CPNPC *ROS1* positivo e em indivíduos saudáveis. A farmacocinética de entrectinib e M5 é linear e não é dependente da dose ou do tempo. O estado estacionário é alcançado no período de uma semana, para entrectinib, e duas semanas para M5, após administração diária de Rozlytrek.

Com base em dados *in vitro*, entrectinib é um substrato fraco da gp-P. Desconhece-se a contribuição exata *in vivo* da gp-P. O M5 é um substrato da gp-P. O entrectinib não é um substrato do BCRP mas o M5 é um substrato do BCRP. O entrectinib e M5 não são substratos do OATP 1B1 ou OATP1B3.

Absorção

Após a administração de uma dose oral única de 600 mg de Rozlytrek a doentes positivos para a fusão dos genes *NTRK* e com CPNPC *ROS1* positivo, com alimentos, o entrectinib foi rapidamente absorvido, alcançando o tempo para a concentração plasmática máxima (T_{max}) após 4 a 6 horas, aproximadamente. Com base na análise da farmacocinética da população, o estado estacionário foi alcançado ao fim de 5 dias, para uma dosagem de 600 mg de entrectinib, uma vez por dia.

Não se observou nenhum efeito clinicamente significativo de alimentos na biodisponibilidade do entrectinib.

Em indivíduos adultos saudáveis, a AUC e a C_{max} de Rozlytrek na formulação de granulado revestido por película foram semelhantes às das cápsulas. As cápsulas de Rozlytrek administradas na forma de suspensão com água ou leite, por via oral ou através de uma sonda gástrica ou nasogástrica, resultam numa AUC e C_{max} semelhantes às das cápsulas engolidas inteiras.

Distribuição

Entrectinib, e o seu metabolito principal M5, têm elevada ligação às proteínas plasmáticas humanas, independentemente das concentrações do fármaco. No plasma humano, entrectinib e M5 apresentaram uma ligação similar às proteínas, com ligação > 99% numa concentração clinicamente relevante.

Após uma única dose oral de entrectinib, a média geométrica do volume de distribuição (V_z/F) foi de 600 L, o que sugere uma distribuição extensa do fármaco. No estado estacionário, entrectinib demonstrou quocientes de concentração cérebro-plasma de 0,4 - 2,2 em múltiplas espécies animais (ratinhos, ratos e cães) com exposições sistémicas clinicamente relevantes.

Biotransformação

Entrectinib é metabolizado predominantemente pelo CYP3A4 (~76%). Contribuições menores de diversos outros CYPs e UGT1A4 tiveram uma estimativa < 25% no total. O metabolito ativo M5 (formado pelo CYP3A4) e o conjugado direto N-glucuronido, M11 (formado pelo UGT1A4) são os dois principais metabolitos identificados em circulação.

Eliminação

O modelo da farmacocinética da população estimou uma acumulação média no estado estacionário após administração de 600 mg de entrectinib, uma vez por dia, de 1,89 ($\pm 0,381$), e de 2,01 ($\pm 0,437$) para M5. Após administração de uma dose única de entrectinib marcado com ^{14}C , 83% da radioatividade foi excretada nas fezes (36% da dose na forma de entrectinib não alterado e 22% na forma de M5), com excreção mínima na urina (3%).

Entrectinib e M5 contribuem para, aproximadamente, 73% da radioatividade na circulação sistémica na C_{max} , e aproximadamente metade da radioatividade total da AUC_{inf} .

A análise da farmacocinética da população estimou uma depuração aparente CL/F de 19,6 L/h e 52.4 L/h, para o entrectinib e o M5, respetivamente. As semividas de eliminação do entrectinib e do M5 foram estimadas em 20 e 40 horas, respetivamente.

Linearidade/Não-linearidade

Entrectinib possui farmacocinética linear no intervalo de dose de 100 mg a 600 mg.

Farmacocinética em populações especiais

População pediátrica

A farmacocinética do entrectinib foi avaliada em 78 doentes pediátricos com idade superior a um mês. Em doentes com > 1 mês e ≤ 6 meses, a dose administrada foi de 250 mg/m²; em doentes com idade > a 6 meses, a dose administrada foi de 300 mg/m² com base em cinco categorias de ASC, com uma dose máxima de 600 mg para crianças com $\geq 1,51$ m² de área de superfície corporal (ASC).

Os dados obtidos a partir de análises farmacocinéticas populacionais demonstram que, em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos, a dose única diária de 300 mg de Rozlytrek para a gama de ASC entre 0,81 m² e 1,10 m², a dose única diária de 400 mg de Rozlytrek para a gama de ASC entre 1,11 m² e 1,50 m² e a dose única diária de 600 mg de Rozlytrek para a gama de ASC $\geq 1,51$ m² resultam numa exposição sistémica semelhante à obtida em adultos tratados com uma dose única diária de 600 mg de Rozlytrek.

Os dados da análise não compartimental em doentes com idades compreendidas entre 1 mês e < 6 anos demonstraram que a exposição sistémica da soma de entrectinib e M5 em doentes pediátricos que receberam 250 mg/m² ou 300 mg/m² de Rozlytrek uma vez por dia foi geralmente inferior à exposição sistémica média de doentes adultos tratados com 600 mg de Rozlytrek uma vez por dia. A dose recomendada para esta faixa etária baseia-se nos dados de eficácia e segurança disponíveis.

Idosos

Não se observaram diferenças na exposição ao entrectinib em doentes com idade superior a 65 anos e adultos mais jovens, com base na análise farmacocinética.

Compromisso renal

Quantidades negligenciáveis de entrectinib e do metabolito ativo M5 são excretados inalterados na urina (~3 % da dose), indicando que a depuração renal tem um papel menor na eliminação do entrectinib. Com base em análises de farmacocinética da população, a farmacocinética do entrectinib não é significativamente afetada no compromisso renal. O impacto do compromisso renal grave na farmacocinética de entrectinib é desconhecido.

Compromisso hepático

A farmacocinética de entrectinib foi estudada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C), em relação a indivíduos com função hepática normal. Após a administração de uma dose oral única de 100 mg de entrectinib, a AUC_{last} combinada de entrectinib e M5 não mostrou alterações relevantes nos grupos com compromisso hepático comparativamente ao grupo com função normal. A razão da média geométrica da AUC_{last} (IC 90%) foi de 1,30 (0,889; 1,89) para os grupos com compromisso hepático ligeiro, 1,24 (0,886; 1,73) para os grupos com compromisso hepático moderado e 1,39 (0,988; 1,95) para os grupos com compromisso hepático grave, em comparação com o grupo com função hepática normal. Para o entrectinib não ligado e M5, a razão da média geométrica da AUC_{last (fu)} (IC 90%) foi de 1,91 (1,21; 3,02) para os grupos com compromisso hepático ligeiro, 1,57 (1,06; 2,31) para os grupos com compromisso hepático moderado e 2,34 (1,57; 3,48) para os grupos com compromisso hepático grave, comparativamente ao grupo com função hepática normal. Embora o efeito do compromisso hepático nos parâmetros farmacocinéticos não ligados tenha geralmente seguido uma direção semelhante aos parâmetros farmacocinéticos totais, devido à elevada ligação não específica no tampão e à elevada variabilidade, os resultados devem ser interpretados com precaução.

Adicionalmente, foi também observado que a variabilidade na exposição sistémica foi elevada e as exposições observadas sobrepuseram-se em todos os grupos em estudo (ver secção 4.2).

Efeitos do peso corporal, raça e género

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de entrectinib baseadas no sexo, raça (asiática, negra e caucasiana) e peso corporal (4 kg a 130 kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogénico de entrectinib.

Genotoxicidade

Entrectinib não foi mutagénico *in vitro* no teste de mutação bacteriana reversa (Ames), mas demonstrou potencial para segregação cromossomal anómala (aneugenicidade) em cultura de linfócitos de sangue periférico humano. Entrectinib não foi clastogénico ou aneugénico no ensaio de micronúcleo *in vivo* em ratos e não induziu danos no ADN num teste do cometa em ratos.

Compromisso da fertilidade

Não foram realizados estudos dedicados de fertilidade em animais para avaliar o efeito de entrectinib. Não se observaram efeitos adversos do entrectinib nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos nos estudos de toxicologia de dose repetida em ratos e cães, com exposições de aproximadamente 2,4 vezes e 0,6 vezes, respetivamente, da AUC da exposição humana na dose recomendada.

Toxicidade reprodutiva

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal em ratos, observou-se toxicidade materna (diminuição do ganho ponderal e do consumo de alimentos) e malformações fetais (incluindo defeitos de encerramento corporal e malformações das vértebras e costelas), para 200 mg/kg/dia de entrectinib, o que representa aproximadamente 2 vezes a exposição humana por AUC na dose recomendada. Observou-se diminuição do peso corporal fetal dose dependente (dose baixa, média e elevada) e diminuição da ossificação do esqueleto (dose média e elevada) para exposições equivalentes a < 2 vezes a exposição humana por AUC na dose recomendada.

Estudos de toxicidade de dose repetida

Em estudos de dose repetida em ratos e cães adultos e em ratos jovens, foram observadas toxicidades relacionadas com entrectinib no sistema nervoso central (convulsões, marcha anormal, tremores) para exposição $\geq 0,2$ vezes a exposição humana em termos de C_{max} , na dose recomendada, na pele (crostas/feridas) e parâmetros de glóbulos vermelhos diminuídos para exposição $\geq 0,1$ vezes a exposição humana, em termos de AUC, na dose recomendada. Em ratos e cães adultos, foram observados efeitos no fígado (ALT aumentada e necrose hepatocelular) para exposição $\geq 0,6$ vezes a exposição humana, em termos de AUC, na dose recomendada. Em cães, observou-se também diarreia para exposição $\geq 0,1$ vezes a exposição humana, em termos de AUC na dose recomendada, e prolongamentos do intervalo QT/QTc para exposição $\geq 0,1$ vezes a exposição humana, em termos de C_{max} na dose recomendada.

Estudo de toxicologia em ratos jovens

Num estudo de toxicologia em ratos jovens, com duração de 13 semanas, foi administrado o fármaco diariamente aos animais, entre o dia 7 e o dia 97 após o nascimento (aproximadamente o equivalente, nos humanos, a recém-nascidos até à idade adulta). Além de efeitos no SNC, observaram-se ptose e efeitos na pele, diminuição nos parâmetros de glóbulos vermelhos e efeitos no crescimento e desenvolvimento durante as fases de toma do fármaco e de descanso, incluindo diminuição do ganho ponderal e atraso na maturação sexual (com ≥ 4 mg/kg/dia, aproximadamente 0,1 vezes a exposição humana por AUC na dose recomendada). Foram observadas deficiências nas avaliações neuro-comportamentais, incluindo a bateria de observações funcionais (diminuição do afastamento dos metatarsos quando o pé atinge o solo, diminuição da força de preensão dos membros anteriores e posteriores que pareceu manifestar-se em idades mais tardias), de aprendizagem e memória (com ≥ 8 mg/kg/dia, aproximadamente 0,2 vezes a exposição humana por AUC na dose recomendada) e diminuição do comprimento do fémur (com ≥ 16 mg/kg/dia, aproximadamente 0,3 vezes a exposição humana por AUC na dose recomendada).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do granulado

Celulose microcristalina (E460)
Ácido tartárico (E334)
Sílica coloidal anidra (E551)
Croscarmelose sódica (E468)
Estearil fumarato de sódio
Manitol (E421)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película

Dióxido de titânio (E171)

Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Polietileno glicol 3350
Álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Rozlytrek granulado revestido por película é embalado em saquetas de folha laminada PET/Alu/PE.
Cada caixa contém 42 saquetas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e outro manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/20/1460/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2020
Data da última renovação: 16 de maio de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição | Data limite |
|---|------------------------|
| Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): de forma a caracterizar melhor a eficácia do entrectinib em doentes com doença no SNC no início, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um ensaio controlado e aleatorizado <i>versus</i> crizotinib, em doentes CPNPC <i>ROSI</i> sem tratamento anterior. O objetivo primário será a PFS no subgrupo de doentes com metástases no SNC no início. O relatório do estudo clínico deverá ser submetido até: | 31 de dezembro de 2027 |

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 4 do artigo 14.º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição | Data limite |
|---|---------------------|
| De forma a confirmar melhor a eficácia independente da histologia do entrectinib em doentes adultos e pediátricos, o Titular da AIM deve submeter uma análise agrupada para uma amostra de maior dimensão de doentes positivos para fusão <i>NTKR</i> dos estudos a decorrer STARTRK-2, STARTRK-NG e qualquer ensaio clínico adicional realizado de acordo com um protocolo acordado. O Titular da AIM deve submeter os resultados de uma análise interina de segurança e eficácia dos doentes adultos e pediátricos avaliáveis quanto à eficácia para o <i>NTRK</i> , incluindo adolescentes que estejam disponíveis de acordo com o plano de análise estatística integrada. | 31 de março de 2027 |
| De forma a investigar melhor o impacto da presença/ausência de outra alteração molecular na eficácia do entrectinib, o Titular da AIM deve submeter os resultados do perfil genómico tumoral, por plasma e/ou tecido, quando possível no início e na progressão, em conjunto com a associação dos resultados clínicos por histologia tumoral, para os doentes da análise agrupada atualizada. | 31 de março de 2027 |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rozlytrek 100 mg cápsulas
entrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de entrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1460/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rozlytrek 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rozlytrek 100 mg cápsulas
entrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de entrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rozlytrek 200 mg cápsulas
entrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de entrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e agente corante azo amarelo-sol FCF (E110). Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1460/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rozlytrek 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rozlytrek 200 mg cápsulas
entrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de entrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e agente corante azo amarelo-sol FCF (E110). Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rozlytrek 50 mg granulado revestido por película em saquetas
entrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta de granulado revestido por película contém 50 mg de entrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado revestido por película em saquetas

42 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1460/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rozlytrek 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rozlytrek 50 mg granulado revestido por película em saquetas
entrectinib
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

Roche

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Rozlytrek 100 mg cápsulas
Rozlytrek 200 mg cápsulas
entrectinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- Este folheto foi escrito como se a pessoa que está a tomar o medicamento o estivesse a ler. Se estiver a dar este medicamento ao seu filho, as indicações aplicam-se à criança.

O que contém este folheto:

1. O que é Rozlytrek e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rozlytrek
3. Como tomar Rozlytrek
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rozlytrek
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Rozlytrek e para que é utilizado

O que é Rozlytrek

Rozlytrek é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa “entrectinib”.

Para que é utilizado Rozlytrek

Rozlytrek é utilizado no tratamento de:

- adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 1 mês com tumores sólidos (cancro), em várias partes do corpo, que sejam originados por uma alteração num gene chamado “recetor da tirosina cinase neurotrófico” (*NTRK*), ou
- adultos com um tipo de cancro do pulmão denominado de “cancro do pulmão de não pequenas células” (CPNPC) que seja causado por uma alteração num gene chamado “*ROS1*”.

Este medicamento é utilizado em tumores sólidos quando:

- um teste demonstrou que as suas células cancerígenas têm uma alteração nos genes denominados de “*NTRK*” (ver “Como funciona Rozlytrek” abaixo), e
- o seu cancro espalhou-se no órgão afetado ou para outros órgãos no seu organismo, ou se é provável que uma cirurgia para remover o cancro origine complicações graves, e
- não tenha recebido tratamento anterior com medicamentos denominados de “inibidores *NTRK*”
- outros tratamentos não funcionaram ou não são adequados para si.

Este medicamento é utilizado se o seu cancro do pulmão (CPNPC):

- for “*ROS1* positivo” – isto significa que as suas células cancerígenas têm uma alteração num gene denominado de “*ROS1*” (ver “Como funciona Rozlytrek” abaixo), e
- for avançado – por exemplo, se tiver espalhado para outras partes do seu corpo (metastático), e
- não tenha recebido tratamento anterior com medicamentos denominados “inibidores *ROS1*”.

Como funciona Rozlytrek

Rozlytrek atua bloqueando a ação de enzimas anormais. Estas enzimas anormais são originadas por uma alteração nos genes *NTRK* ou *ROS1* que as produzem. As enzimas defeituosas estimulam o crescimento das células cancerígenas.

Rozlytrek pode abrandar ou parar o crescimento do cancro. Pode também ajudar a diminuir o tamanho do seu cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rozlytrek

Não tome Rozlytrek

- se tem alergia ao entrectinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Rozlytrek.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Rozlytrek se:

- tiver tido recentemente perda de memória, confusão, alucinações ou alterações do estado mental
- teve fraturas ósseas, ou doenças que possam aumentar o seu risco de partir ossos, denominadas “osteoporose” ou “osteopenia”
- tomar medicação para baixar o ácido úrico no seu sangue
- tem insuficiência cardíaca (em que o seu coração tem dificuldade em bombear o sangue para fornecer oxigénio ao corpo) – os sinais podem incluir tosse, falta de ar ou inchaço nas suas pernas ou braços
- tem ou alguma vez tiver tido problemas do coração ou um problema de condução elétrica no coração denominado de “prolongamento do intervalo QTc” – isto é detetado num eletrocardiograma (ECG), ou através de níveis baixos de eletrólitos no seu sangue
- tem um problema hereditário denominado de “intolerância à galactose”, “deficiência congénita em lactase” ou “má-absorção de glucose-galactose”

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Rozlytrek.

Outros medicamentos e Rozlytrek

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Tal deve-se ao facto de Rozlytrek poder afetar o modo como outros medicamentos atuam. Além disso, outros medicamentos podem afetar o modo como Rozlytrek atua.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer dos seguintes fármacos para:

- infeções fúngicas (antifúngicos) – tais como o cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- SIDA/infeção por VIH – tais como o ritonavir ou saquinavir

- depressão – tais como paroxetina, fluvoxamina ou um medicamento à base de plantas para a depressão - Erva de São João
- parar convulsões – tais como a fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital
- a tuberculose – tais como a rifampicina ou a rifabutina
- cancro sólidos e cancro do sangue – topotecano, lapatinib, mitoxantrona, apalutamida ou metotrexato
- inflamação das articulações ou para doença autoimune das articulações (artrite reumatoide) - metotrexato
- enxaqueca - ergotamina
- dor grave - fentanilo
- doença mental (psicose) ou Síndrome de Tourette - pimozida
- ritmo cardíaco irregular - quinidina
- impedir a formação de coágulos sanguíneos – varfarina ou dabigatrano etexilato
- refluxo gástrico (azia) – cisaprida ou omeprazol
- diminuir o colesterol no sangue – atorvastatina, pravastatina ou rosuvastatina
- suprimir o sistema imunitário do seu corpo ou para impedir que o seu corpo rejeite um órgão transplantado – sirolimus, tacrolimus ou ciclosporina
- reduzir os níveis de açúcar no sangue – repaglinida ou tolbutamida
- pressão arterial elevada – bosentano, felodipina, nifedipina ou verapamil
- inflamação ou náuseas – dexametasona

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se tiver dúvidas) fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rozlytrek.

Rozlytrek com alimentos e bebidas

Não beba sumo de toranja, nem coma toranjas ou laranjas de Sevilha durante o tratamento com este medicamento. Tal pode aumentar a quantidade de medicamento presente no seu sangue para um nível prejudicial.

Mulheres e contraceção

Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento porque ele pode prejudicar o bebé. Se tiver capacidade de engravidar, tem de utilizar um método contraceptivo altamente eficaz:

- durante o tratamento, e
- durante, pelo menos, 5 semanas após parar o tratamento.

Não se sabe se Rozlytrek pode reduzir o efeito de medicamentos contraceptivos (pílulas ou contraceptivos hormonais implantados). Deve utilizar outro método fiável de contraceção, tal como um método de barreira, como o preservativo.

Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção adequados para si e para o seu parceiro.

Homens e contraceção

A sua parceira do sexo feminino deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento porque ele pode prejudicar o bebé. Se a sua parceira do sexo feminino for capaz de engravidar, você terá de utilizar um método contraceptivo altamente eficaz:

- durante o tratamento, e
- durante, pelo menos, 3 meses após parar o tratamento.

Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção adequados para si e para a sua parceira.

Gravidez

- Não tome Rozlytrek se estiver grávida. Isto porque pode prejudicar o seu bebé.
- Se engravidar enquanto estiver a tomar o medicamento, ou durante as 5 semanas após a toma da última dose, informe o seu médico imediatamente.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento. Isto porque não se sabe se Rozlytrek pode passar para o leite materno e se poderá, assim, prejudicar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Rozlytrek pode afetar a sua capacidade de conduzir, de andar de bicicleta ou de utilizar máquinas. Rozlytrek pode causar que:

- tenha visão turva
- se sinta cansado e com tonturas ou desmaie
- tenha alterações no seu estado mental, se sinta confuso ou veja coisas que não existem (alucinações).

Se isto acontecer não deve conduzir, andar de bicicleta, nem operar maquinaria pesada até se sentir melhor. Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre se pode conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

Rozlytrek contém:

- **lactose** – um tipo de açúcar. Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
- **amarelo-sol FCF (E 110) nas cápsulas de 200 mg apenas.** Trata-se de um agente corante, que pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Rozlytrek

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

Para adultos:

- A dose recomendada é de 3 cápsulas de 200 mg, uma vez por dia (quantidade total de 600 mg).
- Se não se sentir bem, o seu médico pode reduzir a sua dose, interromper o tratamento por um tempo curto ou parar completamente o tratamento.

Para adolescentes e crianças com idade superior a 1 mês:

- O médico da criança irá determinar a dose correta a utilizar, com base na altura e no peso da criança.
- O médico da criança irá avaliar a dose e alterá-la conforme necessário.

Rozlytrek também está disponível sob a forma de granulado revestido por película em saquetas, para os doentes que não conseguem engolir as cápsulas, mas que conseguem engolir alimentos moles.

Como tomar

Rozlytrek pode ser tomado com ou sem alimentos.

O seu médico pode dizer-lhe para tomar Rozlytrek cápsulas de uma de duas formas:

- Engula cada cápsula inteira pela boca. Não esmague ou mastigue as cápsulas.
- Tome o medicamento preparado na forma de uma suspensão oral, por via oral (utilizando uma seringa oral) ou através de uma sonda de alimentação, se necessário.

Leia as instruções de utilização fornecidas no final deste folheto

Leia e siga atentamente as “**Instruções de utilização**”, fornecidas no final deste folheto, sobre como tomar ou administrar Rozlytrek. Este folheto mostra-lhe pormenores sobre como preparar, medir e tomar ou administrar Rozlytrek preparado na forma de uma suspensão oral:

- por via oral, ou
- através de uma sonda de alimentação (como uma sonda gástrica ou nasogástrica).

Se vomitar após tomar Rozlytrek

No caso das cápsulas inteiras

Se vomitar imediatamente após tomar uma dose de Rozlytrek, tome outra dose.

No caso das cápsulas administradas na forma de uma suspensão oral

Se ocorrer vômito/regurgitação parcial ou total imediatamente após a administração de uma dose, os cuidadores devem consultar o profissional de saúde para saber quais os passos seguintes.

Se tomar mais Rozlytrek do que deveria

Se tomar mais Rozlytrek do que deveria, fale com um médico ou vá ao hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento e este folheto consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Rozlytrek

- Se faltarem mais de 12 horas até à próxima dose, tome a dose esquecida assim que se lembrar.
- Se faltarem menos de 12 horas até à próxima dose, não tome a dose esquecida. Tome a próxima dose à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Se parar de tomar Rozlytrek

Não pare de tomar este medicamento sem antes falar primeiro com o seu médico. É importante que tome este medicamento todos os dias enquanto o médico lho receitar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis com este medicamento.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves. O seu médico pode reduzir a sua dose, interromper o tratamento por um curto período de tempo ou parar completamente o tratamento se:

- tiver tosse, falta de ar ou inchaço das pernas ou braços (retenção de líquidos). Estes podem ser sinais de problemas de coração (insuficiência cardíaca congestiva)
- se sentir confuso, tiver alterações de humor, problemas de memória ou ver coisas que não existem (alucinações)
- sentir tonturas ou a cabeça a andar à roda, ou sentir o seu coração a bater irregularmente ou rápido, que pode ser sinal de batimento cardíaco anómalo
- notar alguma dor nas articulações, dor nos ossos, deformação ou alterações na sua capacidade de se mover, pois pode ser um sinal de fraturas
- tiver problemas de rim ou artrite, pois tal poderá ter níveis elevados de ácido úrico no seu sangue.

Informe imediatamente o seu médico se detetar algum dos efeitos indesejáveis acima referidos.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver algum dos efeitos indesejáveis seguintes:

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas:

- sensação de cansaço
- alterações do paladar
- sensação de instabilidade ou tonturas
- visão turva
- inchaço
- diarreia ou prisão de ventre
- sensação de enjoo ou vômitos
- dificuldade em engolir
- sensação de toque anormal, que se parece com sensação de comichão, formigueiro ou ardor
- erupção na pele
- sensação de falta de ar
- tosse ou febre
- dor de cabeça
- aumento de peso
- vômito
- dor ou fraqueza muscular
- dor, incluindo dor nas costas, dor no pescoço, dor musculoesquelética, dor nos membros
- dor no estômago
- dor nas articulações
- sensação estranha e desagradável nos braços ou pernas
- perda de coordenação muscular, instabilidade ao andar
- alterações dos padrões de sono normais
- infeção pulmonar
- infeção das vias urinárias
- incapacidade de esvaziar totalmente a bexiga
- perda de apetite
- pressão arterial baixa
- diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos denominados de neutrófilos
- falta de glóbulos vermelhos suficientes (anemia)
- níveis aumentados de determinadas enzimas do fígado no sangue (AST/ALT)
- nível aumentado de creatina no sangue (uma substância habitualmente eliminada pelos rins através da urina)

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- alterações de humor
- desidratação
- líquido em torno dos pulmões
- desmaio
- pele mais sensível à luz solar

Pouco frequentes: podem afetar menos que 1 em 100 pessoas:

- alterações em alguns químicos no seu sangue causadas pela rápida destruição das células do tumor, que podem causar dano nos órgãos, incluindo os rins, coração e fígado.
- inflamação do músculo do coração

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima referidos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Rozlytrek

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar as cápsulas na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.
- Após a preparação na forma de uma suspensão oral, conservar a uma temperatura inferior a 30°C e utilizar no prazo de 2 horas após a preparação.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rozlytrek

A substância ativa é entrectinib.

Rozlytrek 100 mg: cada cápsula contém 100 mg de entrectinib.

Rozlytrek 200 mg: cada cápsula contém 200 mg de entrectinib.

Os outros componentes são:

- *Conteúdo da cápsula:* ácido tartárico (E334), lactose (ver secção 2 “Rozlytrek contém lactose”), hipromelose (E464), crospovidona (E1202), celulose microcristalina (E460), sílica coloidal anidra (E551), estearato de magnésio (E470b).
- *Invólucro da cápsula:* hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172; para Rozlytrek 100 mg cápsula), amarelo-sol FCF (E 110; para Rozlytrek 200 mg cápsula). Ver secção 2 “Rozlytrek contém amarelo-sol FCF (E 110)”.
- *Tinta de impressão:* goma laca, propileno glicol, laca alumínio índigo carmim (E132).

Qual o aspeto de Rozlytrek e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Rozlytrek 100 mg são de cor amarelo opaco, com “ENT 100” impresso a azul no corpo da cápsula.

As cápsulas de Rozlytrek 200 mg são de cor laranja opaco, com “ENT 200” impresso a azul no corpo da cápsula.

As cápsulas são fornecidas em frascos contendo:

- 30 cápsulas de Rozlytrek 100 mg, ou
- 90 cápsulas de Rozlytrek 200 mg.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Este folheto foi revisto pela última vez em março de 2025.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instruções de utilização

Rozlytrek

(entrectinib)

Cápsulas para utilização oral

(administradas inteiras ou na forma de uma suspensão oral)

Estas instruções de utilização contêm informações sobre como preparar, tomar e administrar Rozlytrek cápsulas.

As cápsulas de Rozlytrek podem ser engolidas inteiras ou preparadas na forma de uma suspensão e tomadas ou administradas por via oral ou através de uma sonda gástrica ou nasogástrica.

Antes de começar

 **Leia estas instruções de utilização** antes de tomar ou administrar Rozlytrek cápsulas.

- Peça ao seu profissional de saúde para lhe mostrar como utilizar Rozlytrek antes de iniciar o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Rozlytrek, fale com o seu profissional de saúde.

Informações importantes que precisa de saber antes de preparar e tomar ou administrar Rozlytrek

- O seu profissional de saúde deve mostrar-lhe como preparar e tomar ou administrar corretamente uma dose de Rozlytrek cápsulas. Tome ou administre Rozlytrek cápsulas exatamente como indicado pelo seu profissional de saúde.
- **Não tome nem** administre Rozlytrek a outra pessoa até que lhe tenha sido mostrado como preparar e tomar ou administrar Rozlytrek corretamente.
- Lave as mãos antes e depois de utilizar Rozlytrek. **Não** toque nos olhos, nariz ou boca durante a preparação da suspensão oral.
- Verifique o prazo de validade e a presença de danos no produto antes de o utilizar. **Não** o utilize se estiver fora do prazo ou danificado.
- No caso das cápsulas inteiras, se vomitar imediatamente após tomar uma dose de Rozlytrek, tome outra dose.
- No caso das cápsulas administradas na forma de uma suspensão oral, se ocorrer vômito ou regurgitação parcial ou total imediatamente após administrar uma dose ao doente, consulte o médico ou farmacêutico do doente para saber quais os passos seguintes.
- A suspensão oral deve ser administrada **no prazo de 2 horas** após a preparação.

Administração de Rozlytrek na forma de uma cápsula inteira por via oral

O seu profissional de saúde decidirá qual a dose diária correta de Rozlytrek para si ou para o seu filho.

- Engula as cápsulas inteiras, com ou sem alimentos, com um pouco de água potável, de acordo com as indicações do seu profissional de saúde.
- Não esmague ou mastigue as cápsulas.

Administração de Rozlytrek na forma de uma suspensão líquida por via oral ou através de uma sonda gástrica/nasogástrica

Se você ou o seu filho não conseguirem engolir as cápsulas inteiras, as cápsulas de Rozlytrek podem ser preparadas na forma de uma suspensão (em água ou leite) e tomadas ou administradas por via oral

ou através de uma sonda de alimentação.

O seu profissional de saúde irá dizer-lhe o número de cápsulas a utilizar, a quantidade exata de líquido (água ou leite) a misturar com o conteúdo da(s) cápsula(s) necessárias para preparar a suspensão e a quantidade exata de suspensão (ml) a retirar para perfazer a dose prescrita de Rozlytrek a tomar ou administrar.

A **Tabela 1** apresenta a dose prescrita, o número e a dosagem das cápsulas a utilizar, a quantidade de água ou leite a misturar com o conteúdo da(s) cápsula(s) para preparar a suspensão e a quantidade de suspensão necessária para perfazer a dose prescrita a tomar ou administrar.

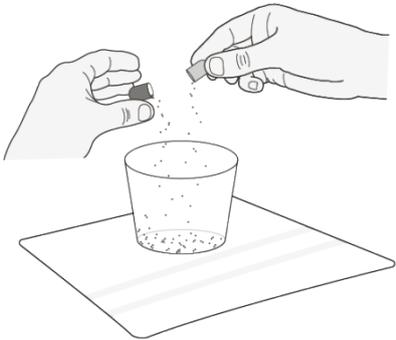
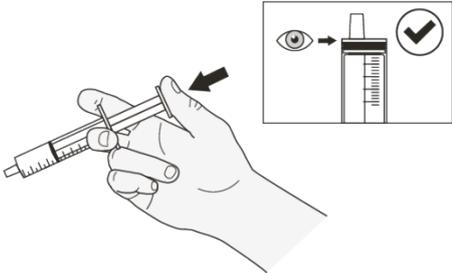
Poderá ter de medir uma quantidade de suspensão inferior à que preparou para tomar ou administrar a dose prescrita correta de Rozlytrek.

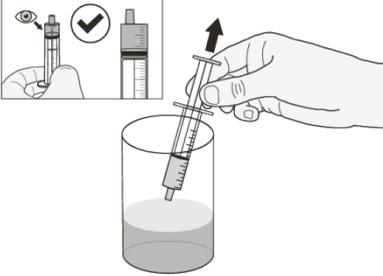
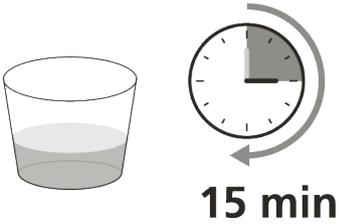
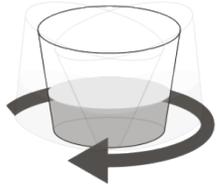
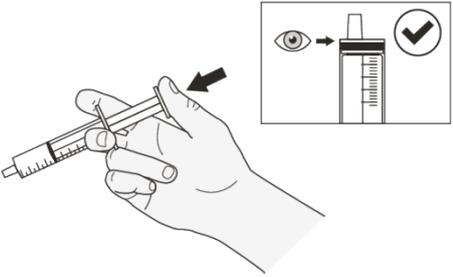
| Tabela 1. Preparação de Rozlytrek cápsulas na forma de uma suspensão | | | |
|---|--|---|---|
| Dose prescrita de Rozlytrek a administrar | Número necessário de cápsulas de 100 mg ou 200 mg | Quantidade de água ou leite a misturar com o conteúdo da(s) cápsula(s) para preparar a suspensão | Quantidade de suspensão a retirar para perfazer a dose prescrita |
| 20 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 1 ml |
| 30 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 1,5 ml |
| 40 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 2 ml |
| 50 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 2,5 ml |
| 60 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 3 ml |
| 70 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 3,5 ml |
| 80 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 4 ml |
| 90 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 4,5 ml |
| 100 mg | Uma de 100 mg | 5 ml | 5 ml |
| 110 mg | Uma de 200 mg | 10 ml | 5,5 ml |
| 120 mg | Uma de 200 mg | 10 ml | 6 ml |
| 130 mg | Uma de 200 mg | 10 ml | 6,5 ml |
| 140 mg | Uma de 200 mg | 10 ml | 7 ml |
| 150 mg | Uma de 200 mg | 10 ml | 7,5 ml |
| 200 mg | Uma de 200 mg | 10 ml | 10 ml |
| 300 mg | Três de 100 mg | 15 ml | 15 ml |
| 400 mg | Duas de 200 mg | 20 ml | 20 ml |
| 600 mg | Três de 200 mg | 30 ml | 30 ml |

Para preparar a suspensão, é necessário:

- O número de cápsulas indicado pelo seu profissional de saúde
- Um copo vazio e limpo (não incluído na embalagem)
- Um copo de água potável ou leite à temperatura ambiente (inferior a 30°C)
- Uma seringa oral (fornecida pelo seu farmacêutico) com marcas de graduação de 0,5 ml
- Uma folha de papel de cozinha

Preparação de uma suspensão de Rozlytrek

| | |
|--|--|
| Passo 1. Lave as mãos. | |
| Passo 2. Conte o número de cápsulas indicado pelo seu profissional de saúde para preparar a suspensão. | |
| Passo 3. Coloque um copo vazio e limpo numa folha de papel de cozinha. |  |
| Passo 4. Bata na cápsula para soltar o conteúdo do interior. | |
| Passo 5. Segure a cápsula por cima do copo vazio e limpo para evitar derrames. | |
| Passo 6. Abra a cápsula, fazendo uma ligeira pressão na cápsula e rodando suavemente os dois lados para os separar. Verta o conteúdo para o copo limpo (Figura A). | |
| Passo 7. Bata em ambos os lados do invólucro da cápsula e verifique se todo o conteúdo foi introduzido no copo. <ul style="list-style-type: none">• Se o conteúdo da cápsula for derramado fora do copo, esvazie o copo e utilize outra cápsula. Passe às instruções de limpeza no Passo C1 e, em seguida, recomece no Passo 1. | |
| Passo 8. Empurre o êmbolo da seringa até ao fim para eliminar qualquer ar presente na seringa oral (Figura B). |  |

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Passo 9. Pegue no copo de água potável ou leite à temperatura ambiente (inferior a 30°C). <p>Utilizando a seringa, retire do copo o volume exato* de água potável ou de leite à temperatura ambiente (Figura C).</p> <p><i>*O seu profissional de saúde irá dizer-lhe qual a quantidade de líquido a utilizar.</i></p> <p>Não utilize qualquer outro tipo de líquido.</p> |  <p>Figura C</p> |
| <p>Passo 10. Adicione a água potável ou o leite da seringa ao copo com o conteúdo da(s) cápsula(s) (Figura D).</p> |  <p>Figura D</p> |
| <p>Passo 11. Deixe a suspensão repousar durante 15 minutos (Figura E).</p> <p>Nota: É importante fazer isto para obter uma suspensão uniforme, caso contrário, pode não obter a dose correta.</p> |  <p>Figura E</p> |
| <p>Passo 12. Rode suavemente a suspensão várias vezes para misturar uniformemente o medicamento no líquido (Figura F).</p> <p>Nota: A suspensão ficará turva se tiver utilizado água.</p> |  <p>Figura F</p> |
| <p>Passo 13. Empurre o êmbolo da seringa até ao fim para eliminar qualquer ar presente na seringa (Figura G).</p> |  <p>Figura G</p> |

Passo 14. Rode novamente o copo do medicamento antes de colocar a seringa no copo (**Figura H**).

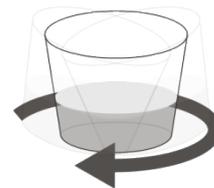


Figura H

Passo 15. Coloque imediatamente a seringa no copo, puxe lentamente o êmbolo para trás e retire o volume exato de suspensão para perfazer a sua dose prescrita de Rozlytrek (**Figura I**).

- O seu profissional de saúde irá dizer-lhe qual a quantidade de suspensão a retirar para a dose prescrita.
- **Não** espere para retirar a suspensão. Se demorar muito tempo, o medicamento pode depositar-se no fundo e pode não obter a dose correta.

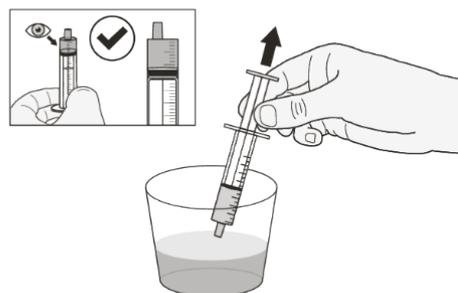


Figura I

Passo 16. Verifique a quantidade presente na seringa (**Figura J**).

Com a ponta da seringa virada para cima, verifique que:

- retirou o volume correto de suspensão
- não existem bolhas de grandes dimensões

Nota: Se não tiver retirado o volume correto ou se existirem bolhas de grandes dimensões no interior:

- volte a colocar a seringa no copo
- empurre o medicamento de volta para o copo
- em seguida, retire novamente o medicamento (comece no Passo 15)

Agite rapidamente a seringa. Administre Rozlytrek imediatamente após ter sido introduzido na seringa.

Se não for tomado **no prazo de 2 horas**, elimine o medicamento da seringa. Passe às instruções de limpeza no Passo C1 e, em seguida, recomece pelo Passo 2 para preparar uma nova dose.

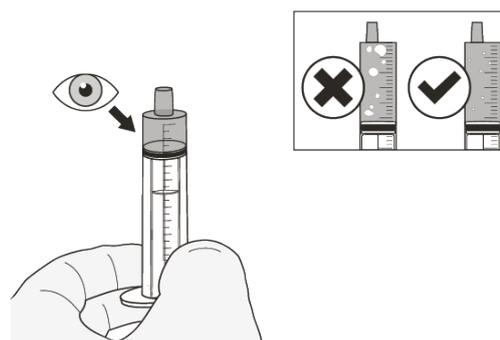


Figura J

Administração por via oral

Passo A1. Sente o doente numa posição vertical ao administrar uma dose de Rozlytrek por via oral (**Figura K**).

Coloque a seringa oral na boca, com a ponta junto a uma das bochechas.

Empurre lentamente o êmbolo até ao fim.

Nota: A administração demasiado rápida de Rozlytrek pode provocar asfixia.



Figura K

Passo A2. Verifique que não há restos de medicamento na seringa oral (**Figura L**).

Se ainda sobrar suspensão na seringa oral, repita o passo A1.

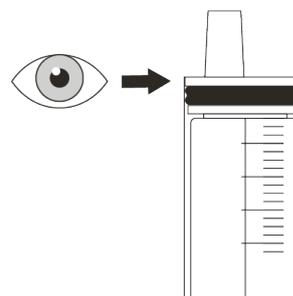


Figura L

Passo A3. Dê um pouco de água ao doente logo após a administração da dose prescrita de Rozlytrek.

Em caso de um sabor residual forte, a criança pode ser amamentada ou beber leite.

Administração através de uma sonda gástrica ou nasogástrica

Pode tomar ou administrar a suspensão através de uma sonda gástrica ou nasogástrica colocada pelo profissional de saúde. Verifique as instruções do fabricante relativamente ao tamanho e às dimensões da sonda entérica. Certifique-se de que o tamanho da sonda é de, pelo menos, 8 French ou superior para evitar o entupimento da sonda se as suas alíquotas (quantidade de suspensão) forem de 3 ml ou superior.

Para tomar ou administrar doses de Rozlytrek de 3 ml ou superiores, divida a dose e administre-a em, pelo menos, 2 partes. Lave a sonda com igual quantidade de água ou leite após administrar cada uma das partes.

Os recém-nascidos e as crianças com restrições de líquidos podem necessitar de volumes de lavagem mínimos de 1 ml a 3 ml para administração de Rozlytrek. As alíquotas devem ser ajustadas em conformidade.

Para tomar ou administrar doses de Rozlytrek de 30 ml, divida a dose em, pelo menos, três partes de 10 ml. Lave a sonda com igual quantidade de água ou leite após administrar cada uma das partes. A sonda deve ser lavada com água ou leite após a administração de Rozlytrek.

Caso tenha dúvidas, consulte o seu profissional de saúde.

Passo B1

Coloque a ponta da seringa na sonda nasogástrica/gástrica.

Pressione lentamente o êmbolo até ao fim para administrar a dose completa de Rozlytrek (**Figura M1 e M2**).

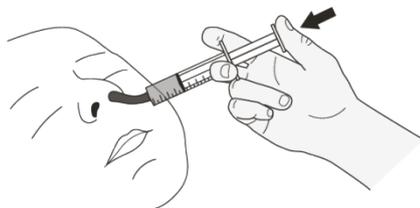


Figura M1

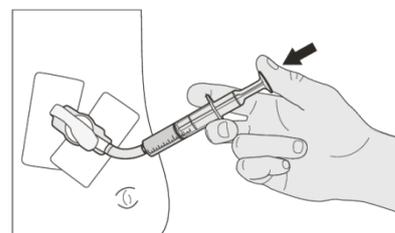


Figura M2

Passo B2

Verifique que não há restos de medicamento na seringa (**Figura N**).

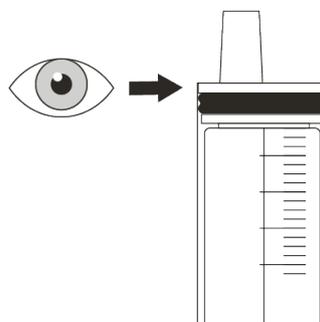


Figura N

Passo B3

Lave a sonda nasogástrica/gástrica com água ou leite* logo após a administração da dose prescrita (**Figura O1 e O2**).

*O seu profissional de saúde irá dizer-lhe qual a quantidade de

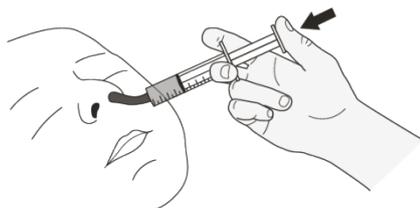


Figura O1

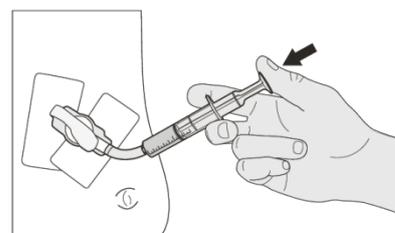


Figura O2

| | | |
|---|--|--|
| <i>água ou leite a utilizar na lavagem.</i> | | |
|---|--|--|

Passo C1

- Lave as mãos e todo o material utilizado para administrar Rozlytrek.
- Retire o êmbolo da seringa do corpo da seringa.
- Utilize apenas água limpa para enxaguar os componentes da seringa e o copo utilizado para preparar a suspensão. Deixe secar todos os materiais antes da utilização seguinte.
- Volte a colocar o êmbolo da seringa no corpo da seringa quando estiver seco.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos, incluindo a suspensão remanescente (não administrada), devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. A suspensão remanescente (não administrada) não deve ser eliminada na canalização.
- Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Conservar Rozlytrek

- Conservar a temperatura inferior a 30°C na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.
- Deitar fora Rozlytrek se for exposto a temperaturas superiores a 30°C e seguir as instruções de eliminação apresentadas no Passo C1 e na secção 5 do folheto informativo.
- Após a preparação na forma de uma suspensão oral, conservar a temperatura inferior a 30°C e utilizar no prazo de 2 horas após a preparação.
- Manter Rozlytrek fora da vista e do alcance das crianças.

Folheto informativo: Informação para o doente

Rozlytrek 50 mg granulado revestido por película em saquetas entrectinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- Este folheto foi escrito como se a pessoa que está a tomar o medicamento o estivesse a ler. Se estiver a dar este medicamento ao seu filho, as indicações aplicam-se à criança.

O que contém este folheto:

1. O que é Rozlytrek e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rozlytrek
3. Como tomar Rozlytrek
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rozlytrek
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Rozlytrek e para que é utilizado

O que é Rozlytrek

Rozlytrek é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa “entrectinib”.

Para que é utilizado Rozlytrek

Rozlytrek é utilizado no tratamento de:

- adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 1 mês com tumores sólidos (cancro), em várias partes do corpo, que sejam originados por uma alteração num gene chamado “recetor da tirosina cinase neurotrófico” (*NTRK*), ou
- adultos com um tipo de cancro do pulmão denominado de “cancro do pulmão de não pequenas células” (CPNPC) que seja causado por uma alteração num gene chamado “*ROS1*”.

Este medicamento é utilizado em tumores sólidos quando:

- um teste demonstrou que as suas células cancerígenas têm uma alteração nos genes denominados de “*NTRK*” (ver “Como funciona Rozlytrek” abaixo), e
- o seu cancro espalhou-se no órgão afetado ou para outros órgãos no seu organismo, ou se é provável que uma cirurgia para remover o cancro origine complicações graves (ver “Como funciona Rozlytrek” abaixo), e
- não tenha recebido tratamento anterior com medicamentos denominados de “inibidores *NTRK*”
- outros tratamentos não funcionaram ou não são adequados para si.

Este medicamento é utilizado se o seu cancro do pulmão (CPNPC):

- for “*ROS1* positivo” – isto significa que as suas células cancerígenas têm uma alteração num gene denominado de “*ROS1*” (ver “Como funciona Rozlytrek” abaixo), e
- for avançado – por exemplo, se tiver espalhado para outras partes do seu corpo (metastático), e
- não tenha recebido tratamento anterior com medicamentos denominados “inibidores *ROS1*”.

Como funciona Rozlytrek

Rozlytrek atua bloqueando a ação de enzimas anormais. Estas enzimas anormais são originadas por uma alteração nos genes *NTRK* ou *ROS1* que as produzem. As enzimas defeituosas estimulam o crescimento das células cancerígenas.

Rozlytrek pode abrandar ou parar o crescimento do cancro. Pode também ajudar a diminuir o tamanho do seu cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rozlytrek

Não tome Rozlytrek

- se tem alergia ao entrectinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Rozlytrek.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Rozlytrek se:

- tiver tido recentemente perda de memória, confusão, alucinações ou alterações do estado mental
- teve fraturas ósseas, ou doenças que possam aumentar o seu risco de partir ossos, denominadas “osteoporose” ou “osteopenia”
- tomar medicação para baixar o ácido úrico no seu sangue
- tem insuficiência cardíaca (em que o seu coração tem dificuldade em bombear o sangue para fornecer oxigénio ao corpo) – os sinais podem incluir tosse, falta de ar ou inchaço nas suas pernas ou braços
- tem ou alguma vez tiver tido problemas do coração ou um problema de condução elétrica no coração denominado de “prolongamento do intervalo QTc” – isto é detetado num eletrocardiograma (ECG), ou através de níveis baixos de eletrólitos no seu sangue
- tem um problema hereditário denominado de “intolerância à galactose”, “deficiência congénita em lactase” ou “má-absorção de glucose-galactose”

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Rozlytrek.

Outros medicamentos e Rozlytrek

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Tal deve-se ao facto de Rozlytrek poder afetar o modo como outros medicamentos atuam. Além disso, outros medicamentos podem afetar o modo como Rozlytrek atua.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer dos seguintes fármacos para:

- infeções fúngicas (antifúngicos) – tais como o cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- SIDA/infeção por VIH – tais como o ritonavir ou saquinavir

- depressão – tais como paroxetina, fluvoxamina ou um medicamento à base de plantas para a depressão - Erva de São João
- parar convulsões – tais como a fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital
- a tuberculose – tais como a rifampicina ou a rifabutina
- cancro sólidos e cancro do sangue – topotecano, lapatinib, mitoxantrona, apalutamida ou metotrexato
- inflamação das articulações ou para doença autoimune das articulações (artrite reumatoide) - metotrexato
- enxaqueca - ergotamina
- dor grave - fentanilo
- doença mental (psicose) ou Síndrome de Tourette - pimozida
- ritmo cardíaco irregular - quinidina
- impedir a formação de coágulos sanguíneos – varfarina ou dabigatrano etexilato
- refluxo gástrico (azia) – cisaprida ou omeprazol
- diminuir o colesterol no sangue – atorvastatina, pravastatina ou rosuvastatina
- suprimir o sistema imunitário do seu corpo ou para impedir que o seu corpo rejeite um órgão transplantado – sirolimus, tacrolimus ou ciclosporina
- reduzir os níveis de açúcar no sangue – repaglinida ou tolbutamida
- pressão arterial elevada – bosentano, felodipina, nifedipina ou verapamil
- inflamação ou náuseas – dexametasona

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se tiver dúvidas) fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rozlytrek.

Rozlytrek com alimentos e bebidas

Não beba sumo de toranja, nem coma toranjas ou laranjas de Sevilha durante o tratamento com este medicamento. Tal pode aumentar a quantidade de medicamento presente no seu sangue para um nível prejudicial.

Mulheres e contraceção

Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento porque ele pode prejudicar o bebé. Se tiver capacidade de engravidar, tem de utilizar um método contraceptivo altamente eficaz:

- durante o tratamento, e
- durante, pelo menos, 5 semanas após parar o tratamento.

Não se sabe se Rozlytrek pode reduzir o efeito de medicamentos contraceptivos (pílulas ou contraceptivos hormonais implantados). Deve utilizar outro método fiável de contraceção, tal como um método de barreira, como o preservativo.

Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção adequados para si e para o seu parceiro.

Homens e contraceção

A sua parceira do sexo feminino deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento porque ele pode prejudicar o bebé. Se a sua parceira do sexo feminino for capaz de engravidar, você terá de utilizar um método contraceptivo altamente eficaz:

- durante o tratamento, e
- durante, pelo menos, 3 meses após parar o tratamento.

Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção adequados para si e para a sua parceira.

Gravidez

- Não tome Rozlytrek se estiver grávida. Isto porque pode prejudicar o seu bebé.
- Se engravidar enquanto estiver a tomar o medicamento, ou durante as 5 semanas após a toma da última dose, informe o seu médico imediatamente.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento. Isto porque não se sabe se Rozlytrek pode passar para o leite materno e se poderá, assim, prejudicar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Rozlytrek pode afetar a sua capacidade de conduzir, de andar de bicicleta ou de utilizar máquinas. Rozlytrek pode causar que:

- tenha visão turva
- se sinta cansado e com tonturas ou desmaie
- tenha alterações no seu estado mental, se sinta confuso ou veja coisas que não existem (alucinações).

Se isto acontecer não deve conduzir, andar de bicicleta, nem operar maquinaria pesada até se sentir melhor. Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre se pode conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

Rozlytrek contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 600 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Ver secção 6.

3. Como tomar Rozlytrek

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

Para adultos:

- A dose recomendada é de 12 saquetas, uma vez por dia (quantidade total de 600 mg). Cada saqueta individual contém 50 mg.
- Se não se sentir bem, o seu médico pode reduzir a sua dose, interromper o tratamento por um tempo curto ou parar completamente o tratamento.

Para adolescentes e crianças com idade superior a 1 mês:

- O médico da criança irá determinar a dose correta a utilizar, com base na altura e no peso da criança.
- O médico da criança irá avaliar a dose e alterá-la conforme necessário.

Rozlytrek também está disponível sob a forma de cápsulas, para doentes que conseguem engolir cápsulas inteiras. As cápsulas podem também ser preparadas na forma de uma suspensão oral, para doentes que não conseguem engolir alimentos moles ou que necessitem de utilizar uma sonda de alimentação.

Como tomar

Tome Rozlytrek granulado revestido por película por via oral, polvilhado sobre alimentos moles.

- **Não** divida o conteúdo de uma saqueta de granulado revestido por película para preparar uma dose mais baixa.
- O granulado revestido por película deve ser polvilhado sobre uma ou mais colheres de um alimento mole (como puré, iogurte ou pudim) e ingerido no prazo de 20 minutos após a preparação.
- **Não** esmague ou mastigue o granulado revestido por película para evitar um sabor amargo.
- Beba água após tomar o medicamento.
- O granulado revestido por película não se destina a ser utilizado com uma sonda de alimentação, pois pode entupir a sonda.

Leia as instruções de utilização fornecidas no final deste folheto

Leia e siga atentamente as “**Instruções de utilização**”, fornecidas no final deste folheto, sobre como tomar ou administrar Rozlytrek. Este folheto mostra-lhe pormenores sobre como preparar uma dose, utilizando granulado revestido por película e alimentos moles.

Se vomitar após tomar Rozlytrek

Se ocorrer vômito/regurgitação parcial ou total imediatamente após a administração de uma dose, os cuidadores devem consultar o profissional de saúde para saber quais os passos seguintes.

Se tomar mais Rozlytrek do que deveria

Se tomar mais Rozlytrek do que deveria, fale com um médico ou vá ao hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento e este folheto consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Rozlytrek

- Se faltarem mais de 12 horas até à próxima dose, tome a dose esquecida assim que se lembrar.
- Se faltarem menos de 12 horas até à próxima dose, não tome a dose esquecida. Tome a próxima dose à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Se parar de tomar Rozlytrek

Não pare de tomar este medicamento sem antes falar primeiro com o seu médico. É importante que tome este medicamento todos os dias enquanto o médico lho receitar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis com este medicamento.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves. O seu médico pode reduzir a sua dose, interromper o tratamento por um curto período de tempo ou parar completamente o tratamento se:

- tiver tosse, falta de ar ou inchaço das pernas ou braços (retenção de líquidos). Estes podem ser sinais de problemas de coração (insuficiência cardíaca congestiva)
- se sentir confuso, tiver alterações de humor, problemas de memória ou ver coisas que não existem (alucinações)
- sentir tonturas ou a cabeça a andar à roda, ou sentir o seu coração a bater irregularmente ou rápido, que pode ser sinal de batimento cardíaco anómalo
- notar alguma dor nas articulações, dor nos ossos, deformação ou alterações na sua capacidade de se mover, pois pode ser um sinal de fraturas
- tiver problemas de rim ou artrite, pois poderá ter níveis elevados de ácido úrico no seu sangue.

Informe imediatamente o seu médico se detetar algum dos efeitos indesejáveis acima referidos.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver algum dos efeitos indesejáveis seguintes:

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas:

- sensação de cansaço
- alterações do paladar
- sensação de instabilidade ou tonturas
- visão turva
- inchaço
- diarreia ou prisão de ventre
- sensação de enjojo ou vômitos
- dificuldade em engolir
- sensação de toque anormal, que se parece com sensação de comichão, formigueiro ou ardor
- erupção na pele
- sensação de falta de ar
- tosse ou febre
- dor de cabeça
- aumento de peso
- vômito
- dor ou fraqueza muscular
- dor, incluindo dor nas costas, dor no pescoço, dor musculoesquelética, dor nos membros
- dor no estômago
- dor nas articulações
- sensação estranha e desagradável nos braços ou pernas
- perda de coordenação muscular, instabilidade ao andar
- alterações dos padrões de sono normais
- infeção pulmonar
- infeção das vias urinárias
- incapacidade de esvaziar totalmente a bexiga
- perda de apetite
- pressão arterial baixa
- diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos denominados de neutrófilos
- falta de glóbulos vermelhos suficientes (anemia)
- níveis aumentados de determinadas enzimas do fígado no sangue (AST/ALT)
- nível aumentado de creatina no sangue (uma substância habitualmente eliminada pelos rins através da urina)

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- alterações de humor
- desidratação
- líquido em torno dos pulmões
- desmaio
- pele mais sensível à luz solar

Pouco frequentes: podem afetar menos que 1 em 100 pessoas:

- alterações em alguns químicos no seu sangue causadas pela rápida destruição das células do tumor, que podem causar dano nos órgãos, incluindo os rins, coração e fígado.
- inflamação do músculo do coração

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima referidos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Rozlytrek

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar o granulado revestido por película na embalagem de origem para proteger da humidade.
- Após a adição a um alimento mole, utilizar no prazo de 20 minutos após a preparação.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rozlytrek

A substância ativa é entrectinib. Cada saqueta contém 50 mg de entrectinib.

Os outros componentes são:

- *Núcleo do granulado:* celulose microcristalina (E460), ácido tartárico (E334), sílica coloidal anidra (E551), croscarmelose sódica (E468), estearil fumarato de sódio, manitol (E421), estearato de magnésio (E470b)

- *Revestimento por película:* dióxido de titânio (E171), talco, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172), polietileno glicol 3350, álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado)

Qual o aspeto de Rozlytrek e conteúdo da embalagem

Rozlytrek 50 mg granulado revestido por película é um granulado laranja acastanhado ou laranja acinzentado embalado em saquetas. Cada embalagem contém 42 saquetas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Este folheto foi revisto pela última vez em março de 2025.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instruções de utilização

Rozlytrek

(entrectinib)

Granulado revestido por película para utilização oral

Estas instruções de utilização contêm informações sobre como preparar, tomar e administrar Rozlytrek granulado revestido por película.

Antes de começar

 **Leia estas instruções de utilização** antes de tomar ou administrar Rozlytrek granulado revestido por película.

- Peça ao seu profissional de saúde para lhe mostrar como utilizar Rozlytrek antes de iniciar o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Rozlytrek, fale com o seu profissional de saúde.

Informações importantes que precisa de saber antes de preparar e tomar ou administrar Rozlytrek

- O seu profissional de saúde deve mostrar-lhe como preparar e tomar ou administrar corretamente uma dose diária de Rozlytrek granulado revestido por película. Tome ou administre Rozlytrek granulado revestido por película exatamente como indicado pelo seu profissional de saúde.
- **Não** tome nem administre Rozlytrek a outra pessoa até que lhe tenha sido mostrado como preparar e tomar ou administrar Rozlytrek corretamente.
- Lave as mãos antes e depois de utilizar Rozlytrek.
- Verifique o prazo de validade e a presença de danos no produto antes de o utilizar. **Não** o utilize se estiver fora do prazo ou danificado.
- Se ocorrer vômito ou regurgitação parcial ou total imediatamente após administrar uma dose ao doente, consulte o médico ou farmacêutico do doente para saber quais os passos seguintes.
- Administrar no prazo de 20 minutos após a preparação.

Administração de Rozlytrek granulado revestido por película

O seu profissional de saúde decidirá qual a dose correta de Rozlytrek para si ou para o seu filho.

- Cada saqueta contém 50 mg de Rozlytrek.
- **Não** divida o conteúdo de uma saqueta de granulado revestido por película para preparar uma dose mais baixa.
- Tome Rozlytrek granulado revestido por película por via oral, polvilhado sobre alimentos moles. O granulado revestido por película deve ser polvilhado sobre uma ou mais colheres de um alimento mole (como puré, iogurte ou pudim) e ingerido no prazo de 20 minutos após a preparação.
- **Não** esmague ou mastigue o granulado revestido por película para evitar um sabor amargo.
- Beba água após tomar o medicamento.
- O granulado revestido por película **não pode** ser utilizado com uma sonda de alimentação, pois pode entupir a sonda.

Preparação da administração de Rozlytrek

Passo 1. Lave as mãos.

Passo 2. Para preparar uma dose, é necessário:

- o número necessário de saquetas para administrar a dose prescrita
- uma folha de papel de cozinha ou um prato limpo
- uma colher limpa
- um alimento mole (como puré, iogurte ou pudim)

Passo 3. Conte o número de saquetas (de 50 mg cada) necessárias para administrar a dose prescrita (**Figura A**).

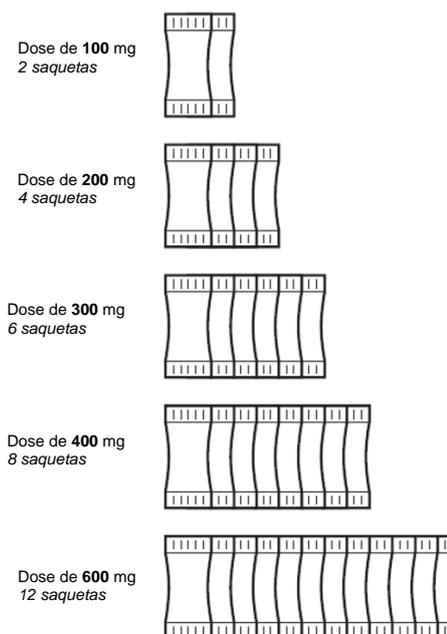


Figura A

Passo 4. Bata na saqueta para garantir que o granulado revestido por película se encontra num dos lados da saqueta.

Segure no lado da saqueta onde se encontram o granulado revestido por película e abra a saqueta à mão ou com uma tesoura (**Figura B**).

Nota: Tenha cuidado para não cortar o granulado revestido por película com a tesoura.

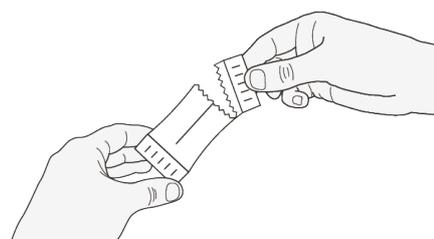


Figura B

Passo 5. Retire uma colher de alimento mole e segure-a por cima de uma folha de papel de cozinha ou de um prato limpo.

Polvilhe o número prescrito de saquetas sobre a colher com o alimento mole (**Figura C**).

Bata nas saquetas para se certificar de que todos o granulado revestido por película é polvilhado no alimento.

Nota: Poderá ser necessário utilizar mais do que uma colher de alimento mole para administrar a dose prescrita.

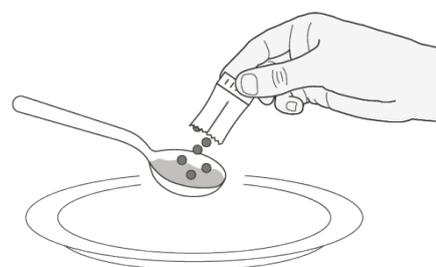


Figura C

Passo 6. Tome ou administre imediatamente o conteúdo da colher com o granulado revestido por película polvilhado sobre o alimento (**Figura D**).

Tome ou administre o conteúdo da colher de alimento mole no prazo de 20 minutos após polvilhar o granulado revestido por película, caso não o possa tomar ou administrar de imediato.

Nota: Não esmague ou mastigue para evitar um sabor amargo.

Se deixar o granulado revestido por película no alimento mole durante demasiado tempo, o revestimento pode dissolver-se e originar um sabor amargo.

Se não for tomado **no prazo de 20 minutos**, deite fora o alimento mole com o granulado revestido por película e prepare uma nova dose (comece no **Passo 2**).



Figura D

Passo 7. Dê aos doentes um pouco de água após a administração de Rozlytrek, para garantir que todos o granulado revestido por película é engolido (**Figura E**).

Os doentes podem tomar qualquer refeição ou bebida à sua escolha após a administração de Rozlytrek, para melhorar o sabor.



Figura E

Passo 8. Observe a boca do doente para se certificar de que todos o granulado revestido por película foi engolido corretamente (**Figura F**).

Se nem todos o granulado revestido por película tiver sido engolido, dê um pouco de água ao doente.

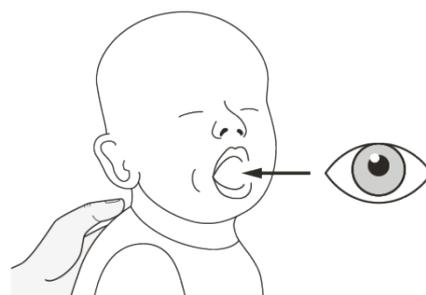


Figura F

Passo 9. Lave as mãos e o material utilizado para administrar Rozlytrek. Deite fora o material descartável, de acordo com os requisitos locais.

Conservar Rozlytrek

- Conservar a temperatura inferior a 30°C e manter o granulado revestido por película na embalagem de origem para proteger da humidade.
- Deitar fora Rozlytrek se for exposto a temperaturas superiores a 30°C e ver a secção 5 do folheto informativo.

- Manter Rozlytrek fora da vista e do alcance das crianças.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para entrectinib, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Atendendo aos dados disponíveis sobre miocardite provenientes de um ou mais ensaios clínicos, da literatura, de notificações espontâneas, incluindo, em nove casos, uma relação temporal estreita e uma suspensão (*de-challenge*) positiva, o Relator do PRAC considera que uma relação causal entre entrectinib e miocardite é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos contendo entrectinib deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a entrectinib, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) entrectinib se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.