

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

Rozlytrek, em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, com tumores sólidos que expressem uma fusão dos genes dos recetores da tirosina cinase neurotrófico (*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).

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

Tumores sólidos positivos para 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).

Cancro do pulmão de não pequenas células ROS1 positivo

É necessário um teste validado para a seleção de doentes 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

Adultos

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

População pediátrica

A dose recomendada de entrectinib para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos é de 300 mg/m² de área de superfície corporal (ASC), uma vez por dia (ver Tabela 1).

Tabela 1: Posologia recomendada para doentes pediátricos

Área de superfície corporal (ASC)	Dose, uma vez por dia
1,11 m ² a 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51m ²	600 mg

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. Caso ocorram vômitos imediatamente após a toma de uma dose de Rozlytrek, os doentes podem repetir a dose.

Ajustes da dose

No caso de reações adversas específicas (ver Tabela 4), 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.

Tabela 2: Esquema de redução da dose para doentes adultos

Esquema de redução da dose	Nível da dose
Dose recomendada	600 mg uma vez por dia
Primeira redução da dose	400 mg uma vez por dia
Segunda redução da dose	200 mg uma vez por dia

População pediátrica

Para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, a dose de Rozlytrek pode ser reduzida até 2 vezes, com base na tolerabilidade (ver Tabela 3).

Para alguns doentes é necessário um esquema posológico intermitente para alcançar a redução de dose pediátrica semanal total recomendada. O tratamento com Rozlytrek deve ser permanentemente descontinuado caso os doentes sejam incapazes de tolerar a menor dose reduzida.

Tabela 3: Esquema de redução da dose para doentes pediátricos

Ação	ASC de 1,11 m ² a 1,50 m ² (uma vez por dia)	ASC ≥ 1,51 m ² (uma vez por dia)
Dose recomendada	400 mg	600 mg
Primeira redução de dose	300 mg	400 mg
Segunda redução de dose	200 mg, em 5 dias de cada semana*	200 mg

*5 dias de cada semana: segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira, sábado e domingo

As recomendações de ajuste da dose de Rozlytrek para doentes adultos e pediátricos em caso de reações adversas específicas são disponibilizadas na Tabela 4 (ver secções 4.4 e 4.8).

Tabela 4: 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

Reação adversa	Gravidade*	Ajuste de dose
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
	<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

Reação adversa	Gravidade*	Ajuste de dose
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspende 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"> • Suspende 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"> • Suspende 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 igual ou superior a 12 anos 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 4).

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 crianças com idade inferior a 12 anos 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. As cápsulas devem ser engolidas inteiras e não podem ser abertas ou dissolvidas uma vez que o conteúdo da cápsula é muito amargo. Rozlytrek pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2), mas não deve ser tomado com toranja ou sumo de toranja (ver secção 4.5).

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 4 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 21,9% (7/32) dos doentes pediátricos tratados com Rozlytrek em ensaios clínicos (ver secção 4.8). As fraturas ósseas foram notificadas em relação a doentes com idade inferior a 12 anos e localizavam-se na extremidade inferior (com predomínio na anca, fémur e tibia). As fraturas ósseas nos doentes pediátricos ocorreram geralmente com trauma reduzido ou nenhum trauma. Três doentes tiveram mais do que uma ocorrência de fratura e 3 doentes interromperam o tratamento com Rozlytrek devido a uma fratura. Todos os doentes continuaram o tratamento com Rozlytrek e todos os acontecimentos de fratura, exceto um, recuperaram.

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 de ácido úrico sérico 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 4 na secção 4.2.

Insuficiência cardíaca congestiva

Foi notificada a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em menos de 5% dos doentes nos ensaios clínicos com Rozlytrek (ver secção 4.8). Estas reacções foram observadas em doentes com ou sem antecedentes de doença cardíaca e resolveram-se em 70% 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 4 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 4 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. Em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, 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 ou de produtos à base de toranja 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 dabigatrano 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) deve ser evitada.

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%.

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 fármacos que aumentem o pH gástrico (por exemplo, antagonistas dos recetores H₂ ou antiácidos).

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 a amamentar.

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, disgeusia, edema, tonturas, diarreia, náuseas, disestesia, dispneia, anemia, aumento de peso, creatinina no sangue aumentada, dor, perturbações cognitivas, vômitos, tosse e pirexia. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 2\%$) foram infeção pulmonar (5,2%), dispneia (4,6%), insuficiência cognitiva (3,8%), derrame pleural (3,0%) e fraturas (2,4%). Ocorreu descontinuação permanente devido a uma reação adversa em 4,6% dos doentes.

Lista tabelar das reações adversas

As Tabelas 5 e 6 resumem as reações adversas medicamentosas (RAMs) que ocorreram em doentes adultos e pediátricos tratados com Rozlytrek em três ensaios clínicos em adultos (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) e num ensaio clínico em doentes pediátricos (STARTRK-NG). A duração mediana de exposição foi de 5,5 meses.

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 ($\geq 1/1.000$ 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 5: Reações adversas medicamentosas ocorridas em doentes adultos e pediátricos tratados com Rozlytrek em ensaios clínicos (N=504)

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Todos os graus (%)	Categoria de frequência (todos os graus)	Grau ≥ 3 (%)
Infeções e infestações	Infeção pulmonar ¹	13,1	Muito frequente	6,0*
	Infeção do trato urinário	12,7	Muito frequente	2,6
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	28,2	Muito frequente	9,7
	Neutropenia ²	11,3	Muito frequente	4,4
Doenças do metabolismo e nutrição	Aumento do peso	26,4	Muito frequente	7,3
	Apetite diminuído	11,9	Muito frequente	0,2
	Hiperuricemia	9,1	Frequente	1,8
	Desidratação	7,9	Frequente	1,0
	Síndrome de lise tumoral	0,2	Pouco frequente	0,2*
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia	42,3	Muito frequente	0,4
	Tonturas ³	39,7	Muito frequente	1,2
	Disestesia ⁴	29,0	Muito frequente	0,2
	Perturbações cognitivas ⁵	24,2	Muito frequente	4,4
	Cefaleia	17,5	Muito frequente	1,0
	Neuropatia sensorial periférica ⁶	15,7	Muito frequente	1,0
	Ataxia ⁷	15,7	Muito frequente	0,8
	Distúrbios do sono ⁸	13,5	Muito frequente	0,4
	Perturbações do humor ⁹	9,1	Frequente	0,6
	Síncope	4,6	Frequente	3,0
Afeções oculares	Visão turva ¹⁰	11,9	Muito frequente	0,4

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Todos os graus (%)	Categoria de frequência (todos os graus)	Grau ≥ 3 (%)
Cardiopatias	Insuficiência cardíaca congestiva ¹¹	3,0	Frequente	2,2
	Prolongamento do QTc no electrocardiograma	2,0	Frequente	0,6
Vasculopatias	Hipotensão ¹²	16,5	Muito frequente	2,4
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	27,0	Muito frequente	5,8*
	Tosse	21,4	Muito frequente	0,6
	Derrame pleural	6,9	Frequente	2,8
Doenças gastrointestinais	Obstipação	42,9	Muito frequente	0,4
	Diarreia	33,5	Muito frequente	2,6
	Náuseas	32,1	Muito frequente	0,8
	Vômitos	23,2	Muito frequente	1,2
	Dor abdominal	11,1	Muito frequente	0,6
	Disfagia	10,1	Muito frequente	0,4
Afeções hepato biliares	AST aumentada	17,5	Muito frequente	3,6
	ALT aumentada	16,1	Muito frequente	3,4
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ¹³	11,5	Muito frequente	1,4
	Reação de fotossensibilidade	2,8	Frequente	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	19,6	Muito frequente	0,6
	Artralgia	19,0	Muito frequente	0,6
	Fraqueza muscular	12,3	Muito frequente	1,2
	Fraturas ¹⁴	6,2	Frequente	2,4
Doenças renais e urinárias	Creatininemia aumentada	25,4	Muito frequente	0,6
	Retenção urinária ¹⁵	10,9	Muito frequente	0,6
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ¹⁶	45,0	Muito frequente	5,0
	Edema ¹⁷	37,3	Muito frequente	1,4
	Dor ¹⁸	24,4	Muito frequente	1,6
	Pirexia	20,0	Muito frequente	0,8

* Grau 3 a 5, incluindo reações adversas fatais (incluindo 2 reações de pneumonia, 2 reações de dispneia 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, atenção alterada, problemas de memória, amnésia, mudanças do estado mental, alucinação, delirium, alucinações visuais e 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 tornozelo, fratura do colo do fêmur, fratura do fêmur, fratura do perônio, fratura do pé, fratura, fratura do úmero, fratura do maxilar inferior, fratura de membro inferior, fratura patológica, fratura da costela, fratura da coluna vertebral por compressão, fratura da coluna vertebral, fratura de stress, fratura da tíbia, 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 6: Reações adversas medicamentosas ocorridas em doentes pediátricos tratados com Rozlytrek em ensaios clínicos

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Adolescentes¹ (N=7)	Todos os doentes pediátricos (N=32)
Infeções e infestações	Muito frequente		Infeção do trato urinário (18,8%), Infeção pulmonar (12,5%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequente	Anemia (57,1%), Neutropenia (42,9%)	Anemia (59,4%), Neutropenia (43,8%)
Doenças do metabolismo e nutrição	Muito frequente	Aumento do peso (57,1%), Apetite diminuído (14,3%)	Aumento do peso (50%), Apetite diminuído (31,3%), Desidratação (25%)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente	Disgeusia (42,9%), Disestesia (28,6%), Perturbações do humor (28,6%), Perturbações cognitivas (14,3%), Cefaleia (14,3%), Síncope (14,3%), Neuropatia sensorial periférica (14,3%), Distúrbios do sono (14,3%)	Cefaleia (31,3%), Disgeusia (21,9%), Perturbações do humor (28,1%), Ataxia (15,6%), Distúrbios do sono (13,3%), Tonturas (12,5%), Neuropatia sensorial periférica (12,5%)
Afeções oculares	Muito frequente	Visão turva (14,3%)	
Vasculopatias	Muito frequente	Hipotensão (14,3%)	Hipotensão (18,8%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequente	Dispneia (28,6%), Tosse (28,6%)	Dispneia (18,8%), Tosse (50%), Derrame pleural (12,5%)
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Náuseas (71,4%), Dor abdominal (28,6%), Obstipação (28,6%)	Náuseas (46,9%), Dor abdominal (28,1%), Obstipação (43,8%), Vômitos (34,4%), Diarreia (37,5%)
Afeções hepatobiliares	Muito frequente	AST aumentada (57,1%), ALT aumentada (42,9%)	AST aumentada (50%), ALT aumentada (50%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequente		Erupção cutânea (25%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequente	Artralgia (14,3%), Mialgia (14,3%)	Fraturas (21,9%)
	Muito frequente	Fraqueza muscular (28,6%)	Fraqueza muscular (18,8%)
Doenças renais e urinárias	Muito frequente	Creatininemia aumentada (57,1%)	Creatininemia aumentada (43,8%), Retenção urinária (21,9%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	Fadiga (42,9%), Dor (57,1%), Pirexia (57,1%)	Fadiga (43,8%), Dor (46,9%), Pirexia (56,3%), Edema (18,8%)

% refere-se a todos os graus

¹Adolescentes (12 a < 18 anos de idade): As reações de grau ≥ 3 notificadas foram neutropenia 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 (6,3%), estado confusional (7,3%), atenção alterada (3,8%), problemas de memória (4,2%), amnésia (2,8%), mudanças do estado mental (1,2%), alucinação (1,0%), delirium (0,8%), alucinações visuais (0,4%) e perturbação mental (0,2%). Foram notificadas perturbações cognitivas de grau 3 em 4,4% dos doentes. Doentes adultos que tinham doença do sistema nervoso central (SNC) no início apresentaram uma frequência mais elevada destas reações adversas (29,7%), comparativamente com os doentes sem doença do SNC (23,1%). O tempo mediano para o início das perturbações cognitivas foi de 0,92 meses.

Fraturas

Ocorreram fraturas em 5,3% (25/475) dos doentes adultos e em 21,8% (7/32) 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. Em 2 doentes pediátricos ocorreram fraturas do colo do fémur bilaterais. 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). Nenhum doente descontinuou Rozlytrek devido a fraturas.

Nos doentes adultos, algumas fraturas ocorreram no contexto de uma queda ou de outro trauma na área afetada. Nos adultos, o tempo mediano para o aparecimento de fraturas foi de 3,4 meses (intervalo: 0,26 meses a 18,5 meses). Rozlytrek foi interrompido em 36,0% dos adultos que tiveram fraturas.

Nos doentes pediátricos, todas as fraturas ocorreram em doentes com trauma reduzido ou nenhum trauma. Foi notificado um total de 11 reações adversas de fraturas nos 7 doentes pediátricos. Nos doentes pediátricos, o tempo mediano para o aparecimento de fraturas foi de 4,3 meses (intervalo: 2,46 meses a 7,39 meses). Rozlytrek foi interrompido em 42,9% (3/7) dos doentes pediátricos que tiveram fraturas. Três das fraturas foram de Grau 2 e quatro fraturas foram de Grau 3. Três das fraturas de Grau 3 foram graves. Não houve notificações de envolvimento de tumor no local da fratura. Todos os acontecimentos de fratura, exceto um, recuperaram.

Ataxia

Foi notificada ataxia (incluindo acontecimentos de ataxia, perturbações de equilíbrio e perturbações da marcha) em 15,7% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento de ataxia foi de 0,4 meses (intervalo: 0,03 meses a 28,19 meses) e a duração mediana foi de 0,7 meses (intervalo: 0,03 meses a 11,99 meses). A maioria dos doentes (67,1%) recuperou da ataxia. Reações adversas relacionadas com ataxia foram observados mais frequentemente em idosos (23,8%) em comparação com doentes com idade inferior a 65 anos (12,8%).

Síncope

Foi notificada síncope em 4,6% 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 504 doentes que receberam entrectinib em ensaios clínicos, 17 (4,0%) doentes com, pelo menos, uma avaliação ECG após o início apresentaram prolongamento do intervalo QTcF de > 60 ms após iniciar entrectinib, e 12 (2,8%) dos doentes apresentaram um intervalo QTcF de ≥ 500 ms (secção 4.4).

Neuropatia sensorial periférica

Foi notificada neuropatia sensorial periférica em 15,7% dos doentes. O tempo mediano para o aparecimento foi de 0,49 meses (intervalo 0,03 meses a 20,93 meses) e a duração mediana foi de 0,8 meses (intervalo: 0,07 meses a 6,01 meses). A maioria dos doentes (55,7%) recuperou da neuropatia periférica.

Afeções oculares

As afeções oculares notificadas em ensaios clínicos incluíram visão turva (8,5%), diplopia (2,6%) e insuficiência visual (1,6%). O tempo mediano para o aparecimento de afeções oculares foi de 1,9 meses (intervalo: 0,03 meses a 21,59 meses). A duração mediana da afeção ocular foi de 1 mês (intervalo 0,03 meses a 14,49 meses). A maioria dos doentes (61,7%) recuperou das reações adversas de afeções oculares.

População pediátrica

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

A segurança de Rozlytrek em doentes pediátricos foi estabelecida com base na extrapolação de dados de três ensaios clínicos abertos e de braço único em doentes adultos com tumores sólidos com fusão dos genes *NTRK* (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2), e dados de 32 doentes pediátricos (30 doentes incluídos no STARTRK-NG e 2 doentes incluídos no STARTRK-2). Destes, 2 doentes tinham idade inferior a 2 anos, 23 doentes tinham 2 a 11 anos, 7 doentes tinham 12 a 17 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 (28,1% vs 3,4%), aumento de peso (21,9% vs 6,9%), cefaleia (6,3% vs 0,6%) e fraturas ósseas (12,5% vs 1,9%).

Existem dados limitados de segurança em adolescentes, no entanto, o perfil de segurança em adolescentes é semelhante ao perfil de segurança global de Rozlytrek. As reações adversas de grau ≥ 3 notificadas nos adolescentes foram neutropenia e cefaleia.

Idosos

Entre os 504 doentes que receberam entrectinib em ensaios clínicos, 130 (25,8%) doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 34 (6,7%) 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, em comparação com doentes com idade inferior a 65 anos, foram tonturas (48,5% vs 36,6%), creatinemia aumentada (31,5% vs 2,3%), hipotensão (21,5% vs 14,7%) e ataxia (23,8% vs 12,8%).

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). 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 150 doentes adultos com tumores sólidos com uma fusão dos genes *NTRK* incluídos nestes ensaios. As características demográficas e da doença, no início, foram: 49,3% homens,

idade mediana de 59 anos (intervalo: 21 anos a 88 anos), 38% e 12% tinham 65 ou mais anos e 75 ou mais anos, respetivamente, 58,7% Caucasianos, 26% Asiáticos, 5,4% Hispânicos ou Latinos e 63% sem antecedentes de tabagismo. O *performance status* ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) no início foi 0 (41,3%), 1 (50 %) ou 2 (8,7%). A maioria dos doentes (95,3%) apresentava doença metastática [sendo as localizações mais frequentes o pulmão (60,7%), gânglios linfáticos (54,7%), osso (27,3%), fígado (36%) e cérebro (20%)], 4,7% dos doentes apresentava doença localmente avançada. 81,3% e 60,7% dos doentes tinham efetuado cirurgia e radioterapia para o cancro, respetivamente. 77,3% dos doentes tinha recebido terapêutica sistémica prévia para o cancro, incluindo quimioterapia (69,3%), e 34% dos doentes não tinha feito terapêuticas sistémicas anteriores para a doença metastática. Os cancros mais frequentes foram sarcoma (21,3 %), cancro do pulmão (20,7%), tumores das glândulas salivares (17,3 %), cancro da tiroide (10,7%), cancro colorretal (7,3%) e cancro da mama (6%). A maioria dos doentes (87,3%) apresentava uma fusão dos genes *NTRK*, detetada por sequenciamento de nova geração (NGS) e 12,7% apresentavam uma fusão dos genes *NTRK* detetada por outros testes baseados em ácidos nucleicos. A duração mediana do seguimento global foi de 30,6 meses.

Os resultados de eficácia em doentes com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK* encontram-se resumidos na Tabela 7.

Tabela 7: Eficácia global por BICR em adultos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*

Objetivo de eficácia	Rozlytrek N=150
Objetivos primários (avaliados por BICR; RECIST 1.1)	
Taxa de resposta objetiva	92/150
Número de respostas	61,3% (53,0; 69,2)
ORR% (IC 95%)	
Resposta completa, n (%)	25 (16,7%)
Resposta parcial, n (%)	67 (44,7%)
Duração da resposta*	
Número (%) de doentes com eventos	50/92 (54,3%)
Mediana, meses (IC 95%)	20 (13,2; 31,1)
Resposta com 6 meses de duração % (IC 95%)	83% (75; 91)
Resposta com 9 meses de duração % (IC 95%)	77% (68; 86)
Resposta com 12 meses de duração % (IC 95%)	66% (56; 76)
Intervalos de confiança (IC) calculados utilizando o método de Clopper-Pearson.	
*Mediana e percentil baseados em estimativas de Kaplan-Meier	

A Tabela 8 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 8: Eficácia por tipo de tumor, em adultos com tumores sólidos positivos para fusão dos genes *NTRK*

Tipo de tumor	Doentes (N=150)	ORR		DOR
		n (%)	IC a 95%	Intervalo (meses)
Sarcoma	32	19 (59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
Cancro do pulmão de não pequenas células	31	20 (64,5)	(45,4; 80,8)	3,7; 58,8*
Salivar (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
Cancro da mama (secretor)	6	5 (83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
Cancro da mama (não secretor)	2	NE; PR	NA	4,2
Cancro da mama (NOS)	1	NE	NA	NA
Cancro da tireoide	16	10 (62,5)	(35,4; 84,8)	5,6; 44,2*
Cancro colorrectal	11	3 (27,3)	(6,0; 61,0)	1,9*; 20,0
Cancros neuroendócrinos	5	2 (40,0)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
Cabeça e pescoço	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 32,6*
Cancro pancreático	4	3 (75,0)	(19,4; 99,4)	7,1; 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
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; 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 78 doentes com caracterização molecular abrangente antes do tratamento com Rozlytrek foi 53,8% [42,2; 65,2]; destes, a ORR em 61 doentes que apresentavam outras alterações genómicas, adicionalmente à fusão dos genes *NTKR* foi 47,5% [34,6; 60,7], e a ORR em 17 doentes sem outras alterações genómicas foi 76,5% [50,1; 93,2].

Resposta intracraniana

Uma avaliação por BICR resultou num subgrupo de 22 doentes adultos com metástases no SNC ao início do estudo, incluindo 13 doentes com lesões mensuráveis no SNC. Foi reportada resposta intracraniana (IC), avaliada por BIRC de acordo com RECIST v1.1, em 9 desses 13 doentes (3 CR e 6 PR), com uma ORR de 69,2% (IC 95%: 38,6; 90,9) e DOR mediana de 17,2 meses (IC 95%: 7,4; NE). Cinco desses 13 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, 12 doentes adultos com tumores primários no SNC foram tratados com Rozlytrek, com um mínimo de 12 meses de seguimento. Um dos 12 doentes adultos teve uma resposta objetiva avaliada por BICR de acordo com RANO.

Eficácia em doentes pediátricos

A eficácia de Rozlytrek em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos baseou-se na extrapolação de dados de três ensaios clínicos abertos e de braço único em doentes adultos com tumores sólidos com fusão dos genes *NTRK* (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2), e em dados de eficácia e de farmacocinética em doentes pediátricos incluídos no STARTRK-NG. A melhor resposta global avaliada por BICR em 5 doentes pediátricos (todos os doentes tinham idade inferior a 12 anos e tinham mais de 6 meses de seguimento: 3 doentes tinham tumores sólidos e 2 doentes tinham tumores primários do SNC) mostrou 2 respostas completas (glioblastoma epitelióide e fibrosarcoma infantil) e 3 respostas parciais (glioma de elevado grau, fibrosarcoma infantil e melanoma metastático). No momento do *cut-off* dos dados, 4 dos 5 doentes pediátricos mantinham a resposta (ver secção 4.2).

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 9.

Tabela 9: 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)
NE, não estimável. Intervalos de confiança (IC) calculados usando o método de Clopper-Pearson. * Taxas livres de eventos baseadas em estimativas de Kaplan-Meier ** Censurado	

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.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rozlytrek em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para a fusão dos genes *NTRK* (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

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.

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 sistêmica 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.

Pharmacocinética em populações especiais

População pediátrica

Dados obtidos a partir de análises da farmacocinética da população demonstram que, em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, uma dose de 400 mg de Rozlytrek uma vez por dia para o intervalo de ASC 1,11 m^2 a 1,50 m^2 , e uma dose de 600 mg de Rozlytrek uma vez por dia para o intervalo de $ASC \geq 1,5 m^2$. resultam numa exposição sistêmica similar à alcançada em adultos tratados com 600 mg de Rozlytrek uma vez por dia.

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 sistêmica foi elevada e as exposições observadas sobrepuseram-se em todos os grupos em estudo (ver secção 4.2).

Efeitos da idade, peso corporal, raça e género

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de entrectinib baseadas na idade (4 anos a 86 anos), sexo, raça (asiática, negra e caucasiana) e peso corporal (32 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 SNC (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
Lactose
Hipromelose
Crospovidona
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Hipromelose
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
Propileno glicol
Laca de alumínio índigo carmim (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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 exsiccante 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 exsiccante de sílica gel integrado na tampa

6.6 Precauções especiais de eliminação

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/1/20/1460/001
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: 30 de maio de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09 de março de 2023

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.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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	31 de dezembro de 2027

<i>versus</i> crizotinib, em doentes CPNPC <i>ROS1</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:	
--	--

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>NTRK</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

VAL.

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

Lote

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

VAL.

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

Lote

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

VAL.

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

Lote

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

VAL.

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

Lote

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

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.

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

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 e crianças com idade igual ou superior a 12 anos com tumores sólidos (cancro), em várias partes do corpo, que seja originado por uma alteração no gene do 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 no gene *ROS1*.

Cancro com tumor sólido positivo para a fusão dos genes *NTRK*

É utilizado quando:

- um teste demonstrou que as suas células cancerígenas têm uma alteração nos genes denominados de “*NTRK*” e 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 com medicamentos denominados de inibidores *NTRK*
- outros tratamentos não funcionaram ou não são adequados para si.

Cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) *ROS1* positivo

É utilizado se o seu cancro do pulmão:

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

Como funciona Rozlytrek

Rozlytrek atua bloqueando a ação de enzimas anormais 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
- tem histórico de fraturas ósseas, ou doenças que possam aumentar o seu risco de partir ossos, denominadas “osteoporose” ou “osteopenia”
- tomar medicação para baixar os níveis de ácido úrico no seu sangue
- tem insuficiência cardíaca (uma incapacidade do seu coração em bombear adequadamente o sangue para fornecer oxigénio ao corpo) – os sinais podem incluir tosse, falta de ar, e inchaço nas suas pernas ou braços
- tem ou tiver tido doenças do coração ou um problema de condução elétrica no coração denominado de “prolongamento do intervalo QTc” – isto é detetado num eletrocardiograma (ECG), ou níveis baixos de eletrólitos (potássio, magnésio, cálcio ou fósforo) no seu sangue
- tem um problema hereditário denominado de “intolerância à galactose”, “deficiência congénita em lactase” ou “má-absorção de glucose-galactose”

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:

- medicamentos para infeções fúngicas (antifúngicos) – tais como o cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- medicamentos para tratar o Síndrome de Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA)/infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) – tais como o ritonavir ou saquinavir
- um medicamento à base de plantas para a depressão - Erva de São João
- medicamentos para parar convulsões ou crises (antiepiléticos) – tais como a fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital

- medicamentos para a tuberculose – tais como a rifampicina, rifabutina
- medicamentos para tratar cânceros sólidos e cancro do sangue – topotecano, lapatinib, mitoxantrona, apalutamida, metotrexato
- um medicamento para a inflamação das articulações ou para doença autoimune das articulações (artrite reumatoide) - metotrexato
- um medicamento para as dores de cabeça tipo enxaqueca - ergotamina
- um medicamento para alívio da dor grave - fentanilo
- um medicamento para doença mental (psicose) ou movimentos e sons involuntários, também denominado de Síndrome de Tourette - pimozida
- um medicamento para o ritmo cardíaco irregular - quinidina
- medicamentos para prevenir a formação de coágulos sanguíneos – varfarina, dabigatrano etexilato
- medicamentos para o refluxo gástrico (azia) – cisaprida, omeprazol
- medicamentos para diminuir o colesterol no sangue – atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina
- medicamentos para suprimir o sistema imunitário do seu corpo ou para prevenir que o seu corpo rejeite um órgão transplantado – sirolimus, tacrolimus, ciclosporina
- medicamentos para a depressão – paroxetina, fluvoxamina
- medicamentos para reduzir os níveis de açúcar no sangue – repaglinida, tolbutamida
- medicamentos para a pressão arterial elevada – bosentano, felodipina, nifedipina, verapamil.

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 Rozlytrek. Tal pode aumentar a quantidade de medicamento presente no seu sangue para um nível prejudicial.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Mulheres e contraceção

Não deve 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 (ex.: preservativo) para não engravidar enquanto estiver a tomar Rozlytrek e durante 5 semanas após parar o tratamento.

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 não deve 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 ou de utilizar máquinas. Rozlytrek pode causar que:

- tenha visão turva
- sinta tonturas
- desmaie (perca consciência)
- se sinta cansado
- 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 resolução dos sintomas. Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre se pode conduzir 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

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, por vezes o seu médico pode reduzir a sua dose, interromper o tratamento por um tempo curto ou parar completamente o tratamento.

Crianças

- Rozlytrek pode ser utilizado em crianças, com idade igual ou superior a 12 anos.
- O seu médico irá determinar a dose correta a utilizar – esta depende da altura e peso da criança.

Como tomar

Tome Rozlytrek pela boca – com ou sem alimentos. Engula cada cápsula inteira. Não abra ou dissolva as cápsulas, uma vez que os conteúdos da cápsula são muito amargos.

Se vomitar após tomar Rozlytrek

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

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 depois 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 Rozlytrek 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 após tomar Rozlytrek. 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 e inchaço das pernas ou braços (retenção de líquidos). Estes podem ser sinais de problemas de coração
- se sentir confuso, tiver alterações de humor, problemas de memória ou alucinações (ver coisas que não existem)
- sentir tonturas ou a cabeça a andar à roda, ou sentir o seu coração a bater irregularmente ou rápido, que pode ser sinal de ritmo cardíaco anómalo
- notar alguma dor nas articulações, dor nos ossos, deformação ou alterações na sua capacidade de se mover
- tiver problemas de rim ou artrite, pois tal pode ser o resultado de níveis elevados de ácido úrico no seu sangue.

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
- prisão de ventre
- alterações do paladar
- sensação de instabilidade ou tonturas

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

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- alterações de humor
- desidratação
- líquido nos pulmões
- desmaio
- aumento da sensibilidade da pele 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.

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 VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.
- 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.

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, lactose (ver secção 2 “Rozlytrek contém lactose”), hipromelose, crospovidona, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.
- *Invólucro da cápsula:* hipromelose, 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:

Portugal

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

Este folheto foi revisto pela última vez em março de 2023.

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>.