

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg entrektinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 65 mg laktózy.

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg entrektinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 130 mg laktózy a 0,6 mg azobarviva oranžové žluti (E 110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka velikosti 2 (délka 18 mm), žluté neprůhledné tělo a víčko, s modrým nápisem ENT 100 vytištěným na těle tobolky.

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka velikosti 0 (délka 21,7 mm), oranžové neprůhledné tělo a víčko, s modrým nápisem ENT 200 vytištěným na těle tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fúze genu neurotrofního tyrosinkinázového receptoru (NTRK)

Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů starších než 1 měsíc se solidními nádory s fúzí genu *NTRK*,

- kteří mají onemocnění, které je lokálně pokročilé, metastazující, nebo kde chirurgická resekce může vyústit v závažnou morbiditu, a
- kteří neobdrželi předchozí léčbu inhibitory *NTRK*
- kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby (viz body 4.4 a 5.1).

Fúze genu *ROS1*

Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez předchozí léčby inhibitory *ROS1*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Rozlytrek má být zahájena lékařem se zkušenostmi v používání protinádorových léčivých přípravků.

Výběr pacientů

*Fúze genu *NTRK**

K výběru pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* se požaduje validované vyšetření. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek musí být prokázána pozitivita na fúzi genu *NTRK* (viz bod 5.1).

*Fúze genu *ROS1**

K výběru dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC se požaduje validované vyšetření. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek musí být prokázána pozitivita na *ROS1* (viz bod 5.1).

Dávkování

Přípravek Rozlytrek je dostupný ve formě tvrdých tobolek nebo potahovaných granulí.

Je třeba, aby lékař předepsal nejvhodnější lékovou formu podle požadované dávky a potřeb pacienta.

- U pacientů schopných polknout celé tablety a u kterých požadovaná dávka je 100 mg nebo je násobkem 100 mg, se doporučují celé tablety. Pacienti, pro které je obtížné nebo nemožné polykat tablety nebo kteří vyžadují enterální podání (např. gastrické nebo nasogastrické), mohou užít tablety přípravku Rozlytrek podané jako perorální suspenze. Viz níže uvedenou část Způsob podání a bod 6.6.
- Potahované granule přípravku Rozlytrek se doporučují u pediatrických pacientů, pro které je obtížné nebo nemožné polykat tablety, ale kteří mohou polykat měkkou stravu a u kterých požadovaná dávka je 50 mg nebo je násobkem 50 mg. Potahované granule je třeba nasypat na měkkou stravu. Viz informace pro předepisování v souhrnu údajů o přípravku Rozlytrek potahované granule.

Dospělí

Doporučená dávka pro dospělé je 600 mg entrectinibu jednou denně.

Pediatrická populace

Pediatrická populace ve věku > 6 měsíců

Doporučená dávka pro pediatrické pacienty ve věku > 6 měsíců závisí na ploše povrchu těla (BSA) (viz tabulka 1). Pacientům, pro které je obtížné nebo nemožné polykat tablety, ale kteří dokáží polykat měkkou stravu, lze přípravek Rozlytrek podat ve formě potahovaných granulí. Viz informace pro předepisování v souhrnu údajů o přípravku Rozlytrek potahované granule.

Tabulka 1: Doporučené dávkování pro pediatrické pacienty ve věku > 6 měsíců

Plocha povrchu těla (BSA)*	Dávka jednou denně
≤ 0,42 m ²	250 mg/m ^{2**}
0,43 m ² až 0,50 m ²	100 mg

Plocha povrchu těla (BSA)*	Dávka jednou denně
0,51 m ² až 0,80 m ²	200 mg
0,81 m ² až 1,10 m ²	300 mg
1,11 m ² až 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

* Kategorie BSA a doporučené dávkování v tabulce 1 vychází z expozic těsně odpovídajícím cílové dávce 300 mg/m².

** Ke zvyšování dávky po 10 mg lze použít tobolky připravené jako perorální suspenze. Viz níže uvedenou část Způsob podání a bod 6.6.

Pediatrickí pacienti ve věku > 1 měsíc až ≤ 6 měsíců

Doporučená dávka entrektinibu pro pediatrické pacienty ve věku > 1 měsíc až ≤ 6 měsíců je 250 mg/m² BSA jednou denně formou tobolek připravených jako perorální suspenze.

Tobolky podané jako perorální suspenze (perorální nebo enterální podání) lze použít ke zvyšování dávky po 10 mg. Denní podávaná dávka má být zaokrouhlena na nejbližších 10 mg, jak je popsáno v níže uvedené části Způsob podání a v bodu 6.6.

Délka léčby

Doporučuje se pokračovat v léčbě přípravkem Rozlytrek do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Opožděné nebo vynechané dávky

Vynechanou dávku přípravku Rozlytrek lze užít později, pokud do podání další dávky zbývá nejméně 12 hodin.

Pokud se bezprostředně po užití přípravku Rozlytrek ve formě celých tobolek objeví zvracení, mohou pacienti dávku zopakovat.

Pokud jsou tobolky jako perorální suspenze podávány jinými osobami než zdravotnickým pracovníkem (např. pečovateli nebo rodiči) a pacient bezprostředně po podání dávky část dávky nebo celou dávku vyvrací/vyplivne, pečovatelé se mají poradit se zdravotnickým pracovníkem, jak dále postupovat.

Úpravy dávkování

V případě stanovených nežádoucích účinků (viz tabulka 3) nebo podle úsudku předepisujícího lékaře po zvážení bezpečnosti nebo snášenlivosti u konkrétního pacienta může léčba nežádoucích účinků vyžadovat dočasné přerušení, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Rozlytrek.

Dospělí

Dávku přípravku Rozlytrek pro dospělé pacienty lze snížit až dvakrát podle snášenlivosti (viz tabulka 2). V případě pacientů, kteří netolerují dávku 200 mg jednou denně, má být přípravek Rozlytrek trvale vysazen.

Pediatrická populace

Dávku přípravku Rozlytrek pro pediatrické pacienty starší než 1 měsíc lze snížit až dvakrát podle snášenlivosti (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Snížení dávky pro dospělé a pediatrické pacienty

Počáteční dávka jednou denně	První snížení dávky	Druhé snížení dávky	Netoleruje-li pacient přípravek Rozlytrek po dvojnásobném snížení dávky, přípravek Rozlytrek trvale vysadte.
250 mg/m ²	Snížte dávku jednou denně na dvě třetiny počáteční dávky*	Snížte dávku jednou denně na jednu třetinu počáteční dávky*	
100 mg	50 mg nebo 100 mg jednou denně podle plánu**	50 mg jednou denně	
200 mg	150 mg jednou denně	100 mg jednou denně	
300 mg	200 mg jednou denně	100 mg jednou denně	
400 mg	300 mg jednou denně	200 mg jednou denně	
600 mg	400 mg jednou denně	200 mg jednou denně	
* Ke zvyšování dávky po 10 mg lze použít tobolky připravené jako perorální suspenze. Viz níže uvedenou část Způsob podání a bod 6.6.			
** Pondělí (100 mg), úterý (50 mg), středa (100 mg), čtvrtek (50 mg), pátek (100 mg), sobota (50 mg) a neděle (100 mg).			

Doporučení pro úpravu dávky přípravku Rozlytrek pro dospělé a pediatrické pacienty v případě stanovených nežádoucích účinků jsou uvedena v tabulce 3 (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 3: Doporučená úprava dávky přípravku Rozlytrek pro dospělé a pediatrické pacienty v případě nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
Městnavé srdeční selhání	Symptomatické při lehké až středně těžké aktivitě nebo námaze včetně případů s indikovaným zákrokem (stupeň 2 nebo 3)	• Přípravek Rozlytrek vysadte do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň • Pokračujte se sníženou dávkou
	Těžké s příznaky v klidu, při minimální aktivitě nebo v případech s indikovaným zákrokem (stupeň 4)	• Přípravek Rozlytrek vysadte do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň • Pokračujte se sníženou dávkou nebo přípravek Rozlytrek vysadte dle klinické potřeby
Kognitivní poruchy	Netolerovatelné, ale středně těžké změny narušující každodenní činnosti (netolerovatelný stupeň 2)	• Přípravek Rozlytrek vysadte do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň anebo na výchozí stav • Pokračujte se stejnou dávkou nebo se sníženou dávkou dle klinické potřeby
	Těžké změny omezující každodenní činnosti (stupeň 3)	• Přípravek Rozlytrek vysadte do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň nebo na výchozí stav • Pokračujte se sníženou dávkou
	Akutní záchvat indikovaný kvůli nežádoucí příhodě (stupeň 4)	• V případě déletrvajících, těžkých nebo netolerovatelných příhod přípravek Rozlytrek vysadte dle klinické potřeby
Hyperurikemie	Symptomatická nebo stupeň 4	• Zahajte podávání léků ke snížení hladiny solí kyseliny močové • Přípravek Rozlytrek vysadte do zlepšení známek nebo příznaků

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
		● Pokračujte s přípravkem Rozlytrek ve stejné nebo snížené dávce
Prodloužení intervalu QT	QTc 481 – 500 ms	● Přípravek Rozlytrek vysad'te do zlepšení na výchozí stav ● Pokračujte v léčbě se stejnou dávkou
	QTc delší než 500 ms	● Přípravek Rozlytrek vysad'te do zlepšení QTc na výchozí stav ● Pokračujte se stejnou dávkou, pokud byly určeny a odstraněny faktory vyvolávající prodloužení intervalu QT ● Pokračujte se sníženou dávkou, pokud <u>nebyly</u> určeny jiné faktory vyvolávající prodloužení intervalu QT
	Torsades de pointes; polymorfní ventrikulární tachykardie; známky/příznaky těžké arytmie	● Přípravek Rozlytrek trvale vysad'te
Zvýšení aminotransferáz	Stupeň 3	● Přípravek Rozlytrek vysad'te do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň anebo na výchozí stav ● Pokračujte se stejnou dávkou, pokud dojde k ústupu během 4 týdnů ● Trvale vysad'te, pokud nežádoucí účinek neustoupí během 4 týdnů ● Pokračujte se sníženou dávkou při opakujících se příhodách stupně 3, které ustoupí během 4 týdnů
	Stupeň 4	● Přípravek Rozlytrek vysad'te do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň anebo na výchozí stav ● Pokračujte se sníženou dávkou, pokud dojde k ústupu během 4 týdnů ● Trvale vysad'te, pokud nežádoucí účinek neustoupí během 4 týdnů ● Trvale vysad'te při opakujících se příhodách stupně 4
	ALT nebo AST vyšší než trojnásobek ULN se současně celkovým bilirubinem vyšším než 2násobek ULN (při nepřítomnosti cholestázy nebo hemolýzy)	● Přípravek Rozlytrek trvale vysad'te
Anémie nebo neutropenie	Stupeň 3 nebo 4	● Přípravek Rozlytrek vysad'te do zlepšení na stupeň 2 nebo nižší stupeň nebo na výchozí hodnotu

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
		• Pokračujte se stejnou dávkou nebo se sníženou dávkou dle klinické potřeby
Další klinicky významné nežádoucí účinky	Stupeň 3 nebo 4	• Přípravek Rozlytrek vysaďte do ústupu nebo zlepšení nežádoucího účinku na stupeň 1 anebo na výchozí stav • Pokračujte se stejnou nebo sníženou dávkou, pokud dojde k ústupu během 4 týdnů • Zvažte trvalé vysazení, pokud nežádoucí účinek neustoupí během 4 týdnů • Trvale vysaďte při opakujících se příhodách stupně 4
* Závažnost definovaná pomocí kritérií National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) verze 4.0.		

Léčba silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A

U dospělých i pediatrických pacientů starších než 1 měsíc je třeba se vyhnout souběžné léčbě silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A (viz bod 4.4).

Je-li u dospělých souběžné podávání nevyhnutelné, použití silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A s přípravkem Rozlytrek má být omezeno na 14 dnů a dávka přípravku Rozlytrek má být snížena takto:

- 100 mg jednou denně při použití silných inhibitorů CYP3A (viz bod 4.5)
- 200 mg jednou denně při použití středně silných inhibitorů CYP3A.

Po ukončení souběžné léčby silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A se lze vrátit k dávce přípravku Rozlytrek užívané před nasazením silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A. V případě inhibitorů CYP3A4 s dlouhým poločasem může být zapotřebí vymývací období (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) nebo těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater mají být pečlivě sledováni z hlediska funkce jater a nežádoucích účinků (viz tabulka 3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování. Podávání entrektinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebylo studováno (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost entrektinibu u pediatrických pacientů ve věku 1 měsíce a mladších nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Rozlytrek je určen k perorálnímu nebo enterálnímu (např. gastrickému nebo nasogastrickému) podání.

Přípravek Rozlytrek lze užívat nezávisle na jídle (viz bod 5.2), nemá se ale užívat spolu s grapefruitem, grapefruitovou šťávou ani hořkými pomeranči (viz bod 4.5).

Tvrdé tobolky mají být polykány celé. Tobolky nedrťte ani nekousejte.

Tobolky podané jako perorální suspenze

Podrobnosti k přípravě tobolek jako perorální suspenze viz bod 6.6.

Přípravek Rozlytrek musí být podán okamžitě po přípravě jako perorální suspenze. Suspenzi, která není podána do 2 hodin, zlikvidujte (viz bod 6.4).

Po podání perorální suspenze se má pacient napít vody, aby došlo k úplnému polknutí přípravku. Je-li třeba enterální (např. gastrické nebo nasogastrické) podání, perorální suspenzi podejte sondou. Po podání přípravku Rozlytrek je třeba sondu propláchnout vodou nebo mlékem. Při podání přípravku sondou se řiďte pokyny výrobce, viz bod 6.6.

Podrobné pokyny k podání tobolek připravených jako perorální suspenze jsou uvedeny v návodu k použití na konci příbalové informace.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost mezi typy nádorů

Přínos přípravku Rozlytrek byl stanoven v jednoramenných klinických studiích, které zahrnovaly relativně malý vzorek pacientů, jejichž nádory projevovaly fúze genu *NTRK*. Příznivé vlivy přípravku Rozlytrek byly prokázány na základě celkové míry odpovědi a trvání odpovědi u omezeného počtu typů nádorů. Účinek může být kvantitativně odlišný v závislosti na typu nádoru stejně tak jako na průvodních genomových změnách (viz bod 5.1). Z těchto důvodů přípravek Rozlytrek má být použit pouze tehdy, pokud nejsou jiné vhodné možnosti léčby (tj. pro které klinický přínos nebyl stanoven nebo kde takové možnosti léčby byly vyčerpány).

Kognitivní poruchy

V rámci klinických studií přípravku Rozlytrek byly hlášeny kognitivní poruchy včetně zmatenosti, změn psychiky, zhoršení paměti a halucinací (viz bod 4.8). Tyto příhody se vyskytovaly častěji u pacientů nad 65 let než u mladších. U pacientů má být sledován výskyt projevů kognitivních změn.

Léčba přípravkem Rozlytrek má být upravena podle závažnosti kognitivních poruch tak, jak je uvedeno v tabulce 3 v bodě 4.2.

Pacienti mají být informováni o možnosti kognitivních změn při léčbě přípravkem Rozlytrek. Pacienti mají být poučeni, že při výskytu kognitivních poruch nesmí do odeznění příznaků řídit ani obsluhovat stroje (viz bod 4.7).

Fraktury

V klinických studiích byly u 29,7 % (27/91) pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek hlášeny fraktury (viz bod 4.8). Fraktury dolní končetiny se nejčastěji vyskytly u pediatrických pacientů do 12 let (především femuru, tibie, chodidla a fibuly). U dospělých i pediatrických pacientů se některé fraktury vyskytly při pádu nebo jiném zranění postižené oblasti. U 14 pediatrických pacientů se vyskytla více než jedna fraktura. Fraktury u většiny pediatrických pacientů se vyléčily (viz bod 4.8).

U 5 pediatrických pacientů byla léčba přípravkem Rozlytrek kvůli fraktuře přerušena. Šest pediatrických pacientů ukončilo léčbu kvůli frakturám.

Pacienty se známkami nebo příznaky fraktur (např. bolest, porucha chůze, porucha hybnosti, deformace) je třeba neprodleně vyšetřit.

Hyperurikemie

Hyperurikemie byla pozorována u pacientů léčených entrektinibem. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek a pravidelně během léčby mají být vyšetřeny hladiny kyseliny močové v séru. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky hyperurikemie. Podávání léčivých přípravků snižujících uráty má být zahájeno dle klinické potřeby a přípravek Rozlytrek má být vysazen v případě známek a příznaků hyperurikemie. Dávka přípravku Rozlytrek má být upravena podle závažnosti tak, jak je uvedeno v tabulce 3 v bodě 4.2.

Městnavé srdeční selhání

V rámci klinických studií s přípravkem Rozlytrek byly hlášeny případy městnavého srdečního selhání u 5,4 % pacientů (viz bod 4.8). Tyto případy byly zjištěny u pacientů s anamnézou i bez anamnézy srdečního onemocnění a byly vyřešeny u 63,0 % těchto pacientů zavedením vhodné klinické léčby a/nebo snížením/vysazením dávky přípravku Rozlytrek.

U pacientů s příznaky nebo známými rizikovými faktory městnavého srdečního selhání je před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek třeba zhodnotit ejekční frakci levé komory. Pacienti užívající přípravek Rozlytrek mají být pečlivě sledováni a v případě výskytu klinických známek a příznaků městnavého srdečního selhání včetně dušnosti nebo otoku mají být vyšetřeni a léčeni, pokud je to klinicky vhodné.

Léčba přípravkem Rozlytrek má být upravena podle závažnosti městnavého srdečního selhání tak, jak je uvedeno v tabulce 3 v bodě 4.2.

Prodloužení intervalu QTc

U pacientů léčených přípravkem Rozlytrek v klinických studiích byly pozorovány případy prodloužení intervalu QTc (viz bod 4.8).

Pacienti s výchozím intervalem QTc delším než 450 ms, pacienti s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QTc a pacienti užívající léčivé přípravky prokazatelně prodlužující interval QTc nemají přípravek Rozlytrek užívat.

Pacienti s elektrolytovou nerovnováhou nebo s významným srdečním onemocněním, včetně nedávného infarktu myokardu, městnavého srdečního selhání, nestabilní anginy pectoris a bradyarytmie, nemají přípravek Rozlytrek užívat. V případě, že u pacienta s kterýmkoli z těchto onemocnění převládá podle ošetřujícího lékaře potenciální prospěch přípravku Rozlytrek nad potenciálním rizikem, má být provedeno další sledování a má být zvážena konzultace u odborného lékaře.

Doporučuje se provést výchozí posouzení EKG a elektrolytů a posouzení EKG a elektrolytů po 1 měsíci léčby přípravkem Rozlytrek. Zároveň se během léčby přípravkem Rozlytrek doporučuje pravidelné monitorování EKG a elektrolytů podle klinické indikace.

Léčba přípravkem Rozlytrek má být upravena podle závažnosti prodloužení intervalu QTc tak, jak je uvedeno v tabulce 3 v bodě 4.2.

Ženy ve fertilním věku

Přípravek Rozlytrek může při užívání během těhotenství poškodit plod. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a až 5 týdnů po poslední dávce přípravku Rozlytrek používat vysoce účinné metody antikoncepce.

Muži s partnerkou ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Rozlytrek a nejméně 3 měsíce po poslední dávce používat vysoce účinné metody antikoncepce (viz body 4.6 a 5.3).

Lékové interakce

Souběžné podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A zvyšuje koncentrace entrektinibu v plazmě (viz bod 4.5), a tím může zvyšovat četnost nebo závažnost nežádoucích účinků. Je třeba se vyvarovat souběžného podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A. Je-li souběžné podávání u dospělých pacientů nevyhnutelné, je nutné snížit dávku přípravku Rozlytrek (viz bod 4.2).

Během léčby přípravkem Rozlytrek je třeba se vyvarovat konzumace grapefruitu, grapefruitových produktů a hořkých pomerančů.

Souběžné podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným induktorem CYP3A nebo P-gp snižuje koncentrace entrektinibu v plazmě (viz bod 4.5), a tím může snižovat účinnost přípravku Rozlytrek; je proto třeba se mu vyhnout.

Intolerance laktózy

Přípravek Rozlytrek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Oranžová žluť (E 110)

Přípravek Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky obsahuje oranžovou žluť (E 110), která může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky entrektinibu na jiné léčivé přípravky

Účinek entrektinibu na substráty CYP

Entrektinib je slabým inhibitorem CYP3A4. Souběžné podávání entrektinibu v dávce 600 mg jednou denně s perorálním midazolamem (citlivý substrát CYP3A) zvýšilo u pacientů AUC midazolamu o 50 %, ale snížilo C_{max} midazolamu o 21 %. Při podávání entrektinibu společně s citlivými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozmezím (např. cisaprid, cyklosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, chinidin, takrolimus, alfentanil a sirolimus) se doporučuje opatrnost kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků.

Účinek entrektinibu na substráty P-gp

In vitro údaje naznačují, že entrektinib je potenciálním inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp).

Při souběžném podání jednorázové 600mg dávky entrektinibu s digoxinem (citlivý substrát P-gp) se C_{max} digoxinu zvýšila o 28 % a AUC o 18 %. Renální clearance digoxinu byla podobná při monoterapii digoxinem i při souběžném podání digoxinu s entrektinibem; to naznačuje minimální účinek entrektinibu na renální clearance digoxinu.

Účinek entrektinibu na absorpci digoxinu se nepovažuje za klinicky významný, ale není známo, zda vliv entrektinibu může být větší na citlivější perorální substráty P-gp, jako je dabigatran-etexilát.

Účinek entrektinibu na substráty BCRP

Ve studiích *in vitro* byla pozorována inhibice BCRP.

Klinický význam této inhibice není znám, při souběžném podávání citlivých perorálních substrátů BCRP (např. methotrexát, mitoxantron, topotekan, lapatinib) s entrektinibem se ale doporučuje opatrnost kvůli riziku zvýšené absorpce.

Účinek entrektinibu na substráty jiných transportérů

In vitro údaje naznačují, že entrektinib je slabým potenciálním inhibitorem polypeptidu přenášejícího organické anionty (OATP)1B1. Klinický význam této inhibice není znám, při souběžném podávání citlivých perorálních substrátů OATP1B1 (např. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, repaglinid, bosentan) s entrektinibem se ale doporučuje opatrnost kvůli riziku zvýšené absorpce.

Účinek entrektinibu na substráty enzymů regulovaných PXR

Podle studií *in vitro* může entrektinib indukovat enzymy regulované receptorem pregnanu X (PXR) (např. skupina CYP2C a UGT). Souběžné podávání entrektinibu se substráty CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP2C19 (např. repaglinid, warfarin, tolbutamid nebo omeprazol) může snížit jejich expozici.

Perorální antikoncepce

V současnosti není známo, zda může entrektinib snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce. Ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci mají proto zároveň používat bariérovou metodu (viz bod 4.6).

Účinky jiných léčivých přípravků na entrektinib

Podle *in vitro* údajů je CYP3A4 převládajícím enzymem zprostředkujícím metabolismus entrektinibu a tvorbu jeho hlavního aktivního metabolitu M5.

Účinek induktorů CYP3A nebo P-gp na entrektinib

Souběžné podání vícečetných dávek perorálního rifampicinu, silného induktoru CYP3A, s jednorázovou dávkou perorálního entrektinibu snížilo AUC_{inf} entrektinibu o 77 % a C_{max} o 56 %.

Souběžné podávání entrektinibu a induktorů CYP3A/P-gp (mimo jiné karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*], apalutamid, ritonavir, dexamethason) má být vyloučeno.

Nelze-li se vyhnout souběžnému podávání přípravku Rozlytrek s dexamethasonem, je třeba, aby zdravotnický pracovník stanovil doporučenou dávku dexamethasonu.

Účinek inhibitorů CYP3A nebo P-gp na entrektinib

Souběžné podání itraconazolu, silného inhibitoru CYP3A4, s jednorázovou dávkou perorálního entrektinibu zvýšilo AUC_{inf} o 600 % a C_{max} o 173 %. Na základě fyziologicky podloženého farmakokinetického modelování (PBPK) se účinek podobného rozsahu předpokládá i u dětí ve věku od 2 let.

Je třeba se vyvarovat souběžného podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A (mimo jiné ritonavir, sachinavir, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, grapefruitu nebo hořké pomeranče). Je-li souběžné užívání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 nevyhnutelné, je nutné upravit dávku entrektinibu (viz bod 4.2).

Významný účinek inhibitorů P-gp na farmakokinetiku entrektinibu se sice nepředpokládá, při souběžném podávání silných nebo středně silných inhibitorů P-gp (např. verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoxamin, paroxetin) s entrektinibem se přesto doporučuje opatrnost vzhledem k riziku vyšší expozice entrektinibu (viz bod 5.2).

Účinek léčivých přípravků ke zvýšení žaludečního pH na entrektinib

Souběžné podání inhibitoru protonové pumpy (PPI) lansoprazolu s jednorázovou dávkou entrektinibu 600 mg snížilo AUC entrektinibu o 25 % a C_{max} o 23 %.

Při souběžném podání entrektinibu s PPI nebo jinými přípravky ke zvýšení žaludečního pH (např. antagonisté H₂-receptoru nebo antacida) není požadována žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku si mají před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek provést těhotenský test pod lékařským dohledem.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 5 týdnů po poslední dávce přípravku Rozlytrek používat vysoce účinné metody antikoncepce.

V současnosti není známo, zda může entrektinib snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci mají proto zároveň používat bariérovou metodu.

Muži s partnerkou ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Rozlytrek používat vysoce účinné metody antikoncepce (viz bod 5.3).

Těhotenství

Údaje o podávání entrektinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Podle studií na zvířatech a mechanismu účinku může entrektinib při užívání během těhotenství způsobit poškození plodu (viz body 4.4 a 5.3).

Podávání přípravku Rozlytrek se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Pacientky užívající přípravek Rozlytrek mají být poučeny o možném riziku pro plod. Pacientky musí být poučeny, že v případě otěhotnění se musí obrátit na lékaře.

Kojení

Není známo, zda se entrektinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Rozlytrek přerušeno.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech hodnotící účinky entrektinibu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rozlytrek má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni, aby během léčby přípravkem Rozlytrek, pokud se u nich vyskytnou nežádoucí účinky na kognici, synkopa, rozmazané vidění nebo závrat', neřídili ani neobsluhovali stroje (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly únava, zácpa, průjem, závrať, porucha chuti, otok, zvýšení tělesné hmotnosti, anémie, zvýšení kreatininu v krvi, nauzea, porucha čítí, bolest, zvracení, horečka, artralgie, zvýšení aspartátaminotransferázy, dušnost, kognitivní poruchy, kašel a zvýšení alaninaminotransferázy. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) byly plicní infekce (5,3 %), fraktury (4,1 %), dušnost (3,6 %), kognitivní porucha (2,9 %), pleurální výpotek (2,5 %) a horečka (2,5 %). K trvalému ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku došlo u 6,0 % pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 uvádí přehled nežádoucích účinků, které se vyskytly u 762 dospělých a 91 pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek ve třech klinických studiích u dospělých (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2) a jedné klinické studii u pediatrických pacientů (STARTRK-NG) a jedné klinické studii u dospělých a pediatrických pacientů (TAPISTRY). Medián trvání expozice byl 8,6 měsíce.

Tabulka 5 zahrnuje pediatrické pacienty ze tří klinických studií, STARTRK-NG, STARTRK-2 a TAPISTRY. Medián trvání expozice byl 11,1 měsíce. Pediatrické údaje v popisu vybraných nežádoucích účinků odrážejí expozici přípravku Rozlytrek v této rozšířené pediatrické bezpečnostní populaci ($n = 91$). Bezpečnostní profil zjištěný v rozšířené pediatrické populaci byl v souladu se známým pediatrickým bezpečnostním profilem pro integrovanou bezpečnostní populaci v tabulce 4 níže.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Jsou použity následující kategorie četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající četnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky u dospělých a pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek v klinických studiích ($n = 853$)

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně (%)	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Stupeň ≥ 3 (%)
Infekce a infestace	Infekce močových cest	15,7	Velmi časté	2,7
	Plicní infekce ¹	14,4	Velmi časté	6,1*
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	33,4	Velmi časté	9,7
	Neutropenie ²	15,8	Velmi časté	6,1
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení tělesné hmotnosti	34,1	Velmi časté	10,6
	Hyperurikémie	16,4	Velmi časté	2,3
	Snížená chuť k jídlu	13,0	Velmi časté	0,7
	Dehydratace	6,6	Časté	1,1
	Syndrom nádorového rozpadu	0,2	Méně časté	0,2*
Poruchy nervového systému	Závrať ³	36,5	Velmi časté	1,9
	Dysgeuzie	35,8	Velmi časté	0,2
	Dysestezie ⁴	24,9	Velmi časté	0,4
	Kognitivní poruchy ⁵	23,3	Velmi časté	3,6
	Periferní senzorická neuropatie ⁶	16,2	Velmi časté	1,1
	Bolest hlavy	16,1	Velmi časté	0,6
	Ataxie ⁷	15,1	Velmi časté	1,5
	Poruchy spánku ⁸	12,8	Velmi časté	0,4

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně (%)	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Stupeň ≥ 3 (%)
	Poruchy nálady ⁹	9,4	Časté	0,6
	Synkopa	5,0	Časté	3,5
Poruchy oka	Rozmazané vidění ¹⁰	11,7	Velmi časté	0,2
Srdeční poruchy	Městnavé srdeční selhání ¹¹	5,4	Časté	2,5*
	Prodloužení intervalu QTc na elektrokardiogramu	3,6	Časté	0,9
	Myokarditida	0,2	Méně časté	0,1
Cévní poruchy	Hypotenze ¹²	15,9	Velmi časté	2,3
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	23,8	Velmi časté	4,9*
	Kašel	21,1	Velmi časté	0,4
	Pleurální výpotek	6,0	Časté	2,2
Gastrointestinální poruchy	Zácpa	42,3	Velmi časté	0,4
	Průjem	37,9	Velmi časté	2,2
	Nauzea	30,0	Velmi časté	0,6
	Zvracení	25,1	Velmi časté	1,1
	Bolest břicha	11,6	Velmi časté	0,6
	Dysfagie	10,7	Velmi časté	0,6
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení AST	21,1	Velmi časté	2,9
	Zvýšení ALT	20,2	Velmi časté	3,2
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ¹³	13,4	Velmi časté	1,2
	Fotosenzitivní reakce	1,9	Časté	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	21,0	Velmi časté	0,7
	Myalgie	19,7	Velmi časté	0,8
	Fraktury ¹⁴	11,3	Velmi časté	3,4
	Svalová slabost	10,4	Velmi časté	1,3
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení kreatininu v krvi	31,5	Velmi časté	1,2
	Retence moči ¹⁵	10,4	Velmi časté	0,6
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ¹⁶	43,5	Velmi časté	5,0
	Otok ¹⁷	34,3	Velmi časté	1,8
	Bolest ¹⁸	25,6	Velmi časté	1,5
	Horečka	23,8	Velmi časté	0,9

* Stupně 3 až 5, zahrnující fatální nežádoucí účinky (včetně 4 pneumonií, 3 dušností, 1 srdečního selhání a 1 syndromu nádorového rozpadu)

¹ Plicní infekce (bronchitida, infekce dolních cest dýchacích, plicní infekce, pneumonie, infekce dýchacích cest, infekce horních cest dýchacích)

² Neutropenie (neutropenie, snížení počtu neutrofilů)

³ Závrať (závrať, vertigo, posturální závrať)

⁴ Porucha čítí (parestezie, hyperstezie, hypestezie, dysestezie)

⁵ Kognitivní poruchy (kognitivní porucha, zmatenost, zhoršení paměti, porucha pozornosti, amnézie, změny mentálního stavu, halucinace, delirium, dezorientace, mozková mlha, porucha pozornosti s hyperaktivitou, vizuální halucinace, sluchová halucinace, mentální postižení, duševní porucha)

⁶ Periferní senzorická neuropatie (neuralgie, periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzorická neuropatie)

⁷ Ataxie (ataxie, porucha rovnováhy, porucha chůze)

⁸ Poruchy spánku (hypersomnie, insomnie, porucha spánku, somnolence)

⁹ Poruchy nálady (úzkost, afektivní labilita, afektivní porucha, agitovanost, depresivní nálada, euforická nálada, změny nálady, výkyvy nálady, podrážděnost, deprese, trvalá depresivní porucha, psychomotorická retardace)

¹⁰ Rozmazané vidění (diplopie, rozmazané vidění, postižení zraku)

¹¹ Městnavé srdeční selhání (akutní pravostranné srdeční selhání, srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, chronické pravostranné srdeční selhání, nízká ejekční frakce, otok plic)

¹² Hypotenze (hypotenze, ortostatická hypotenze)

¹³ Vyrážka (vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědivá vyrážka, erytematózní vyrážka, papulózní vyrážka)

¹⁴ Fraktury (zlomenina acetabula, zlomenina kotníku, avulzní zlomenina, burzitida, poranění chrupavky, zlomenina klíční kosti, kompresivní zlomenina, zlomenina krčku femuru, zlomenina femuru, zlomenina fibuly, zlomenina nohy, zlomenina, zlomenina kosti křížové, zlomenina ruky, zlomenina celkového proximálního femuru, zlomenina humeru, zlomenina kosti kyčelní, zlomenina čelisti, poranění kloubu, zlomenina končetiny, zlomenina dolní končetiny, zlomenina bederního

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně (%)	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Stupeň ≥ 3 (%)
obratle, osteoporotická zlomenina, patologická zlomenina, zlomenina pánve, zlomenina žebra, kompresivní zlomenina páteře, zlomenina páteře, spondylolistéza, zlomenina sterna, únavová zlomenina, ruptura synoviální membrány, zlomenina hrudního obratle, zlomenina tibie, zlomenina ulny, zlomenina zápěstí) ¹⁵ Retence moči (retence moči, močová inkontinence, opožděný začátek močení, porucha močení, urgentní močení) ¹⁶ Únava (únava, astenie) ¹⁷ Otok (otok obličeje, retence tekutin, generalizovaný otok, místní otok, otok, periferní edém, periferní otok) ¹⁸ Bolest (bolest zad, bolest krku, muskuloskeletální bolest na hrudi, muskuloskeletální bolest, bolest končetiny)				

Tabulka 5: Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek v klinických studiích (n = 91)

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Kojenci a batolata ¹ (n = 21)	Děti ² (n = 55)	Dospívající ³ (n = 15)	Všichni pediatrickí pacienti (n = 91)
Infekce a infestace	Velmi časté	Plicní infekce (28,6 %), infekce močových cest (23,8 %)	Infekce močových cest (23,6 %), plicní infekce (16,4 %)		Infekce močových cest (19,8 %), plicní infekce (17,6 %)
	Časté			Plicní infekce (6,7 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anémie (61,9 %), neutropenie (47,6 %)	Anémie (34,5 %), neutropenie (27,3 %)	Anémie (33,3 %), neutropenie (33,3 %)	Anémie (40,7 %), neutropenie (33,0 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení tělesné hmotnosti (23,8 %), snížená chuť k jídlu (14,3 %)	Zvýšení tělesné hmotnosti (38,5 %), snížená chuť k jídlu (29,1 %), dehydratace (12,7 %)	Zvýšení tělesné hmotnosti (53,3 %), snížená chuť k jídlu (13,3 %), hyperurikemie (13,3 %)	Zvýšení tělesné hmotnosti (38,5 %), snížená chuť k jídlu (23,1 %)
	Časté	Dehydratace (4,8 %), hyperurikemie (4,8 %)	Hyperurikemie (3,6 %)		Dehydratace (8,8 %), hyperurikemie (5,5 %)
Poruchy nervového systému	Velmi časté		Bolest hlavy (32,7 %), poruchy nálady (16,4 %), poruchy spánku (16,4 %), závrať (14,5 %), ataxie (10,9 %)	Dysgeuzie (20 %), poruchy nálady (13,3 %), kognitivní poruchy (13,3 %), dysestezie (13,3 %)	Bolest hlavy (20,9 %), poruchy nálady (14,3 %), poruchy spánku (13,2 %)

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Kojenci a batolata¹ (n = 21)	Děti² (n = 55)	Dospívající³ (n = 15)	Všichni pediatrickí pacienti (n = 91)
	Časté	Poruchy nálady (9,5 %), poruchy spánku (9,5 %), kognitivní poruchy (9,5 %), ataxie (4,8 %), periferní senzorická neuropatie (4,8 %), synkopa (4,8 %)	Kognitivní poruchy (9,1 %), dysgeuzie (9,1 %), dysestezie (5,5 %), synkopa (5,5 %), periferní senzorická neuropatie (5,5 %)	Bolest hlavy (6,7 %), poruchy spánku (6,7 %), periferní senzorická neuropatie (6,7 %), synkopa (6,7 %)	Kognitivní poruchy (9,9 %), závrať (8,8 %), dysgeuzie (8,8 %), ataxie (7,7 %), dysestezie (5,5 %), periferní senzorická neuropatie (5,5 %), synkopa (5,5 %)
Poruchy oka	Časté		Rozmazané vidění (7,3 %)	Rozmazané vidění (6,7 %)	Rozmazané vidění (5,5 %)
Srdeční poruchy	Časté	Městnavé srdeční selhání (9,5 %), prodloužení intervalu QTc na elektro-kardiogramu (9,5 %)	Městnavé srdeční selhání (5,5 %), prodloužení intervalu QTc na elektro-kardiogramu (5,5 %)		Městnavé srdeční selhání (5,5 %), prodloužení intervalu QTc na elektro-kardiogramu (5,5 %)
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze (9,5 %)	Hypotenze (7,3 %)	Hypotenze (6,7 %)	Hypotenze (7,7 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel (42,9 %)	Kašel (40 %)	Kašel (20 %), dušnost (13,3 %)	Kašel (37,4 %)
	Časté	Dušnost (4,8 %)	Dušnost (9,1 %), pleurální výpotek (5,5 %)	Pleurální výpotek (6,7 %)	Dušnost (8,8 %), pleurální výpotek (4,4 %)
Gastro-intestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení (47,6 %), průjem (42,9 %), zácpa (42,9 %)	Zvracení (43,6 %), průjem (43,6 %), zácpa (36,4 %), nauzea (34,5 %), bolest břicha (25,5 %)	Nauzea (40 %), zácpa (33,3 %), zvracení (20 %), průjem (20 %), bolest břicha (13,3 %)	Zvracení (40,7 %), průjem (39,6 %), zácpa (37,4 %), nauzea (28,6 %), bolest břicha (19,8 %)
	Časté	Bolest břicha (9,5 %), nauzea (4,8 %)			
Poruchy jater a žlučových	Velmi časté	Zvýšení ALT (47,6 %),	Zvýšení AST (29,1 %),	Zvýšení AST (53,3 %),	Zvýšení AST (36,3 %),

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Kojenci a batolata¹ (n = 21)	Děti² (n = 55)	Dospívající³ (n = 15)	Všichni pediatrickí pacienti (n = 91)
cest		zvýšení AST (42,9 %)	zvýšení ALT (25,5 %)	zvýšení ALT (46,7 %)	zvýšení ALT (34,1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka (38,1 %)	Vyrážka (21,8 %)		Vyrážka (22 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté		Fraktury (40 %), artralgie (16,4 %)	Fraktury (20 %), svalová slabost (13,3 %), myalgie (13,3 %)	Fraktury (29,7 %), artralgie (11,0 %)
	Časté	Fraktury (9,5 %)	Svalová slabost (7,3 %), myalgie (7,3 %)	Artralgie (6,7 %)	Svalová slabost (6,6 %), myalgie (6,6 %)
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Zvýšení kreatininu v krvi (19 %)	Zvýšení kreatininu v krvi (34,5 %), retence moči (18,2 %)	Zvýšení kreatininu v krvi (46,7 %)	Zvýšení kreatininu v krvi (33 %), retence moči (14,3 %)
	Časté	Retence moči (9,5 %)		Retence moči (6,7 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Horečka (61,9 %)	Horečka (50,9 %), únava (40 %), bolest (30,9 %), otok (14,5 %)	Bolest (33,3 %), horečka (33,3 %), únava (20 %)	Únava (28,6 %), bolest (26,4 %), horečka (50,5 %), otok (11 %)
	Časté	Bolest (9,5 %), otok (9,5 %), únava (4,8 %)			
% odkaz na všechny stupně ¹ Kojenci a batolata (≥ 28 dnů až < 24 měsíců): k hlášeným nežádoucím účinkům stupně ≥ 3 patřily neutropenie, zvýšení tělesné hmotnosti, plicní infekce, anémie, zvýšení AST, bolest břicha a infekce močových cest ² Děti (≥ 24 měsíců až < 12 let): k hlášeným nežádoucím účinkům stupně ≥ 3 patřily neutropenie, zvýšení tělesné hmotnosti, fraktury, plicní infekce, anémie, zvýšení ALT, synkopa, zvýšení AST, ataxie, dušnost, bolest břicha, městnavé srdeční selhání, únava, bolest hlavy, bolest, horečka, infekce močových cest, artralgie, kognitivní poruchy, zácpa, kašel, snížená chuť k jídlu, dehydratace, hypotenze, svalová slabost, otok a zvracení ³ Dospívající (≥ 12 až < 18 let): k hlášeným nežádoucím účinkům stupně ≥ 3 patřily neutropenie, zvýšení tělesné hmotnosti, fraktura, plicní infekce a bolest hlavy					

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kognitivní poruchy

V rámci klinických studií byla hlášena řada kognitivních symptomů (viz bod 4.4). Hlášené příhody zahrnovaly kognitivní poruchy (6,4 %), zmatenost (6,2 %), zhoršení paměti (4,9 %), poruchu pozornosti (4,1 %), amnézii (2,3 %), změny mentálního stavu (0,9 %), halucinaci (0,8 %), delirium (0,8 %), dezorientaci (0,5 %), mozkovou mlhu (0,4 %), poruchu pozornosti s hyperaktivitou (0,2 %), vizuální halucinaci (0,2 %), sluchovou halucinaci (0,1 %), mentální postižení (0,1 %) a duševní poruchu (0,1 %). U 3,6 % pacientů byly hlášeny kognitivní poruchy stupně 3. Četnost výskytu těchto nežádoucích účinků

byla vyšší u dospělých pacientů s výchozím onemocněním centrálního nervového systému (CNS) (30 %) ve srovnání s pacienty bez onemocnění CNS (22,6 %). Medián doby do nástupu kognitivních poruch byl 0,95 měsíce. V pediatrické populaci se u 2,2 % (2/91) pacientů vyskytla porucha pozornosti stupně 1 a u 2,2 % (2/91) pacientů se vyskytla porucha pozornosti stupně 2.

Fraktury

Fraktury se vyskytly u 9,1 % (69/762) dospělých pacientů a u 29,7 % (27/91) pediatrických pacientů. Obecně nebyl dostatečně vyhodnocen vliv nádoru v místě fraktury, ale u některých dospělých pacientů byly hlášeny radiologické abnormality naznačující možný vliv nádoru. U dospělých i pediatrických pacientů většina zlomenin byly fraktury celkového proximálního femuru nebo dolních končetin (např. diafýzy femuru nebo tibie) a některé fraktury se vyskytly při pádu nebo jiném zranění.

Medián doby do výskytu fraktury byl 8,11 měsíce (rozmezí: 0,26 měsíce až 45,34 měsíce) u dospělých. Podávání přípravku Rozlytrek bylo přerušeno u 26,1 % dospělých, u kterých došlo ke zlomeninám. Kvůli frakturám u 18 dospělých pacientů byla léčba přípravkem Rozlytrek přerušena a u 2 dospělých pacientů došlo kvůli frakturám k ukončení léčby přípravkem Rozlytrek. U 2 dospělých pacientů byla dávka přípravku Rozlytrek snížena kvůli frakturám.

Celkem bylo hlášeno 52 fraktur u 27 pediatrických pacientů, u 14 pacientů došlo k více než jedné fraktuře. U pediatrických pacientů se fraktury většinou vyskytly u pacientů do 12 let. Fraktury se zhojily u 85,2 % (23/27) pediatrických pacientů. Medián doby do výskytu fraktury u pediatrických pacientů byl 4,3 měsíce (rozmezí: 2,0 měsíce až 28,65 měsíce). Dvanáct pacientů mělo fraktury stupně 2 a 10 pacientů mělo fraktury stupně 3. Sedm fraktur stupně 3 bylo závažných. Léčba přípravkem Rozlytrek byla přerušena u 18,5 % (5/27) pediatrických pacientů, u kterých došlo k frakturám. U 6 pediatrických pacientů došlo kvůli frakturám k ukončení léčby přípravkem Rozlytrek. Dávka přípravku Rozlytrek byla snížena u jednoho pediatrického pacienta.

Ataxie

Ataxie (zahrnující příhody ataxie, poruchy rovnováhy a poruchy chůze) byla hlášena u 15,1 % pacientů. Medián doby do nástupu ataxie byl 0,5 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 65,48 měsíce) a medián trvání byl 0,7 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 11,99 měsíce). Většina (55,8 %) pacientů se z ataxie zotavila. Nežádoucí účinky související s ataxií byly častěji pozorovány u starších pacientů (24,2 %) ve srovnání s pacienty do 65 let (11,8 %).

Synkopa

Synkopa byla hlášena u 5,0 % pacientů. U některých pacientů byla synkopa hlášena spolu s hypotenzí, dehydratací nebo prodloužením intervalu QTc, zatímco u jiných pacientů nebyly hlášeny žádné souběžné související stavy.

Prodloužení intervalu QTc

U 47 z 853 (7,2 %) pacientů, kteří užívali entrektinib v rámci klinických studií a kteří absolvovali nejméně jedno měření EKG po výchozím měření, došlo k prodloužení intervalu QTcF > 60 ms od zahájení léčby entrektinibem a u 27 (4,1 %) pacientů byl interval QTcF > 500 ms (viz bod 4.4).

Periferní senzorická neuropatie

Periferní senzorická neuropatie byla hlášena u 16,2 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 0,71 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 81,97 měsíce) a medián trvání byl 0,9 měsíce (rozmezí: 0,07 měsíce až 41 měsíc). Celkem 48,6 % pacientů se z periferní neuropatie zotavilo.

Poruchy oka

Poruchy oka hlášené v rámci klinických studií zahrnovaly rozmazané vidění (9 %), postižení zraku (1,9 %) a diplopii (1,8 %). Medián doby do nástupu poruch oka byl 1,9 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 49,61 měsíce). Medián trvání poruch oka byl 1,2 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 14,98 měsíce). Padesát čtyři procent pacientů se z poruch oka zotavilo.

Pediatrická populace

Celkový bezpečnostní profil přípravku Rozlytrek v pediatrické populaci je obecně podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých.

Bezpečnost přípravku Rozlytrek u pediatrických pacientů byla stanovena na základě údajů od 91 pediatrických pacientů ze 3 klinických studií (STARTRK-NG, STARTRK-2 a TAPISTRY). Z těchto pacientů bylo 21 pacientů ve věku od 28 dnů do < 2 let, 55 pacientů ≥ 2 do < 12 let, 15 pacientů ≥ 12 do < 18 let.

K nežádoucím účinkům a abnormálním výsledkům laboratorních vyšetření stupně 3 nebo 4 závažnosti, které se u pediatrických pacientů vyskytovaly častěji (incidence vyšší nejméně o 5 %) než u dospělých pacientů, patřily neutropenie (19,8 % vs. 4,5 %), zvýšení tělesné hmotnosti (18,7 % vs. 9,6 %), fraktury kostí (11 % vs. 2,5 %) a plicní infekce (11 % vs. 5,5 %). Nebyly pozorovány žádné příhody stupně 5 u 91 pacientů v rozšířené pediatrické bezpečnostní populaci. Příhody stupně 3 až 4, které se vyskytly s četností ≥ 5 %, byly neutropenie (19,8 %), zvýšení tělesné hmotnosti (18,7 %), fraktury (11 %), plicní infekce (11 %) a anémie (8,8 %).

Bezpečnostní profil v každé věkové skupině (kojenci a batolata, děti a dospívající) je podobný celkovému bezpečnostnímu profilu přípravku Rozlytrek u pediatrických pacientů.

Starší pacienti

Z 853 pacientů, kteří dostávali entrektinib v rámci klinických studií, bylo 227 (26,6 %) pacientů ve věku nejméně 65 let a 53 (6,2 %) bylo ve věku nejméně 75 let. Celkový bezpečnostní profil entrektinibu u starších pacientů je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u pacientů do 65 let. K nežádoucím účinkům, které se u starších pacientů vyskytovaly častěji (incidence vyšší nejméně o 5 %) než u pacientů do 65 let, patřily závratě (44,9 % vs. 33,4 %), zvýšení kreatininu v krvi (35,7 % vs. 30 %), hypotenze (19,8 % vs. 14,5 %) a ataxie (24,2 % vs. 11,8 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Pacienti, u kterých dojde k předávkování, musí být pečlivě sledováni a má jim být poskytnuta podpůrná péče. Není známo žádné antidotum entrektinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX14

Mechanismus účinku

Entrektinib je inhibitor tropomyosinových tyrosinkinázových receptorů TRKA, TRKB a TRKC (kódovaných geny neurotrofního tyrosinkinázového receptoru [NTRK] *NTRK1*, *NTRK2*, resp. *NTRK3*), protoonkogenu tyrosinkinázového receptoru ROS (*ROS1*) a anaplastické lymfomové kinázy (ALK) s hodnotami IC_{50} od 0,1 do 2 nM. Hlavní účinný metabolit entrektinibu, M5, vykazoval podobnou sílu i účinek vůči TRK, ROS1 i ALK *in vitro*.

Fúzní proteiny obsahující TRK, ROS1 nebo ALK kinázové domény přispívají k potenciální tvorbě nádorů hyperaktivací downstreamových signálních drah s následnou neomezenou buněčnou proliferací. Entrektinib inhiboval *in vitro* i *in vivo* linie nádorových buněk pocházejících z několika typů nádorů, včetně subkutánních a intrakraniálních nádorů s fúzí genů *NTRK*, *ROS1* a *ALK*.

Předchozí léčba jinými přípravky inhibujícími tytéž kinázy může vyvolat rezistenci vůči entrektinibu. Rezistentní mutace v doméně TRK kinázy identifikované po ukončení podávání entrektinibu zahrnují *NTRK1* (G595R, G667C) a *NTRK3* (G623R, G623E a G623K). Rezistentní mutace v doméně kinázy ROS1 identifikované po ukončení podávání entrektinibu zahrnují G2032R, F2004C a F2004I.

Molekulární příčiny pro primární rezistenci vůči entrektinibu nejsou známy. Proto není známo, jestli přítomnost průvodních onkogenních stěžejních mutací kromě fúze genu *NTRK* ovlivňuje účinnost inhibice TRK.

Klinická účinnost a bezpečnost

Solidní nádory s fúzí genu *NTRK*

Účinnost u dospělých pacientů

Účinnost přípravku Rozlytrek byla hodnocena v souhrnné podskupině dospělých pacientů s neresekovatelnými nebo metastazujícími solidními nádory s fúzí genu *NTRK* zařazených do jedné ze tří multicentrických, jednoramenných, otevřených klinických studií (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2) nebo do multicentrické, multikohortové, otevřené klinické studie TAPISTRY. Podmínkou k zařazení do souhrnné podskupiny byl průkaz solidního nádoru s fúzí genu *NTRK*, měřitelné onemocnění podle kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1, nejméně 12měsíční sledování od prvního zahájení hodnocení nádoru po léčbě a absence předchozí léčby inhibitory TRK (pacienti s průvodními stěžejními mutacemi, pokud byly známy, byli vyloučeni). Pacienti s primárními nádory v CNS byli hodnoceni samostatně za použití Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria (RANO). Pacienti užívali přípravek Rozlytrek v dávce 600 mg perorálně jednou denně do nepřijatelné toxicity nebo progresu onemocnění. Primárními cílovými parametry účinnosti byly míra objektivní odpovědi (ORR, objective response rate) a trvání odpovědi (DOR, duration of response) hodnocené zaslepenou nezávislou centrální komisí (BICR, Blinded Independent Central Review) podle kritérií RECIST v1.1.

Účinnost byla hodnocena u 242 dospělých pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* zařazenými do těchto klinických studií. Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly následující: 47,5 % muži, medián věku 58 let (rozmezí od 19 let do 92 let), 37,2 % ve věku 65 let nebo starší, 9,9 % ve věku 75 let nebo starší, 49,4 % běloši, 36,5 % Asijci, 3,3 % Hispánci nebo Latinoameričané a 61,9 % pacientů nikdy nekouřilo. Výchozí výkonnostní stav podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (42,1 %), 1 (50 %) nebo 2 (7,9 %). Většina pacientů (95,5 %) měla metastazující onemocnění [nejčastěji metastázy v plicích (62,8 %), lymfatických uzlinách (49,2 %), játrech (33,1 %), kostech (31 %) a mozku (16,5 %)], 4,5 % pacientů mělo lokálně pokročilé onemocnění. Kvůli nádorovému onemocnění 76,9 % pacientů podstoupilo operaci a 52,5 % pacientů radioterapii. Celkem 71,5 % pacientů absolvovalo předchozí systémovou terapii včetně chemoterapie (61,6 %) a 37,2 % pacientů nemělo žádné předchozí systémové terapie kvůli metastazujícímu onemocnění. Nejčastějšími typy onemocnění byly karcinom plic (24,8 %), sarkom (19 %), karcinom slinných žláz (15,7 %), karcinom štítné žlázy (13,6 %), kolorektální karcinom (7 %) a karcinom prsu (7 %). Celkový medián trvání sledování byl 35,1 měsíce.

Přehled parametrů účinnosti pro pacienty se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* uvádí tabulka 6.

Tabulka 6: Celková účinnost podle BICR u dospělých pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK*

Cílový parametr účinnosti	Rozlytrek n = 242
Primární cílové parametry (hodnocení BICR podle kritérií RECIST v1.1)	
Míra objektivní odpovědi	
Počet odpovědí	152/242
ORR % (95% CI*)	62,8 % (56,4; 68,9)
Úplná odpověď, n (%)	41 (16,9 %)
Částečná odpověď, n (%)	111 (45,9 %)
Trvání odpovědi**	
Počet (%) pacientů s příhodou	86/152 (56,6 %)
Medián, měsíce (95% CI)	22 (16,6; 30,4)
6měsíční odpověď % (95% CI)	85 % (80; 91)
9měsíční odpověď % (95% CI)	78 % (71; 84)
12měsíční odpověď % (95% CI)	69 % (62; 77)
* Intervaly spolehlivosti (CI) byly stanoveny výpočtem pomocí Clopper-Pearsonovy metody.	
** Medián a výskyt bez příhody byly stanoveny pomocí Kaplan-Meierových odhadů.	

Míra objektivní odpovědi a trvání odpovědi podle typu nádoru u dospělých pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* uvádí tabulka 7 níže.

Tabulka 7: Účinnost podle typu nádoru u dospělých pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK*

Typ nádoru	Pacienti (n = 242)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Rozmezí (měsíce)
Sarkom	46	29 (63)	(47,6; 76,8)	2,8; 68,6*
Nemalobuněčný karcinom plic	60	38 (63,3)	(49,9; 75,4)	3,1; 71,6
Karcinom slinných žláz (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8; 94)	2,8; 73,5*
Karcinom prsu (sekreční)	12	10 (83,3)	(51,6; 97,9)	5,5; 69,9*
Karcinom prsu (nesekreční)	2	NE, PR	NA	4,2
Karcinom prsu (NOS)	2	NE, NE	NA	NA
Karcinom prsu (duktální)	1	PD	NA	NA
Karcinom štítné žlázy	33	20 (60,6)	(42,1; 77,1)	5,6; 60,7
Kolorektální karcinom	17	6 (35,3)	(14,2; 61,7)	5,6*; 24*
Neuroendokrinní karcinomy	8	5 (62,5)	(24,5; 91,5)	7,4; 31,1
Hlava a krk	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 56,5*
Karcinom pankreatu	6	4 (66,7)	(22,3; 95,7)	5,6*; 12,9
Neznámý primární karcinom	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Karcinom ovaria	1	Non CR/PD	NA	NA
Endometriální karcinom	1	PR	NA	38,2
Cholangiokarcinom	1	PR	NA	9,3
Gastrointestinální karcinom (jiné)	1	CR	NA	30,4
Gastrointestinální karcinom (non-CRC)	1	PD	NA	NA
Neuroblastom	1	NE	NA	NA
Karcinom prostaty	1	PD	NA	NA
Karcinom penisu	1	PD	NA	NA
Karcinom nadledvin	1	PD	NA	NA

Typ nádoru	Pacienti (n = 242)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Rozmezí (měsíce)
* Cenzorováno ORR: míra objektivní odpovědi; DOR: trvání odpovědi; MASC: sekreční karcinom slinných žláz mamárního typu; NA: neuplatňuje se kvůli malému počtu nebo nedostatku odpovědi; NOS: není jinak specifikováno; CRC: kolorektální karcinom; CR: úplná odpověď; PR: částečná odpověď; PD: progresse onemocnění; NE: nelze odhadnout.				

Vzhledem k vzácnosti nádorů s fúzí genu *NTRK* byli studováni pacienti s různými typy nádorů s tím, že u některých typů nádorů byl počet pacientů omezený, což způsobuje nejistotu v odhadu ORR u jednotlivých typů nádorů. ORR v celkové populaci nemusí odrážet očekávanou odpověď u určitého typu nádoru.

ORR u 122 pacientů, kteří měli před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek širokou molekulární charakteristiku, byl 59,8 % (95% CI: 50,6; 68,6); z toho: ORR u 97 pacientů, kteří měli jiné genomové změny kromě fúze genu *NTRK*, byl 55,7 % (95% CI: 45,2; 65,8) a ORR u 25 pacientů bez jiných genomových změn byl 76 % (95% CI: 54,9; 90,6).

Intrakraniální odpověď

Podle hodnocení BICR měla podskupina 36 dospělých pacientů výchozí metastázy v CNS, a to včetně 20 pacientů s měřitelnými lézemi v CNS. Intrakraniální (IC) odpověď hodnocená pomocí BICR podle kritérií RECIST v1.1 byla hlášena u 14 z těchto 20 pacientů (7 x CR a 7 x PR) při ORR 70 % (95% CI: 45,7; 88,1) a medián DOR 19,7 měsíce (95% CI: 7,4; 26,6). Pět z těchto 20 pacientů absolvovalo intrakraniální radioterapii mozku během 2 měsíců před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek.

Primární nádor v CNS

V uvedených 3 studiích užívalo přípravek Rozlytrek 16 dospělých pacientů s primárními nádory v CNS s nejméně 12měsíčním sledováním. Dva z 16 dospělých pacientů měli objektivní odpověď hodnocenou pomocí BICR podle kritérií RANO.

Účinnost u pediatrických pacientů

Účinnost přípravku Rozlytrek byla hodnocena u 44 pediatrických pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* zařazených do studie STARTRK-NG nebo TAPISTRY.

Do analýzy byli zařazeni pacienti s průkazem solidních nádorů s fúzí genu *NTRK*, nejméně 6 měsíci následného sledování, bez předchozí léčby inhibitorem TRK, s nejméně jednou dávkou entrectinibu a měřitelným a hodnotitelným výchozím onemocněním. Pacienti užívali přípravek Rozlytrek v dávkách od 20 mg do 600 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo potvrzené ORR hodnocené pomocí BICR podle kritérií RECIST v1.1 pro extrakraniální nádory a podle kritérií RANO pro primární nádory v CNS. Sekundární měření výsledků účinnosti zahrnovalo trvání potvrzené odpovědi hodnocené pomocí BICR a dobu do první potvrzené objektivní odpovědi (CR nebo PR).

Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly následující: 45,5 % muži, medián věku 4 roky (rozmezí od 2 měsíců do 15 let), 52,3 % běloši, 34,1 % Asijci a 9,1 % Hispánci nebo Latinoameričané, s mediánem BSA 0,73 m² (rozmezí od 0,2 do 1,9 m²). Při zahájení léčby mělo 23,8 % pacientů metastazující onemocnění, 76,2 % pacientů mělo lokálně pokročilé onemocnění a 43,2 % pacientů nemělo žádné předchozí systémové terapie kvůli nádorovému onemocnění. Většina pacientů absolvovala léčbu nádorového onemocnění včetně operace (n = 24), radioterapie (n = 8) a/nebo systémové terapie (n = 25). Místa metastazujícího onemocnění zahrnovala jiná (4 pacienti), mozek (3 pacienti) a plíce (3 pacienti). Primární nádory v CNS mělo 45,5 % pacientů. Celkový medián trvání sledování byl 24,2 měsíce.

Přehled parametrů účinnosti pro pacienty se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* uvádí tabulka 8.

Tabulka 8: Celková účinnost podle BICR u pediatrických pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK*

Cílové parametry účinnosti	Rozlytrek n = 44
Primární cílové parametry**	
Míra objektivní odpovědi	
Počet odpovědí	32/44
ORR % (95% CI***)	72,7 % (57,21; 85,04)
Úplná odpověď, n (%)	20 (45,5 %)
Částečná odpověď, n (%)	12 (27,3 %)
Sekundární cílové parametry**	
Trvání odpovědi*	
Počet (%) pacientů s příhodou	6/32 (18,8 %)
Medián, měsíce (95% CI)	NE (25,4; NE)
6měsíční odpověď % (95% CI)	97 % (90; 100)
9měsíční odpověď % (95% CI)	97 % (90; 100)
12měsíční odpověď % (95% CI)	84 % (70; 99)
NE – nelze odhadnout.	
* Medián a výskyt bez příhody byly stanoveny pomocí Kaplan-Meierových odhadů.	
** Zahnuje pacienty s měřitelným nebo hodnotitelným onemocněním. Analýza BICR podle kritérií RECIST v1.1 pro solidní nádory (24 pacientů) a podle kritérií RANO pro primární nádory v CNS (20 pacientů).	
*** Intervaly spolehlivosti (CI) byly stanoveny výpočtem pomocí Clopper-Pearsonovy metody.	

Míra objektivní odpovědi a trvání odpovědi podle typu nádoru u pediatrických pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* uvádí tabulka 9.

Tabulka 9: Účinnost podle typu nádoru u pediatrických pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK*

Typ nádoru	Pacienti (n = 44)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Rozmezí (měsíce)
Primární nádor v CNS	20	10 (50)	(27,2; 72,8)	5,5; 42,3*
Infantilní fibrosarkom	11	10 (90,9)	(58,7; 99,8)	5,7*; 24*
Vřetenobuněčný karcinom	8	8 (100,0)	(63,1; 100)	5,4*; 23*
Sarkom (jiný)	2	PR; Non CR/Non PD	NA	3,7*
Melanom	1	CR	NA	42,4*
Karcinom ledviny	1	PR	NA	9,2*
Karcinom štítné žlázy	1	CR	NA	11,1*
* Cenzorováno				
ORR: míra objektivní odpovědi; DOR: trvání odpovědi; NA: neuplatňuje se kvůli malému počtu nebo nedostatku odpovědi; CR: úplná odpověď; PR: částečná odpověď; PD: progresse onemocnění				

Vzhledem k vzácnosti nádorů s fúzí genu *NTRK* byli studováni pacienti s různými typy nádorů s tím, že u některých typů nádorů byl počet pacientů omezený, což způsobuje nejistotu v odhadu ORR u jednotlivých typů nádorů. ORR v celkové populaci nemusí odrážet očekávanou odpověď u určitého typu nádoru.

ROS1-pozitivní NSCLC

Účinnost přípravku Rozlytrek byla hodnocena ve společné podskupině pacientů s *ROS1*-pozitivním metastazujícím NSCLC užívajících přípravek Rozlytrek v dávce 600 mg perorálně jednou denně a zařazených do jedné ze tří multicentrických, jednoramenných, otevřených klinických studií (ALKA,

STARTRK-1 a STARTRK-2). Podmínkou zařazení do souhrnné podskupiny byl histologický průkaz rekurentního nebo metastazujícího *ROS1*-pozitivního NSCLC, výkonnostní stav ECOG ≤ 2 , měřitelné onemocnění podle kritérií RECIST v1.1, ≥ 6 měsíční sledování a absence předchozí léčby inhibitory *ROS1*. Všichni pacienti absolvovali výchozí vyšetření lézí v CNS.

Primárními cílovými parametry účinnosti byly ORR a DOR hodnocené BICR podle kritérií RECIST v1.1. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly PFS, OS a u pacientů s výchozími metastázami v CNS také IC-ORR a IC-DOR (rovněž stanovené pomocí BICR podle kritérií RECIST v1.1).

Účinnost byla hodnocena u 161 pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC. Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly následující: 35,4 % muži, medián věku 54 let (rozmezí od 20 let do 86 let), 24,2 % starších 65 let, 4,3 % starších 75 let, 44,1 % běloši, 45,3 % Asijci, 4,3 % černoši, 2,6 % Hispánci nebo Latinoameričané a 62,7 % pacientů nikdy nekouřilo. Výchozí výkonnostní stav podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (41 %), 1 (49,1 %) nebo 2 (9,9 %). Většina pacientů (98,1 %) měla metastazující onemocnění (nejčastěji byly zasaženy lymfatické uzliny [69,6 %], plíce [50,3 %] a mozek [32,9 %]), 1,9 % pacientů mělo lokálně pokročilé onemocnění a 37,3 % pacientů nemělo žádné předchozí linie systémové léčby kvůli metastazujícímu onemocnění. Pozitivita *ROS1* byla stanovena pomocí NGS u 83 % pacientů, pomocí FISH u 9 % pacientů a pomocí RT-PCR u 8 % pacientů. Celkový medián trvání sledování od první dávky byl 15,8 měsíce.

Přehled parametrů účinnosti u pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC uvádí tabulka 10.

Tabulka 10: Celková účinnost podle BICR u pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC

Cílový parametr účinnosti	Rozlytrek n = 161
Primární cílové parametry (hodnocení BICR podle kritérií RECIST v1.1)	
Míra objektivní odpovědi	
Počet odpovědí	108/161
ORR % (95% CI ^{***})	67,1 % (59,25; 74,27)
Úplná odpověď, n (%)	14 (8,7 %)
Částečná odpověď, n (%)	94 (58,4 %)
Trvání odpovědi*	
Počet (%) pacientů s příhodou	48/108 (44,4 %)
Rozmezí (měsíce)	1,8 ^{**} ; 42,3 ^{**}
6měsíční odpověď % (95% CI)	83 % (76; 90)
9měsíční odpověď % (95% CI)	75 % (67; 84)
12měsíční odpověď % (95% CI)	63 % (53; 73)
Sekundární cílové parametry (hodnocení BICR podle kritérií RECIST v1.1)	
PFS*	
Počet (%) pacientů s příhodou	82/161 (50,9 %)
6měsíční PFS % (95% CI)	77 % (70; 84)
9měsíční PFS % (95% CI)	66 % (58; 74)
12měsíční PFS % (95% CI)	55 % (47; 64)
Celkové přežití*	
Počet (%) pacientů s příhodou	38/161 (23,6 %)
6měsíční OS % (95% CI)	91 % (87; 96)
9měsíční OS % (95% CI)	86 % (81; 92)
12měsíční OS % (95% CI)	81 % (74; 87)
* Výskyt bez příhody byl stanoven pomocí Kaplan-Meierových odhadů.	
** Censorováno.	
*** Intervaly spolehlivosti (CI) byly stanoveny výpočtem pomocí Clopper-Pearsonovy metody.	

Pacienti s *ROS1*-pozitivním NSCLC s hodnotitelnou účinností s ≥ 12 měsíčním sledováním ($n = 94$) měli ORR 73,4 % (95% CI: 63,3 – 82), medián DOR 16,5 měsíců (95% CI: 14,6 – 28,6) a medián PFS 16,8 měsíce (95% CI: (12 – 21,4).

Intrakraniální odpověď

Podle hodnocení BICR měla podskupina 46 pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC výchozí metastázy v CNS, a to včetně 24 pacientů s měřitelnými metastázami v CNS. Intrakraniální odpověď hodnocená pomocí BICR podle kritérií RECIST v1.1 byla hlášena u 19 z těchto 24 pacientů (3 x CR a 16 x PR) při ORR = 79,2 % (95% CI: 57,8 – 92,9). Procento pacientů (95% CI) s DOR ≥ 6 měsíců bylo 76 % (56 – 97), s DOR ≥ 9 měsíců bylo 62 % (38 – 86) a s DOR ≥ 12 měsíců bylo 55 % (29 – 80) (Kaplan-Meierovy odhady). Devět z těchto 24 pacientů absolvovalo intrakraniální radioterapii mozku během 2 měsíců před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry entrektinibu a jeho hlavního aktivního metabolitu (M5) byly charakterizovány u pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* a *ROS1*-pozitivním NSCLC a u zdravých dobrovolníků. Farmakokinetika entrektinibu a M5 je lineární a nezávislá na dávce nebo na čase. Při každodenním užívání přípravku Rozlytrek je rovnovážného stavu dosaženo během jednoho týdne v případě entrektinibu a dvou týdnů v případě M5.

Podle údajů *in vitro* je entrektinib slabým substrátem P-gp. Přesný vliv P-gp *in vivo* není znám. M5 je substrátem P-gp. Entrektinib není substrátem BCRP, ale M5 je substrátem BCRP. Entrektinib a M5 nejsou substráty OATP1B1 ani OATP1B3.

Absorpce

Po jednorázovém perorálním podání přípravku Rozlytrek v dávce 600 mg pacientům s fúzí genu *NTRK* a *ROS1*-pozitivním NSCLC po jídle byl entrektinib rychle absorbován a přibližně po 4 až 6 hodinách dosáhl maximální plazmatické koncentrace (T_{max}). Podle populační farmakokinetické analýzy bylo při dávkování entrektinibu 600 mg jednou denně dosaženo rovnovážného stavu do 5 dnů.

Nebyl zjištěn žádný klinicky významný účinek jídla na biologickou dostupnost entrektinibu.

U zdravých dospělých subjektů byly hodnoty AUC a C_{max} přípravku Rozlytrek ve formě potahovaných granulí podobné hodnotám pro tobolky. Tobolky přípravku Rozlytrek podávané jako suspenze s vodou nebo mlékem perorálně nebo gastrickou nebo nasogastrickou sondou vedou k podobným hodnotám AUC a C_{max} jako tobolky polykané vcelku.

Distribuce

Entrektinib a jeho hlavní aktivní metabolit M5 se ve vysoké míře váží na bílkoviny v lidské plazmě bez ohledu na koncentrace léku. Entrektinib i M5 mají podobnou vazebnou sílu na bílkoviny v lidské plazmě a při klinicky relevantní koncentraci je vázáno > 99 %.

Po jednorázové perorální dávce entrektinibu byl geometrický průměrný distribuční objem (V_z/F) 600 l; to nasvědčuje rozsáhlé distribuci léku. Entrektinib vykazoval rovnovážné poměry koncentrací v mozku a plazmě od 0,4 do 2,2 u několika druhů zvířat (myši, potkani a psi) při klinicky relevantních systémových expozicích.

Biotransformace

Entrektinib je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4 (~ 76 %). Odhadovaný celkový příspěvek ostatních CYP a UGT1A4 byl < 25 %. Dvěma hlavními zjištěnými cirkulujícími metabolity jsou aktivní metabolit M5 (vytvářený prostřednictvím CYP3A4) a přímý N-glukuronidový konjugát M11 (vytvářený prostřednictvím UGT1A4).

Eliminace

Průměrná hodnota kumulace v rovnovážném stavu po podání entrektinibu v dávce 600 mg jednou denně odhadovaná v populačním farmakokinetickém (PK) modelu byla 1,89 ($\pm$ 0,381) pro entrektinib a 2,01 ($\pm$ 0,437) pro M5. Po podání jednorázové dávky [^{14}C] entrektinibu bylo 83 % radioaktivity vyloučeno stolicí (36 % dávky v podobě nezměněného entrektinibu a 22 % jako M5); močí bylo vyloučeno minimální množství (3 %).

Entrektinib a M5 představují přibližně 73 % radioaktivity v systémové cirkulaci při $C_{\max}$ a přibližně polovinu celkové radioaktivity při AUC_{inf} .

Zdánlivá clearance ve vztahu k biologické dostupnosti (Cl/F) odhadovaná v populační PK analýze byla 19,6 l/h pro entrektinib a 52,4 l/h pro M5. Odhadované eliminační poločasy byly 20 hodin pro entrektinib a 40 hodin pro M5.

Linearita/nelinearita

Entrektinib má lineární farmakokinetiku v rozmezí dávek od 100 mg do 600 mg.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Pediatrická populace

Farmakokinetika entrektinibu byla hodnocena u 78 pediatrických pacientů ve věku nad 1 měsíc. U pacientů ve věku od > 1 měsíce do ≤ 6 měsíců byla podávaná dávka 250 mg/m²; u pacientů > 6 měsíců byla podávaná dávka 300 mg/m² podle pěti kategorií BSA, a to s maximální dávkou 600 mg u dětí s $\geq 1,51$ m² plochy povrchu těla (BSA).

Podle údajů z populačních farmakokinetických analýz dávka 300 mg přípravku Rozlytrek jednou denně pro rozmezí BSA od 0,81 m² do 1,10 m², dávka 400 mg přípravku Rozlytrek jednou denně pro rozmezí BSA od 1,11 m² do 1,50 m² a dávka 600 mg přípravku Rozlytrek jednou denně pro rozmezí BSA $\geq 1,51$ m² u pediatrických pacientů od 6 let vede k podobné systémové expozici jako u dospělých léčených přípravkem Rozlytrek v dávce 600 mg jednou denně.

Údaje z nonkompartmentové analýzy u pacientů ve věku od 1 měsíce do < 6 let prokázaly, že systémová expozice entrektinibu a M5 společně u pediatrických pacientů užívajících přípravek Rozlytrek v dávce 250 mg/m² nebo 300 mg/m² jednou denně byla obecně nižší než průměrná systémová expozice u dospělých pacientů léčených přípravkem Rozlytrek v dávce 600 mg jednou denně. Doporučená dávka v této věkové kategorii je založena na dostupných údajích o účinnosti a bezpečnosti.

Starší pacienti

U pacientů nad 65 let nebyly při farmakokinetické analýze zjištěny žádné rozdíly v expozici entrektinibu v porovnání s mladšími dospělými.

Porucha funkce ledvin

Močí se vylučují zanedbatelné objemy (~ 3 % dávky) entrektinibu a aktivního metabolitu M5; renální clearance tak hraje menší úlohu v eliminaci entrektinibu. Podle populačních farmakokinetických analýz

nemá porucha funkce ledvin významný vliv na farmakokinetiku entrektinibu. Vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku entrektinibu není znám.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika entrektinibu byla hodnocena u subjektů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) a těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater vzhledem k subjektům s normální funkcí jater. Po podání jednorázové perorální dávky 100 mg entrektinibu nedošlo ve skupinách s poruchou funkce jater k žádné relevantní změně kombinované AUC_{last} pro entrektinib a M5 ve srovnání se skupinou s normální funkcí jater. Podíl hodnot geometrických průměrů AUC_{last} (90% CI) byl 1,30 (0,889 – 1,89) ve skupině s lehkou, 1,24 (0,886 – 1,73) ve skupině se středně těžkou a 1,39 (0,988 – 1,95) ve skupině s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se skupinou s normální funkcí jater. Pro nevázaný entrektinib a M5 byl podíl hodnot geometrických průměrů $AUC_{last (fu)}$ (90% CI) 1,91 (1,21 – 3,02) ve skupině s lehkou, 1,57 (1,06 – 2,31) ve skupině se středně těžkou a 2,34 (1,57 – 3,48) ve skupině s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se skupinou s normální funkcí jater. Ačkoli účinek poruchy funkce jater na nevázané PK parametry obecně sledoval podobný směr jako celkové PK parametry, kvůli vysoké nespecifické vazbě v pufru a vysoké variabilitě je třeba výsledky interpretovat s opatrností.

Kromě toho také bylo pozorováno, že variabilita systémové expozice byla vysoká a pozorované expozice se ve všech studijních skupinách překrývaly (viz bod 4.2).

Vliv tělesné hmotnosti, rasového původu a pohlaví

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice entrektinibu dané pohlavím, rasovým původem (asijský, černošský a bělošský) a tělesnou hmotností (4 kg až 130 kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity stanovující kancerogenní potenciál entrektinibu.

Genotoxicita

Bakteriální reverzní mutační vyšetření (Amesův test) *in vitro* neprokázalo mutagenitu entrektinibu, ale kultivace lidských periferních lymfocytů prokázala potenciál pro abnormální chromozomovou segregaci (aneugenita). Entrektinib nebyl klastogenní ani aneugenní v *in vivo* mikronukleovém testu na potkanech a nevyvolával poškození DNA v kometových testech na potkanech.

Porucha fertility

Nebyly provedeny speciální studie na zvířatech hodnotící účinky entrektinibu na fertilitu. V toxikologických studiích s opakovaným podáním prováděných na potkanech a psech s expozicí přibližně 2,4x, resp. 0,6x větší než u člověka měřenou pomocí AUC při doporučené dávce pro člověka, nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky entrektinibu na samčí a samičí pohlavní orgány.

Reprodukční toxicita

V embryofetální vývojové studii na potkanech byla zjištěna toxicita pro matku (snížený přírůstek tělesné hmotnosti a spotřeba potravy) a malformace plodu (včetně defektního uzávěru těla a malformace obratlů a žebér) při dávce entrektinibu 200 mg/kg/den, která odpovídá přibližně dvojnásobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce. Při expozicích odpovídajících < 2násobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce byla zjištěna na dávce závislá snížená tělesná hmotnost plodu (nízká, střední a vysoká dávka) a redukce kosterní osifikace (střední a vysoká dávka).

Studie toxicity po opakované dávce

Ve studiích po opakované dávce u dospělých potkanů a psů a potkaních mláďat byly zjištěny toxicity v centrálním nervovém systému (konvulze, porucha chůze, třes) související s entrektinibem při $\geq 0,2$ násobku expozic u člověka podle $C_{\max}$ doporučené dávky, toxicity kůže (strupy/boláky) a zhoršení červeného krevního obrazu při $\geq 0,1$ násobku expozice u člověka podle AUC doporučené dávky. U dospělých potkanů a psů byly zjištěny jaterní účinky (zvýšená ALT a hepatocelulární nekróza) při $\geq 0,6$ násobku humánní expozice podle AUC doporučené dávky. U psů byl dále zjištěn průjem při $\geq 0,1$ násobku humánní expozice podle AUC doporučené dávky a prodloužení intervalu QT/QTc při $\geq 0,1$ násobku humánní expozice podle $C_{\max}$ doporučené dávky.

Toxikologická studie na potkaních mláďatech

Ve 13týdenní toxikologické studii na potkaních mláďatech dostávala zvířata dávku každý den od 7. do 97. dne po narození (odpovídající přibližně věku od narození do dospělosti u člověka). Kromě účinků na CNS, ptózy a účinků na kůži byly také zjištěny zhoršení červeného krevního obrazu a účinky na růst a vývoj ve fázích podávání dávek a zotavení včetně sníženého přírůstku tělesné hmotnosti a zpožděného pohlavního zrání (při dávce ≥ 4 mg/kg/den odpovídající přibližně 0,1 násobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce). Byly pozorovány neurobehaviorální deficity hodnocené pomocí funkční observační baterie (snížená schopnost reakce nohy při pádu, snížená síla úchopu předních a zadních končetin projevující se v pozdějším věku) a poruchy učení a paměti (při dávce ≥ 8 mg/kg/den odpovídající přibližně 0,2 násobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce) a zkrácená délka femuru (při dávce ≥ 16 mg/kg/den odpovídající přibližně 0,3 násobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Kyselina vinná (E 334)
Laktóza
Hypromelóza (E 464)
Krospovidon (E 1202)
Mikrokryсталická celulóza (E 460)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

Tobolka

Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172 - tvrdá tobolka 100 mg)
Oranžová žlut' (E 110 - tvrdá tobolka 200 mg)

Potiskový inkoust

Šelak (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po přípravě použijte perorální suspenzi okamžitě. Perorální suspenzi, která není použita do 2 hodin, zlikvidujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Po přípravě uchovávejte perorální suspenzi při teplotě do 30 °C a použijte během 2 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem garantujícím neporušení obalu a silikagelovým desikantem ve víčku, obsahující 30 tvrdých tobolek.

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem garantujícím neporušení obalu a silikagelovým desikantem ve víčku, obsahující 90 tvrdých tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava perorální suspenze

K přípravě perorální suspenze je třeba tobolku/tobolky opatrně otevřít a obsah smíchat s pitnou vodou nebo mlékem pokojové teploty (viz tabulka 11). Během přípravy perorální suspenze se nedotýkejte očí, nosu ani úst.

Před podáním první dávky je třeba, aby lékař sdělil pacientovi nebo pečovateli přesný objem vody nebo mléka, který má být přidán k obsahu tobolky/tobolek, k přípravě perorální suspenze a přesný objem perorální suspenze k odebrání, aby bylo dosaženo doporučené dávky podle bodu 4.2 a tabulky 11.

Poskytněte pacientovi nebo pečovateli odměrku (např. perorální stříkačku). Je třeba, aby byly k dispozici stříkačka (s ryskou 0,5 ml na stupnici) a sklenice (prázdná a čistá) s dostatečnou kapacitou pojmout objem suspenze, která má být připravena. Stříkačka ani sklenice nejsou součástí balení.

Stříkačku a sklenici lze použít opakovaně podle pokynů výrobce. Je třeba, aby lékař sdělil pacientovi nebo pečovateli, že stříkačka a sklenice mají být použity výhradně pro přípravu suspenze přípravku Rozlytrek a mají být uchovávány mimo dohled a dosah dětí nebo jiných osob, které nejsou pečovateli nebo rodiči.

Perorální suspenzi je třeba podat okamžitě. Perorální suspenzi, která není použita do 2 hodin, zlikvidujte.

Tabulka 11: Příprava tobolek přípravku Rozlytrek jako perorální suspenze

Předepsaná dávka přípravku Rozlytrek, která má být podána	Potřebný počet 100mg nebo 200mg tobolek	Množství vody nebo mléka, které má být smícháno s obsahem tobolek/tobolek k přípravě suspenze	Množství suspenze k odebrání, aby bylo dosaženo předepsané dávky
20 mg	jedna 100mg	5 ml	1 ml
30 mg	jedna 100mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	jedna 100mg	5 ml	2 ml
50 mg	jedna 100mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	jedna 100mg	5 ml	3 ml
70 mg	jedna 100mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	jedna 100mg	5 ml	4 ml
90 mg	jedna 100mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	jedna 100mg	5 ml	5 ml
110 mg	jedna 200mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	jedna 200mg	10 ml	6 ml
130 mg	jedna 200mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	jedna 200mg	10 ml	7 ml
150 mg	jedna 200mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	jedna 200mg	10 ml	10 ml
300 mg	tři 100mg	15 ml	15 ml
400 mg	dvě 200mg	20 ml	20 ml
600 mg	tři 200mg	30 ml	30 ml

Podrobné pokyny k přípravě a podání tobolek připravených jako perorální suspenze jsou uvedeny v návodu k použití na konci příbalové informace.

Návod k použití enterální sondy

- Seznamte se s pokyny výrobce týkajícími se velikosti a rozměrů enterální sondy.
- Pro podání enterální sondou naberte suspenzi do stříkačky.
- Dávky v objemu 3 ml nebo více je třeba rozdělit nejméně na dvě poměrné části a před každým podáním je třeba sondu propláchnout.
 - K podání poměrných částí o objemu 3 ml nebo více je třeba použít enterální sondu 8 FR nebo větší.
 - Mezi jednotlivými poměrnými částmi propláchněte sondu vodou nebo mlékem v objemu rovném podané poměrné části.
 - Novorozenci a děti s omezením příjmu tekutin mohou k podání přípravku Rozlytrek potřebovat minimální proplachovací objem 1 ml až 3 ml. Poměrné části je třeba odpovídajícím způsobem upravit.
- Dávku v objemu 30 ml rozdělte nejméně na tři (10ml) poměrné části. Mezi jednotlivými poměrnými částmi propláchněte sondu 10 ml vody nebo mléka.
- Po podání přípravku Rozlytrek je třeba sondu propláchnout vodou nebo mlékem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad včetně zbývajících (nepodaných) suspenzí musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Zbývajících (nepodaná) suspenzí se nesmí likvidovat do odpadních vod. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. července 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 16. května 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rozlytrek 50 mg potahované granule v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje 50 mg entrektinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované granule.

Hnědooranžové nebo šedooranžové potahované granule (průměr přibližně 2 mm) v sáčku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fúze genu neurotrofního tyrosinkinázového receptoru (*NTRK*)

Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů starších než 1 měsíc se solidními nádory s fúzí genu *NTRK*,

- kteří mají onemocnění, které je lokálně pokročilé, metastazující, nebo kde chirurgická resekce může vyústit v závažnou morbiditu, a
- kteří neobdrželi předchozí léčbu inhibitory *NTRK*
- kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby (viz body 4.4 a 5.1).

Fúze genu *ROS1*

Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez předchozí léčby inhibitory *ROS1*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Rozlytrek má být zahájena lékařem se zkušenostmi v používání protinádorových léčivých přípravků.

Výběr pacientů

*Fúze genu *NTRK**

K výběru pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* se požaduje validované vyšetření. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek musí být prokázána pozitivita na fúzi genu *NTRK* (viz bod 5.1).

*Fúze genu *ROS1**

K výběru dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC se požaduje validované vyšetření. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek musí být prokázána pozitivita na *ROS1* (viz bod 5.1).

Dávkování

Přípravek Rozlytrek je dostupný ve formě tvrdých tobolek nebo potahovaných granulí.

Je třeba, aby lékař předepsal nejvhodnější lékovou formu podle požadované dávky a potřeb pacienta.

- U pediatrických pacientů, pro které je obtížné nebo nemožné polykat tablety, ale kteří mohou polykat měkkou stravu a u kterých požadovaná dávka je 50 mg nebo je násobkem 50 mg, se doporučuje přípravek Rozlytrek ve formě potahovaných granulí. Potahované granule je třeba nasypat na měkkou stravu.
- Pacienti, pro které je obtížné nebo nemožné polykat tablety nebo kteří vyžadují enterální podání (např. gastrické nebo nasogastrické), mohou užít tablety přípravku Rozlytrek podané jako perorální suspenze. Viz informace pro předepisování v souhrnu údajů o přípravku Rozlytrek tvrdé tablety.

Dospělí

Doporučená dávka pro dospělé je 600 mg entrektinibu jednou denně.

Pediatrická populace

Pediatrická populace ve věku > 6 měsíců

Doporučená dávka pro pediatrické pacienty ve věku > 6 měsíců závisí na ploše povrchu těla (BSA) (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Doporučené dávkování pro pediatrické pacienty ve věku > 6 měsíců

Plocha povrchu těla (BSA)*	Dávka jednou denně/počet sáčků (granule)
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m ^{2**}
0,43 m ² až 0,50 m ²	100 mg (2 sáčky)
0,51 m ² až 0,80 m ²	200 mg (4 sáčky)
0,81 m ² až 1,10 m ²	300 mg (6 sáčků)
1,11 m ² až 1,50 m ²	400 mg (8 sáčků)
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg (12 sáčků)

* Kategorie BSA a doporučené dávkování v tabulce 1 vychází z expozic těsně odpovídajícím cílové dávce 300 mg/m².

** Ke zvyšování dávky po 10 mg lze použít tablety připravené jako perorální suspenze. Viz informace pro předepisování v souhrnu údajů o přípravku Rozlytrek tvrdé tablety.

Pediatrickí pacienti ve věku > 1 měsíc až ≤ 6 měsíců

Doporučená dávka entrektinibu pro pediatrické pacienty ve věku > 1 měsíc až ≤ 6 měsíců je 250 mg/m² BSA jednou denně formou tobolek připravených jako perorální suspenze.

Tablety podané jako perorální suspenze (perorální nebo enterální podání) lze použít ke zvyšování dávky po 10 mg. Denní podávaná dávka má být zaokrouhlena na nejbližších 10 mg. Viz informace pro předepisování v souhrnu údajů o přípravku Rozlytrek tvrdé tablety.

Délka léčby

Doporučuje se pokračovat v léčbě přípravkem Rozlytrek do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Opožděné nebo vynechané dávky

Vynechanou dávku přípravku Rozlytrek lze užít později, pokud do podání další dávky zbývá nejméně 12 hodin.

Pokud je přípravek Rozlytrek připravený jako perorální suspenze podáván jinými osobami než zdravotnickým pracovníkem (např. pečovateli nebo rodiči) a pacient bezprostředně po podání dávky část dávky nebo celou dávku vyvrací/vyplivne, pečovatelé se mají poradit se zdravotnickým

pracovníkem, jak dále postupovat.

Úpravy dávkování

V případě stanovených nežádoucích účinků (viz tabulka 3) nebo podle úsudku předepisujícího lékaře po zvážení bezpečnosti nebo snášenlivosti u konkrétního pacienta může léčba nežádoucích účinků vyžadovat dočasné přerušení, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Rozlytrek.

Dospělí

Dávku přípravku Rozlytrek pro dospělé pacienty lze snížit až dvakrát podle snášenlivosti (viz tabulka 2). V případě pacientů, kteří netolerují dávku 200 mg jednou denně, má být přípravek Rozlytrek trvale vysazen.

Pediatrická populace

Dávku přípravku Rozlytrek pro pediatrické pacienty starší než 1 měsíc lze snížit až dvakrát podle snášenlivosti (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Snížení dávky pro dospělé a pediatrické pacienty

Počáteční dávka jednou denně	První snížení dávky	Druhé snížení dávky	Netoleruje-li pacient přípravek Rozlytrek po dvojnásobném snížení dávky, přípravek Rozlytrek trvale vysadte.
250 mg/m ²	Snižte dávku jednou denně na dvě třetiny počáteční dávky*	Snižte dávku jednou denně na jednu třetinu počáteční dávky*	
100 mg	50 mg nebo 100 mg jednou denně podle plánu**	50 mg jednou denně	
200 mg	150 mg jednou denně	100 mg jednou denně	
300 mg	200 mg jednou denně	100 mg jednou denně	
400 mg	300 mg jednou denně	200 mg jednou denně	
600 mg	400 mg jednou denně	200 mg jednou denně	
* Ke zvyšování dávky po 10 mg lze použít tobolky připravené jako perorální suspenze. Viz informace pro předepisování v souhrnu údajů o přípravku Rozlytrek tvrdé tobolky.			
** Pondělí (100 mg), úterý (50 mg), středa (100 mg), čtvrtek (50 mg), pátek (100 mg), sobota (50 mg) a neděle (100 mg).			

Doporučení pro úpravu dávky přípravku Rozlytrek pro dospělé a pediatrické pacienty v případě stanovených nežádoucích účinků jsou uvedena v tabulce 3 (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 3: Doporučená úprava dávky přípravku Rozlytrek pro dospělé a pediatrické pacienty v případě nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
Městnavé srdeční selhání	Symptomatické při lehké až středně těžké aktivitě nebo námaze včetně případů s indikovaným zákrokem (stupeň 2 nebo 3)	- Přípravek Rozlytrek vysadte do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň - Pokračujte se sníženou dávkou
	Těžké s příznaky v klidu, při minimální aktivitě nebo v případech s indikovaným zákrokem (stupeň 4)	- Přípravek Rozlytrek vysadte do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň - Pokračujte se sníženou dávkou nebo přípravek Rozlytrek vysadte dle klinické potřeby
Kognitivní poruchy	Netolerovatelné, ale středně těžké změny narušující každodenní činnosti (netolerovatelný stupeň 2)	- Přípravek Rozlytrek vysadte do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň anebo na výchozí stav - Pokračujte se stejnou dávkou nebo se sníženou dávkou dle klinické potřeby

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
	Těžké změny omezující každodenní činnosti (stupeň 3)	• Přípravek Rozlytrek vysaďte do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň nebo na výchozí stav • Pokračujte se sníženou dávkou
	Akutní záchvat indikovaný kvůli nežádoucí příhodě (stupeň 4)	• V případě děletrvajících, těžkých nebo netolerovatelných příhod přípravek Rozlytrek vysaďte dle klinické potřeby
Hyperurikemie	Symptomatická nebo stupeň 4	• Zahajte podávání léků ke snížení hladiny solí kyseliny močové • Přípravek Rozlytrek vysaďte do zlepšení známek nebo příznaků • Pokračujte s přípravkem Rozlytrek ve stejné nebo snížené dávce
Prodloužení intervalu QT	QTc 481 – 500 ms	• Přípravek Rozlytrek vysaďte do zlepšení na výchozí stav • Pokračujte v léčbě se stejnou dávkou
	QTc delší než 500 ms	• Přípravek Rozlytrek vysaďte do zlepšení QTc na výchozí stav • Pokračujte se stejnou dávkou, pokud byly určeny a odstraněny faktory vyvolávající prodloužení intervalu QT • Pokračujte se sníženou dávkou, pokud <u>nebyly</u> určeny jiné faktory vyvolávající prodloužení intervalu QT
	Torsades de pointes; polymorfní ventrikulární tachykardie; známky/příznaky těžké arytmie	• Přípravek Rozlytrek trvale vysaďte
Zvýšení aminotransferáz	Stupeň 3	• Přípravek Rozlytrek vysaďte do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň anebo na výchozí stav • Pokračujte se stejnou dávkou, pokud dojde k ústupu během 4 týdnů • Trvale vysaďte, pokud nežádoucí účinek neustoupí během 4 týdnů • Pokračujte se sníženou dávkou při opakujících se příhodách stupně 3, které ustoupí během 4 týdnů
	Stupeň 4	• Přípravek Rozlytrek vysaďte do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň anebo na výchozí stav • Pokračujte se sníženou dávkou, pokud dojde k ústupu během 4 týdnů • Trvale vysaďte, pokud nežádoucí účinek neustoupí během 4 týdnů • Trvale vysaďte při opakujících se příhodách stupně 4
	ALT nebo AST vyšší než trojnásobek ULN se současně celkovým bilirubinem vyšším než 2násobek ULN (při nepřítomnosti cholestázy nebo hemolýzy)	• Přípravek Rozlytrek trvale vysaďte
Anémie nebo neutropenie	Stupeň 3 nebo 4	• Přípravek Rozlytrek vysaďte do zlepšení na stupeň 2 nebo nižší stupeň nebo na výchozí

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
		hodnotu • Pokračujte se stejnou dávkou nebo se sníženou dávkou dle klinické potřeby
Další klinicky významné nežádoucí účinky	Stupeň 3 nebo 4	• Přípravek Rozlytrek vysadte do ústupu nebo zlepšení nežádoucího účinku na stupeň 1 anebo na výchozí stav • Pokračujte se stejnou nebo sníženou dávkou, pokud dojde k ústupu během 4 týdnů • Zvažte trvalé vysazení, pokud nežádoucí účinek neustoupí během 4 týdnů • Trvale vysadte při opakujících se příhodách stupně 4
* Závažnost definovaná pomocí kritérií National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) verze 4.0.		

Léčba silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A

U dospělých i pediatrických pacientů starších než 1 měsíc je třeba se vyhnout souběžné léčbě silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A (viz bod 4.4).

Je-li u dospělých souběžné podávání nevyhnutelné, použití silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A s přípravkem Rozlytrek má být omezeno na 14 dnů a dávka přípravku Rozlytrek má být snížena takto:

- 100 mg jednou denně při použití silných inhibitorů CYP3A (viz bod 4.5)
- 200 mg jednou denně při použití středně silných inhibitorů CYP3A.

Po ukončení souběžné léčby silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A se lze vrátit k dávce přípravku Rozlytrek užívané před nasazením silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A. V případě inhibitorů CYP3A4 s dlouhým poločasem může být zapotřebí vymývací období (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) nebo těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater mají být pečlivě sledováni z hlediska funkce jater a nežádoucích účinků (viz tabulka 3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování. Podávání entrektinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebylo studováno (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost entrektinibu u pediatrických pacientů ve věku 1 měsíce a mladších nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Rozlytrek je určen k perorálnímu podání.

Přípravek Rozlytrek lze užívat nezávisle na jídle (viz bod 5.2), nemá se ale užívat spolu s grapefrutem,

grapefruitovou šťávou ani hořkými pomeranči (viz bod 4.5).

Potahované granule se nasypou na jednu nebo více lžic měkké stravy (např. jablečného pyré, jogurtu, pudinku) a podají se do 20 minut po smíchání.

Po podání potahovaných granulí se má pacient napít vody, aby došlo k úplnému polknutí léčivého přípravku.

Pacienty je třeba poučit, že potahované granule nemají kvůli hořké chuti drtit ani kousat.

Obsah sáčku s potahovanými granulemi se nesmí dělit za účelem přípravy menší dávky.

Podrobné pokyny k podání potahovaných granulí jsou uvedeny v návodu k použití na konci příbalové informace.

Potahované granule nejsou vhodné k enterálnímu podání, protože mohou ucpat sondu. Enterální podání (např. gastrickou nebo nasogastrickou sondou) viz SmPC přípravek Rozlytrek ve formě tvrdých tobolek.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost mezi typy nádorů

Přínos přípravku Rozlytrek byl stanoven v jednoramenných klinických studiích, které zahrnovaly relativně malý vzorek pacientů, jejichž nádory projevovaly fúze genu *NTRK*. Příznivé vlivy přípravku Rozlytrek byly prokázány na základě celkové míry odpovědi a trvání odpovědi u omezeného počtu typů nádorů. Účinek může být kvantitativně odlišný v závislosti na typu nádoru stejně tak jako na průvodních genomových změnách (viz bod 5.1). Z těchto důvodů přípravek Rozlytrek má být použit pouze tehdy, pokud nejsou jiné vhodné možnosti léčby (tj. pro které klinický přínos nebyl stanoven nebo kde takové možnosti léčby byly vyčerpány).

Kognitivní poruchy

V rámci klinických studií přípravku Rozlytrek byly hlášeny kognitivní poruchy včetně zmatenosti, změn psychiky, zhoršení paměti a halucinací (viz bod 4.8). Tyto příhody se vyskytovaly častěji u pacientů nad 65 let než u mladších. U pacientů má být sledován výskyt projevů kognitivních změn.

Léčba přípravkem Rozlytrek má být upravena podle závažnosti kognitivních poruch tak, jak je uvedeno v tabulce 3 v bodě 4.2.

Pacienti mají být informováni o možnosti kognitivních změn při léčbě přípravkem Rozlytrek. Pacienti mají být poučeni, že při výskytu kognitivních poruch nesmí do odeznění příznaků řídit ani obsluhovat stroje (viz bod 4.7).

Fraktury

V klinických studiích byly u 29,7 % (27/91) pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek hlášeny fraktury (viz bod 4.8). Fraktury dolní končetiny se nejčastěji vyskytly u pediatrických pacientů do 12 let (především femuru, tibie, chodidla a fibuly). U dospělých i pediatrických pacientů se některé fraktury vyskytly při pádu nebo jiném zranění postižené oblasti.

U 14 pediatrických pacientů se vyskytla více než jedna fraktura. Fraktury u většiny pediatrických pacientů se vyléčily (viz bod 4.8). U 5 pediatrických pacientů byla léčba přípravkem Rozlytrek kvůli fraktuře přerušena. Šest pediatrických pacientů ukončilo léčbu kvůli frakturám.

Pacienty se známkami nebo příznaky fraktur (např. bolest, porucha chůze, porucha hybnosti, deformace) je třeba neprodleně vyšetřit.

Hyperurikemie

Hyperurikemie byla pozorována u pacientů léčených entrektinibem. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek a pravidelně během léčby mají být vyšetřeny hladiny kyseliny močové v séru. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky hyperurikemie. Podávání léčivých přípravků snižujících uráty má být zahájeno dle klinické potřeby a přípravek Rozlytrek má být vysazen v případě známek a příznaků hyperurikemie. Dávka přípravku Rozlytrek má být upravena podle závažnosti tak, jak je uvedeno v tabulce 3 v bodě 4.2.

Městnavé srdeční selhání

V rámci klinických studií s přípravkem Rozlytrek byly hlášeny případy městnavého srdečního selhání u 5,4 % pacientů (viz bod 4.8). Tyto případy byly zjištěny u pacientů s anamnézou i bez anamnézy srdečního onemocnění a byly vyřešeny u 63,0 % těchto pacientů zavedením vhodné klinické léčby a/nebo snížením/vysazením dávky přípravku Rozlytrek.

U pacientů s příznaky nebo známými rizikovými faktory městnavého srdečního selhání je před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek třeba zhodnotit ejekční frakci levé komory. Pacienti užívající přípravek Rozlytrek mají být pečlivě sledováni a v případě výskytu klinických známek a příznaků městnavého srdečního selhání včetně dušnosti nebo otoku mají být vyšetřeni a léčeni, pokud je to klinicky vhodné.

Léčba přípravkem Rozlytrek má být upravena podle závažnosti městnavého srdečního selhání tak, jak je uvedeno v tabulce 3 v bodě 4.2.

Prodloužení intervalu QTc

U pacientů léčených přípravkem Rozlytrek v klinických studiích byly pozorovány případy prodloužení intervalu QTc (viz bod 4.8).

Pacienti s výchozím intervalem QTc delším než 450 ms, pacienti s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QTc a pacienti užívající léčivé přípravky prokazatelně prodlužující interval QTc nemají přípravek Rozlytrek užívat.

Pacienti s elektrolytovou nerovnováhou nebo s významným srdečním onemocněním, včetně nedávného infarktu myokardu, městnavého srdečního selhání, nestabilní anginy pectoris a bradyarytmie, nemají přípravek Rozlytrek užívat. V případě, že u pacienta s kterýmkoli z těchto onemocnění převládá podle ošetřujícího lékaře potenciální prospěch přípravku Rozlytrek nad potenciálním rizikem, má být provedeno další sledování a má být zvážena konzultace u odborného lékaře.

Doporučuje se provést výchozí posouzení EKG a elektrolytů a posouzení EKG a elektrolytů po 1 měsíci léčby přípravkem Rozlytrek. Zároveň se během léčby přípravkem Rozlytrek doporučuje pravidelné monitorování EKG a elektrolytů podle klinické indikace.

Léčba přípravkem Rozlytrek má být upravena podle závažnosti prodloužení intervalu QTc tak, jak je uvedeno v tabulce 3 v bodě 4.2.

Ženy ve fertilním věku

Přípravek Rozlytrek může při užívání během těhotenství poškodit plod. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a až 5 týdnů po poslední dávce přípravku Rozlytrek používat vysoce účinné metody antikoncepce.

Muži s partnerkou ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Rozlytrek a nejméně 3 měsíce po poslední dávce používat vysoce účinné metody antikoncepce (viz body 4.6 a 5.3).

Lékové interakce

Souběžné podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A zvyšuje koncentrace entrektinibu v plazmě (viz bod 4.5), a tím může zvyšovat četnost nebo závažnost nežádoucích účinků. Je třeba se vyvarovat souběžného podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A. Je-li souběžné podávání u dospělých pacientů nevyhnutelné, je nutné snížit dávku přípravku Rozlytrek (viz bod 4.2).

Během léčby přípravkem Rozlytrek je třeba se vyvarovat konzumace grapefruitu, grapefruitových produktů a hořkých pomerančů.

Souběžné podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným induktorem CYP3A nebo P-gp snižuje koncentrace entrektinibu v plazmě (viz bod 4.5), a tím může snižovat účinnost přípravku Rozlytrek; je proto třeba se mu vyhnout.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 600mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky entrektinibu na jiné léčivé přípravky

Účinek entrektinibu na substráty CYP

Entrektinib je slabým inhibitorem CYP3A4. Souběžné podávání entrektinibu v dávce 600 mg jednou denně s perorálním midazolamem (citlivý substrát CYP3A) zvýšilo u pacientů AUC midazolamu o 50 %, ale snížilo $C_{\max}$ midazolamu o 21 %. Při podávání entrektinibu společně s citlivými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozmezím (např. cisaprid, cyklosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, chinidin, takrolimus, alfentanil a sirolimus) se doporučuje opatrnost kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků.

Účinek entrektinibu na substráty P-gp

In vitro údaje naznačují, že entrektinib je potenciálním inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp).

Při souběžném podání jednorázové 600mg dávky entrektinibu s digoxinem (citlivý substrát P-gp) se $C_{\max}$ digoxinu zvýšila o 28 % a AUC o 18 %. Renální clearance digoxinu byla podobná při monoterapii digoxinem i při souběžném podání digoxinu s entrektinibem; to naznačuje minimální účinek entrektinibu na renální clearance digoxinu.

Účinek entrektinibu na absorpci digoxinu se nepovažuje za klinicky významný, ale není známo, zda vliv entrektinibu může být větší na citlivější perorální substráty P-gp, jako je dabigatran-etexilát.

Účinek entrektinibu na substráty BCRP

Ve studiích *in vitro* byla pozorována inhibice BCRP.

Klinický význam této inhibice není znám, při souběžném podávání citlivých perorálních substrátů BCRP (např. methotrexát, mitoxantron, topotekan, lapatinib) s entrektinibem se ale doporučuje opatrnost kvůli riziku zvýšené absorpce.

Účinek entrektinibu na substráty jiných transportérů

In vitro údaje naznačují, že entrektinib je slabým potenciálním inhibitorem polypeptidu přenášejícího organické anionty (OATP)1B1. Klinický význam této inhibice není znám, při souběžném podávání citlivých perorálních substrátů OATP1B1 (např. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, repaglinid, bosentan) s entrektinibem se ale doporučuje opatrnost kvůli riziku zvýšené absorpce.

Účinek entrektinibu na substráty enzymů regulovaných PXR

Podle studií *in vitro* může entrektinib indukovat enzymy regulované receptorem pregnanu X (PXR) (např. skupina CYP2C a UGT). Souběžné podávání entrektinibu se substráty CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP2C19 (např. repaglinid, warfarin, tolbutamid nebo omeprazol) může snížit jejich expozici.

Perorální antikoncepce

V současnosti není známo, zda může entrektinib snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce. Ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci mají proto zároveň používat bariérovou metodu (viz bod 4.6).

Účinky jiných léčivých přípravků na entrektinib

Podle *in vitro* údajů je CYP3A4 převládajícím enzymem zprostředkujícím metabolismus entrektinibu a tvorbu jeho hlavního aktivního metabolitu M5.

Účinek induktorů CYP3A nebo P-gp na entrektinib

Souběžné podání vícečetných dávek perorálního rifampicinu, silného induktoru CYP3A, s jednorázovou dávkou perorálního entrektinibu snížilo AUC_{inf} entrektinibu o 77 % a C_{max} o 56 %.

Souběžné podávání entrektinibu a induktorů CYP3A/P-gp (mimo jiné karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*], apalutamid, ritonavir, dexamethason) má být vyloučeno.

Nelze-li se vyhnout souběžnému podávání přípravku Rozlytrek s dexamethasonem, je třeba, aby zdravotnický pracovník stanovil doporučenou dávku dexamethasonu.

Účinek inhibitorů CYP3A nebo P-gp na entrektinib

Souběžné podání itraconazolu, silného inhibitoru CYP3A4, s jednorázovou dávkou perorálního entrektinibu zvýšilo AUC_{inf} o 600 % a C_{max} o 173 %. Na základě fyziologicky podloženého farmakokinetického modelování (PBPK) se účinek podobného rozsahu předpokládá i u dětí ve věku od 2 let.

Je třeba se vyvarovat souběžného podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A (mimo jiné ritonavir, sachinavir, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, grapefruitu nebo hořké pomeranče). Je-li souběžné užívání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 nevyhnutelné, je nutné upravit dávku entrektinibu (viz bod 4.2).

Významný účinek inhibitorů P-gp na farmakokinetiku entrektinibu se sice nepředpokládá, při souběžném podávání silných nebo středně silných inhibitorů P-gp (např. verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoxamin, paroxetin) s entrektinibem se přesto doporučuje opatrnost vzhledem k riziku vyšší expozice entrektinibu (viz bod 5.2).

Účinek léčivých přípravků ke zvýšení žaludečního pH na entrektinib

Souběžné podání inhibitoru protonové pumpy (PPI) lansoprazolu s jednorázovou dávkou entrektinibu 600 mg snížilo AUC entrektinibu o 25 % a C_{max} o 23 %.

Při souběžném podání entrektinibu s PPI nebo jinými přípravky ke zvýšení žaludečního pH (např. antagonisté H₂-receptoru nebo antacida) není požadována žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku si mají před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek provést těhotenský test pod lékařským dohledem.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 5 týdnů po poslední dávce přípravku Rozlytrek používat vysoce účinné metody antikoncepce.

V současnosti není známo, zda může entrektinib snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci mají proto zároveň používat bariérovou metodu.

Muži s partnerkou ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Rozlytrek používat vysoce účinné metody antikoncepce (viz bod 5.3).

Těhotenství

Údaje o podávání entrektinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Podle studií na zvířatech a mechanismu účinku může entrektinib při užívání během těhotenství způsobit poškození plodu (viz body 4.4 a 5.3).

Podávání přípravku Rozlytrek se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Pacientky užívající přípravek Rozlytrek mají být poučeny o možném riziku pro plod. Pacientky musí být poučeny, že v případě otěhotnění se musí obrátit na lékaře.

Kojení

Není známo, zda se entrektinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Rozlytrek přerušeno.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech hodnotící účinky entrektinibu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rozlytrek má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni, aby během léčby přípravkem Rozlytrek, pokud se u nich vyskytnou nežádoucí účinky na kognici, synkopa, rozmazané vidění nebo závrať, neřídili ani neobsluhovali stroje (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) byly únava, zácpa, průjem, závrať, porucha chuti, otok, zvýšení tělesné hmotnosti, anémie, zvýšení kreatininu v krvi, nauzea, porucha čítí, bolest, zvracení, horečka, artralgie, zvýšení aspartátaminotransferázy, dušnost, kognitivní poruchy, kašel a zvýšení alaninaminotransferázy. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) byly plicní infekce (5,3 %), fraktury (4,1 %), dušnost (3,6 %), kognitivní porucha (2,9 %), pleurální výpotek (2,5 %) a horečka (2,5 %). K trvalému ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku došlo u 6,0 % pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 uvádí přehled nežádoucích účinků, které se vyskytly u 762 dospělých a 91 pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek ve třech klinických studiích u dospělých (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2) a jedné klinické studii u pediatrických pacientů (STARTRK-NG) a jedné klinické studii u dospělých a pediatrických pacientů (TAPISTRY). Medián trvání expozice byl 8,6 měsíce.

Tabulka 5 zahrnuje pediatrické pacienty ze tří klinických studií, STARTRK-NG, STARTRK-2 a TAPISTRY. Medián trvání expozice byl 11,1 měsíce. Pediatrické údaje v popisu vybraných nežádoucích účinků odrážejí expozici přípravku Rozlytrek v této rozšířené pediatrické bezpečnostní populaci (n = 91). Bezpečnostní profil zjištěný v rozšířené pediatrické populaci byl v souladu se známým pediatrickým bezpečnostním profilem pro integrovanou bezpečnostní populaci v tabulce 4 níže.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Jsou použity následující kategorie četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající četnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky u dospělých a pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek v klinických studiích (n = 853)

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně (%)	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Stupeň ≥ 3 (%)
Infekce a infestace	Infekce močových cest	15,7	Velmi časté	2,7
	Plicní infekce ¹	14,4	Velmi časté	6,1*
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	33,4	Velmi časté	9,7
	Neutropenie ²	15,8	Velmi časté	6,1
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení tělesné hmotnosti	34,1	Velmi časté	10,6
	Hyperurikemie	16,4	Velmi časté	2,3
	Snížená chuť k jídlu	13,0	Velmi časté	0,7
	Dehydratace	6,6	Časté	1,1
	Syndrom nádorového rozpadu	0,2	Méně časté	0,2*
Poruchy nervového systému	Závrat ³	36,5	Velmi časté	1,9
	Dysgeuzie	35,8	Velmi časté	0,2
	Dysestezie ⁴	24,9	Velmi časté	0,4
	Kognitivní poruchy ⁵	23,3	Velmi časté	3,6
	Periferní senzorická neuropatie ⁶	16,2	Velmi časté	1,1
	Bolest hlavy	16,1	Velmi časté	0,6
	Ataxie ⁷	15,1	Velmi časté	1,5
	Poruchy spánku ⁸	12,8	Velmi časté	0,4
	Poruchy nálady ⁹	9,4	Časté	0,6
	Synkopa	5,0	Časté	3,5
Poruchy oka	Rozmazané vidění ¹⁰	11,7	Velmi časté	0,2
Srdeční poruchy	Městnavé srdeční selhání ¹¹	5,4	Časté	2,5*
	Prodloužení intervalu QTc na elektrokardiogramu	3,6	Časté	0,9
	Myokarditida	0,2	Méně časté	0,1
Cévní poruchy	Hypotenze ¹²	15,9	Velmi časté	2,3
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	23,8	Velmi časté	4,9*
	Kašel	21,1	Velmi časté	0,4
	Pleurální výpotek	6,0	Časté	2,2

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně (%)	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Stupeň ≥ 3 (%)
Gastrointestinální poruchy	Zácpa	42,3	Velmi časté	0,4
	Průjem	37,9	Velmi časté	2,2
	Nauzea	30,0	Velmi časté	0,6
	Zvracení	25,1	Velmi časté	1,1
	Bolest břicha	11,6	Velmi časté	0,6
	Dysfagie	10,7	Velmi časté	0,6
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení AST	21,1	Velmi časté	2,9
	Zvýšení ALT	20,2	Velmi časté	3,2
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ¹³	13,4	Velmi časté	1,2
	Fotosenzitivní reakce	1,9	Časté	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	21,0	Velmi časté	0,7
	Myalgie	19,7	Velmi časté	0,8
	Fraktury ¹⁴	11,3	Velmi časté	3,4
	Svalová slabost	10,4	Velmi časté	1,3
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení kreatininu v krvi	31,5	Velmi časté	1,2
	Retence moči ¹⁵	10,4	Velmi časté	0,6
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ¹⁶	43,5	Velmi časté	5,0
	Otok ¹⁷	34,3	Velmi časté	1,8
	Bolest ¹⁸	25,6	Velmi časté	1,5
	Horečka	23,8	Velmi časté	0,9

* Stupně 3 až 5, zahrnující fatální nežádoucí účinky (včetně 4 pneumonií, 3 dušností, 1 srdečního selhání a 1 syndromu nádorového rozpadu)

¹ Plicní infekce (bronchitida, infekce dolních cest dýchacích, plicní infekce, pneumonie, infekce dýchacích cest, infekce horních cest dýchacích)

² Neutropenie (neutropenie, snížení počtu neutrofilů)

³ Závrať (závrtať, vertigo, posturální závrať)

⁴ Porucha čítí (parestezie, hyperestezie, hypostezie, dysestezie)

⁵ Kognitivní poruchy (kognitivní porucha, zmatenost, zhoršení paměti, porucha pozornosti, amnézie, změny mentálního stavu, halucinace, delirium, dezorientace, mozková mlha, porucha pozornosti s hyperaktivitou, vizuální halucinace, sluchová halucinace, mentální postižení, duševní porucha)

⁶ Periferní senzorická neuropatie (neuralgie, periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzorická neuropatie)

⁷ Ataxie (ataxie, porucha rovnováhy, porucha chůze)

⁸ Poruchy spánku (hypersomnie, insomnie, porucha spánku, somnolence)

⁹ Poruchy nálady (úzkost, afektivní labilita, afektivní porucha, agitovanost, depresivní nálada, euforická nálada, změny nálady, výkyvy nálady, podrážděnost, deprese, trvalá depresivní porucha, psychomotorická retardace)

¹⁰ Rozmazané vidění (diplopie, rozmazané vidění, postižení zraku)

¹¹ Městnavé srdeční selhání (akutní pravostranné srdeční selhání, srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, chronické pravostranné srdeční selhání, nízká ejekční frakce, otok plic)

¹² Hypotenze (hypotenze, ortostatická hypotenze)

¹³ Vyrážka (vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědivá vyrážka, erytematózní vyrážka, papulózní vyrážka)

¹⁴ Fraktury (zlomenina acetabula, zlomenina kotníku, avulzní zlomenina, burzitida, poranění chrupavky, zlomenina klíční kosti, kompresivní zlomenina, zlomenina krčku femuru, zlomenina femuru, zlomenina fibuly, zlomenina nohy, zlomenina, zlomenina kosti křížové, zlomenina ruky, zlomenina celkového proximálního femuru, zlomenina humeru, zlomenina kosti kyčelní, zlomenina čelisti, poranění kloubu, zlomenina končetiny, zlomenina dolní končetiny, zlomenina bederního obratle, osteoporotická zlomenina, patologická zlomenina, zlomenina pánve, zlomenina žebra, kompresivní zlomenina páteře, zlomenina páteře, spondylolistéza, zlomenina sterna, únavová zlomenina, ruptura synoviální membrány, zlomenina hrudního obratle, zlomenina tibie, zlomenina ulny, zlomenina zápěstí)

¹⁵ Retence moči (retence moči, močová inkontinence, opožděný začátek močení, porucha močení, urgentní močení)

¹⁶ Únava (únava, astenie)

¹⁷ Otok (otok obličeje, retence tekutin, generalizovaný otok, místní otok, otok, periferní edém, periferní otok)

¹⁸ Bolest (bolest zad, bolest krku, muskuloskeletální bolest na hrudi, muskuloskeletální bolest, bolest končetiny)

Tabulka 5: Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek v klinických studiích (n = 91)

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Kojenci a batolata¹ (n = 21)	Děti² (n = 55)	Dospívající³ (n = 15)	Všichni pediatrickí pacienti (n = 91)
Infekce a infestace	Velmi časté	Plicní infekce (28,6 %), infekce močových cest (23,8 %)	Infekce močových cest (23,6 %), plicní infekce (16,4 %)		Infekce močových cest (19,8 %), plicní infekce (17,6 %)
	Časté			Plicní infekce (6,7 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anémie (61,9 %), neutropenie (47,6 %)	Anémie (34,5 %), neutropenie (27,3 %)	Anémie (33,3 %), neutropenie (33,3 %)	Anémie (40,7 %), neutropenie (33,0 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení tělesné hmotnosti (23,8 %), snížená chuť k jídlu (14,3 %)	Zvýšení tělesné hmotnosti (38,5 %), snížená chuť k jídlu (29,1 %), dehydratace (12,7 %)	Zvýšení tělesné hmotnosti (53,3 %), snížená chuť k jídlu (13,3 %), hyperurikemie (13,3 %)	Zvýšení tělesné hmotnosti (38,5 %), snížená chuť k jídlu (23,1 %)
	Časté	Dehydratace (4,8 %), hyperurikemie (4,8 %)	Hyperurikemie (3,6 %)		Dehydratace (8,8 %), hyperurikemie (5,5 %)
Poruchy nervového systému	Velmi časté		Bolest hlavy (32,7 %), poruchy nálady (16,4 %), poruchy spánku (16,4 %), závrať (14,5 %), ataxie (10,9 %)	Dysgeuzie (20 %), poruchy nálady (13,3 %), kognitivní poruchy (13,3 %), dysestezie (13,3 %)	Bolest hlavy (20,9 %), poruchy nálady (14,3 %), poruchy spánku (13,2 %)
	Časté	Poruchy nálady (9,5 %), poruchy spánku (9,5 %), kognitivní poruchy (9,5 %), ataxie (4,8 %), periferní senzorická neuropatie	Kognitivní poruchy (9,1 %), dysgeuzie (9,1 %), dysestezie (5,5 %), synkopa (5,5 %), periferní senzorická neuropatie (5,5 %)	Bolest hlavy (6,7 %), poruchy spánku (6,7 %), periferní senzorická neuropatie (6,7 %), synkopa (6,7 %)	Kognitivní poruchy (9,9 %), závrať (8,8 %), dysgeuzie (8,8 %), ataxie (7,7 %), dysestezie (5,5 %), periferní senzorická neuropatie

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Kojenci a batolata¹ (n = 21)	Děti² (n = 55)	Dospívající³ (n = 15)	Všichni pediatřiští pacienti (n = 91)
		(4,8 %), synkopa (4,8 %)			(5,5 %), synkopa (5,5 %)
Poruchy oka	Časté		Rozmazané vidění (7,3 %)	Rozmazané vidění (6,7 %)	Rozmazané vidění (5,5 %)
Srdeční poruchy	Časté	Městnavé srdeční selhání (9,5 %), prodloužení intervalu QTc na elektro- kardiogramu (9,5 %)	Městnavé srdeční selhání (5,5 %), prodloužení intervalu QTc na elektro- kardiogramu (5,5 %)		Městnavé srdeční selhání (5,5 %), prodloužení intervalu QTc na elektro- kardiogramu (5,5 %)
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze (9,5 %)	Hypotenze (7,3 %)	Hypotenze (6,7 %)	Hypotenze (7,7 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel (42,9 %)	Kašel (40 %)	Kašel (20 %), dušnost (13,3 %)	Kašel (37,4 %)
	Časté	Dušnost (4,8 %)	Dušnost (9,1 %), pleurální výpotek (5,5 %)	Pleurální výpotek (6,7 %)	Dušnost (8,8 %), pleurální výpotek (4,4 %)
Gastro- intestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení (47,6 %), průjem (42,9 %), zácpa (42,9 %)	Zvracení (43,6 %), průjem (43,6 %), zácpa (36,4 %), nauzea (34,5 %), bolest břicha (25,5 %)	Nauzea (40 %), zácpa (33,3 %), zvracení (20 %), průjem (20 %), bolest břicha (13,3 %)	Zvracení (40,7 %), průjem (39,6 %), zácpa (37,4 %), nauzea (28,6 %), bolest břicha (19,8 %)
	Časté	Bolest břicha (9,5 %), nauzea (4,8 %)			
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšení ALT (47,6 %), zvýšení AST (42,9 %)	Zvýšení AST (29,1 %), zvýšení ALT (25,5 %)	Zvýšení AST (53,3 %), zvýšení ALT (46,7 %)	Zvýšení AST (36,3 %), zvýšení ALT (34,1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka (38,1 %)	Vyrážka (21,8 %)		Vyrážka (22 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté		Fraktury (40 %), artralgie (16,4 %)	Fraktury (20 %), svalová slabost (13,3 %),	Fraktury (29,7 %), artralgie (11,0 %)

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Kojenci a batolata ¹ (n = 21)	Děti ² (n = 55)	Dospívající ³ (n = 15)	Všichni pediatrickí pacienti (n = 91)
				myalgie (13,3 %)	
	Časté	Fraktury (9,5 %)	Svalová slabost (7,3 %), myalgie (7,3 %)	Artralgie (6,7 %)	Svalová slabost (6,6 %), myalgie (6,6 %)
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Zvýšení kreatininu v krvi (19 %)	Zvýšení kreatininu v krvi (34,5 %), retence moči (18,2 %)	Zvýšení kreatininu v krvi (46,7 %)	Zvýšení kreatininu v krvi (33 %), retence moči (14,3 %)
	Časté	Retence moči (9,5 %)		Retence moči (6,7 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Horečka (61,9 %)	Horečka (50,9 %), únava (40 %), bolest (30,9 %), otok (14,5 %)	Bolest (33,3 %), horečka (33,3 %), únava (20 %)	Únava (28,6 %), bolest (26,4 %), horečka (50,5 %), otok (11 %)
	Časté	Bolest (9,5 %), otok (9,5 %), únava (4,8 %)			
% odkaz na všechny stupně					
¹ Kojenci a batolata (≥ 28 dnů až < 24 měsíců): k hlášeným nežádoucím účinkům stupně ≥ 3 patřily neutropenie, zvýšení tělesné hmotnosti, plicní infekce, anémie, zvýšení AST, bolest břicha a infekce močových cest					
² Děti (≥ 24 měsíců až < 12 let): k hlášeným nežádoucím účinkům stupně ≥ 3 patřily neutropenie, zvýšení tělesné hmotnosti, fraktury, plicní infekce, anémie, zvýšení ALT, synkopa, zvýšení AST, ataxie, dušnost, bolest břicha, městnavé srdeční selhání, únava, bolest hlavy, bolest, horečka, infekce močových cest, artralgie, kognitivní poruchy, zácpa, kašel, snížená chuť k jídlu, dehydratace, hypotenze, svalová slabost, otok a zvracení					
³ Dospívající (≥ 12 až < 18 let): k hlášeným nežádoucím účinkům stupně ≥ 3 patřily neutropenie, zvýšení tělesné hmotnosti, fraktura, plicní infekce a bolest hlavy					

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kognitivní poruchy

V rámci klinických studií byla hlášena řada kognitivních symptomů (viz bod 4.4). Hlášené příhody zahrnovaly kognitivní poruchy (6,4 %), zmatenost (6,2 %), zhoršení paměti (4,9 %), poruchu pozornosti (4,1 %), amnézii (2,3 %), změny mentálního stavu (0,9 %), halucinaci (0,8 %), delirium (0,8 %), dezorientaci (0,5 %), mozkovou mlhu (0,4 %), poruchu pozornosti s hyperaktivitou (0,2 %), vizuální halucinaci (0,2 %), sluchovou halucinaci (0,1 %), mentální postižení (0,1 %) a duševní poruchu (0,1 %). U 3,6 % pacientů byly hlášeny kognitivní poruchy stupně 3. Četnost výskytu těchto nežádoucích účinků byla vyšší u dospělých pacientů s výchozím onemocněním centrálního nervového systému (CNS) (30 %) ve srovnání s pacienty bez onemocnění CNS (22,6 %). Medián doby do nástupu kognitivních poruch byl 0,95 měsíce. V pediatrické populaci se u 2,2 % (2/91) pacientů vyskytla porucha pozornosti stupně 1 a u 2,2 % (2/91) pacientů se vyskytla porucha pozornosti stupně 2.

Fraktury

Fraktury se vyskytly u 9,1 % (69/762) dospělých pacientů a u 29,7 % (27/91) pediatrických pacientů. Obecně nebyl dostatečně vyhodnocen vliv nádoru v místě fraktury, ale u některých dospělých pacientů byly hlášeny radiologické abnormality naznačující možný vliv nádoru. U dospělých i pediatrických

pacientů většina zlomenin byly fraktury celkového proximálního femuru nebo dolních končetin (např. diafýzy femuru nebo tibie) a některé fraktury se vyskytly při pádu nebo jiném zranění.

Medián doby do výskytu fraktury byl 8,11 měsíce (rozmezí: 0,26 měsíce až 45,34 měsíce) u dospělých. Podávání přípravku Rozlytrek bylo přerušeno u 26,1 % dospělých, u kterých došlo ke zlomeninám. Kvůli frakturám u 18 dospělých pacientů byla léčba přípravkem Rozlytrek přerušena a u 2 dospělých pacientů došlo kvůli frakturám k ukončení léčby přípravkem Rozlytrek. U 2 dospělých pacientů byla dávka přípravku Rozlytrek snížena kvůli frakturám.

Celkem bylo hlášeno 52 fraktur u 27 pediatrických pacientů, u 14 pacientů došlo k více než jedné fraktuře. U pediatrických pacientů se fraktury většinou vyskytly u pacientů do 12 let. Fraktury se zhojily u 85,2 % (23/27) pediatrických pacientů. Medián doby do výskytu fraktury u pediatrických pacientů byl 4,3 měsíce (rozmezí: 2,0 měsíce až 28,65 měsíce). Dvanáct pacientů mělo fraktury stupně 2 a 10 pacientů mělo fraktury stupně 3. Sedm fraktur stupně 3 bylo závažných. Léčba přípravkem Rozlytrek byla přerušena u 18,5 % (5/27) pediatrických pacientů, u kterých došlo k frakturám. U 6 pediatrických pacientů došlo kvůli frakturám k ukončení léčby přípravkem Rozlytrek. Dávka přípravku Rozlytrek byla snížena u jednoho pediatrického pacienta.

Ataxie

Ataxie (zahrnující příhody ataxie, poruchy rovnováhy a poruchy chůze) byla hlášena u 15,1 % pacientů. Medián doby do nástupu ataxie byl 0,5 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 65,48 měsíce) a medián trvání byl 0,7 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 11,99 měsíce). Většina (55,8 %) pacientů se z ataxie zotavila. Nežádoucí účinky související s ataxií byly častěji pozorovány u starších pacientů (24,2 %) ve srovnání s pacienty do 65 let (11,8 %).

Synkopa

Synkopa byla hlášena u 5,0 % pacientů. U některých pacientů byla synkopa hlášena spolu s hypotenzí, dehydratací nebo prodloužením intervalu QTc, zatímco u jiných pacientů nebyly hlášeny žádné souběžné související stavy.

Prodloužení intervalu QTc

U 47 z 853 (7,2 %) pacientů, kteří užívali entrektinib v rámci klinických studií a kteří absolvovali nejméně jedno měření EKG po výchozím měření, došlo k prodloužení intervalu QTcF > 60 ms od zahájení léčby entrektinibem a u 27 (4,1 %) pacientů byl interval QTcF > 500 ms (viz bod 4.4).

Periferní senzorická neuropatie

Periferní senzorická neuropatie byla hlášena u 16,2 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 0,71 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 81,97 měsíce) a medián trvání byl 0,9 měsíce (rozmezí: 0,07 měsíce až 41 měsíc). Celkem 48,6 % pacientů se z periferní neuropatie zotavilo.

Poruchy oka

Poruchy oka hlášené v rámci klinických studií zahrnovaly rozmazané vidění (9 %), postižení zraku (1,9 %) a diplopii (1,8 %). Medián doby do nástupu poruch oka byl 1,9 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 49,61 měsíce). Medián trvání poruch oka byl 1,2 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 14,98 měsíce). Padesát čtyři procent pacientů se z poruchy oka zotavilo.

Pediatrická populace

Celkový bezpečnostní profil přípravku Rozlytrek v pediatrické populaci je obecně podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých.

Bezpečnost přípravku Rozlytrek u pediatrických pacientů byla stanovena na základě údajů od 91 pediatrických pacientů ze 3 klinických studií (STARTRK-NG, STARTRK-2 a TAPISTRY). Z těchto pacientů bylo 21 pacientů ve věku od 28 dnů do < 2 let, 55 pacientů ≥ 2 do < 12 let, 15 pacientů ≥ 12 do < 18 let.

K nežádoucím účinkům a abnormálním výsledkům laboratorních vyšetření stupně 3 nebo 4 závažnosti, které se u pediatrických pacientů vyskytovaly častěji (incidence vyšší nejméně o 5 %) než u dospělých pacientů, patřily neutropenie (19,8 % vs. 4,5 %), zvýšení tělesné hmotnosti (18,7 % vs. 9,6 %), fraktury kostí (11 % vs. 2,5 %) a plicní infekce (11 % vs. 5,5 %). Nebyly pozorovány žádné příhody stupně 5 u 91 pacientů v rozšířené pediatrické bezpečnostní populaci. Příhody stupně 3 až 4, které se vyskytly s četností ≥ 5 %, byly neutropenie (19,8 %), zvýšení tělesné hmotnosti (18,7 %), fraktury (11 %), plicní infekce (11 %) a anémie (8,8 %).

Bezpečnostní profil v každé věkové skupině (kojenci a batolata, děti a dospívající) je podobný celkovému bezpečnostnímu profilu přípravku Rozlytrek u pediatrických pacientů.

Starší pacienti

Z 853 pacientů, kteří dostávali entrektinib v rámci klinických studií, bylo 227 (26,6 %) pacientů ve věku nejméně 65 let a 53 (6,2 %) bylo ve věku nejméně 75 let. Celkový bezpečnostní profil entrektinibu u starších pacientů je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u pacientů do 65 let. K nežádoucím účinkům, které se u starších pacientů vyskytovaly častěji (incidence vyšší nejméně o 5 %) než u pacientů do 65 let, patřily závrat' (44,9 % vs. 33,4 %), zvýšení kreatininu v krvi (35,7 % vs. 30 %), hypotenze (19,8 % vs. 14,5 %) a ataxie (24,2 % vs. 11,8 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pacienti, u kterých dojde k předávkování, musí být pečlivě sledováni a má jim být poskytnuta podpůrná péče. Není známo žádné antidotum entrektinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX14

Mechanismus účinku

Entrektinib je inhibitor tropomyosinových tyrosinkinázových receptorů TRKA, TRKB a TRKC (kódovaných geny neurotrofního tyrosinkinázového receptoru [NTRK] *NTRK1*, *NTRK2*, resp. *NTRK3*), protoonkogenu tyrosinkinázového receptoru ROS (*ROS1*) a anaplastické lymfomové kinázy (ALK) s hodnotami IC_{50} od 0,1 do 2 nM. Hlavní účinný metabolit entrektinibu, M5, vykazoval podobnou sílu i účinek vůči TRK, ROS1 i ALK *in vitro*.

Fúzní proteiny obsahující TRK, ROS1 nebo ALK kinázové domény přispívají k potenciální tvorbě nádorů hyperaktivací downstreamových signálních drah s následnou neomezenou buněčnou proliferací. Entrektinib inhiboval *in vitro* i *in vivo* linie nádorových buněk pocházejících z několika typů nádorů, včetně subkutánních a intrakraniálních nádorů s fúzí genů *NTRK*, *ROS1* a *ALK*.

Předchozí léčba jinými přípravky inhibujícími tytéž kinázy může vyvolat rezistenci vůči entrektinibu. Rezistentní mutace v doméně TRK kinázy identifikované po ukončení podávání entrektinibu zahrnují *NTRK1* (G595R, G667C) a *NTRK3* (G623R, G623E a G623K). Rezistentní mutace v doméně kinázy ROS1 identifikované po ukončení podávání entrektinibu zahrnují G2032R, F2004C a F2004I.

Molekulární příčiny pro primární rezistenci vůči entrektinibu nejsou známy. Proto není známo, jestli

přítomnost průvodních onkogenních stěžejních mutací kromě fúze genu *NTRK* ovlivňuje účinnost inhibice TRK.

Klinická účinnost a bezpečnost

Solidní nádory s fúzí genu *NTRK*

Účinnost u dospělých pacientů

Účinnost přípravku Rozlytrek byla hodnocena v souhrnné podskupině dospělých pacientů s neresekovatelnými nebo metastazujícími solidními nádory s fúzí genu *NTRK* zařazených do jedné ze tří multicentrických, jednoramenných, otevřených klinických studií (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2) nebo do multicentrické, multikohortové, otevřené klinické studie TAPISTRY. Podmínkou k zařazení do souhrnné podskupiny byl průkaz solidního nádoru s fúzí genu *NTRK*, měřitelné onemocnění podle kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1, nejméně 12měsíční sledování od prvního zahájení hodnocení nádoru po léčbě a absence předchozí léčby inhibitory TRK (pacienti s průvodními stěžejními mutacemi, pokud byly známy, byli vyloučeni). Pacienti s primárními nádory v CNS byli hodnoceni samostatně za použití Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria (RANO). Pacienti užívali přípravek Rozlytrek v dávce 600 mg perorálně jednou denně do nepřijatelné toxicity nebo progresse onemocnění. Primárními cílovými parametry účinnosti byly míra objektivní odpovědi (ORR, objective response rate) a trvání odpovědi (DOR, duration of response) hodnocené zaslepenou nezávislou centrální komisí (BICR, Blinded Independent Central Review) podle kritérií RECIST v1.1.

Účinnost byla hodnocena u 242 dospělých pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* zařazenými do těchto klinických studií. Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly následující: 47,5 % muži, medián věku 58 let (rozmezí od 19 let do 92 let), 37,2 % ve věku 65 let nebo starší, 9,9 % ve věku 75 let nebo starší, 49,4 % běloši, 36,5 % Asijci, 3,3 % Hispánci nebo Latinoameričané a 61,9 % pacientů nikdy nekouřilo. Výchozí výkonnostní stav podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (42,1 %), 1 (50 %) nebo 2 (7,9 %). Většina pacientů (95,5 %) měla metastazující onemocnění [nejčastěji metastázy v plicích (62,8 %), lymfatických uzlinách (49,2 %), játrech (33,1 %), kostech (31 %) a mozku (16,5 %)], 4,5 % pacientů mělo lokálně pokročilé onemocnění. Kvůli nádorovému onemocnění 76,9 % pacientů podstoupilo operaci a 52,5 % pacientů radioterapii. Celkem 71,5 % pacientů absolvovalo předchozí systémovou terapii včetně chemoterapie (61,6 %) a 37,2 % pacientů nemělo žádné předchozí systémové terapie kvůli metastazujícímu onemocnění. Nejčastějšími typy onemocnění byly karcinom plic (24,8 %), sarkom (19 %), karcinom slinných žláz (15,7 %), karcinom štítné žlázy (13,6 %), kolorektální karcinom (7 %) a karcinom prsu (7 %). Celkový medián trvání sledování byl 35,1 měsíce.

Přehled parametrů účinnosti pro pacienty se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* uvádí tabulka 6.

Tabulka 6: Celková účinnost podle BICR u dospělých pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK*

Cílový parametr účinnosti	Rozlytrek n = 242
Primární cílové parametry (hodnocení BICR podle kritérií RECIST v1.1)	
Míra objektivní odpovědi Počet odpovědí ORR % (95% CI*) Úplná odpověď, n (%) Částečná odpověď, n (%)	152/242 62,8 % (56,4; 68,9) 41 (16,9 %) 111 (45,9 %)
Trvání odpovědi** Počet (%) pacientů s příhodou Medián, měsíce (95% CI) 6měsíční odpověď % (95% CI) 9měsíční odpověď % (95% CI) 12měsíční odpověď % (95% CI)	86/152 (56,6 %) 22 (16,6; 30,4) 85 % (80; 91) 78 % (71; 84) 69 % (62; 77)
* Intervaly spolehlivosti (CI) byly stanoveny výpočtem pomocí Clopper-Pearsonovy metody. ** Medián a výskyt bez příhody byly stanoveny pomocí Kaplan-Meierových odhadů.	

Míra objektivní odpovědi a trvání odpovědi podle typu nádoru u dospělých pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* uvádí tabulka 7 níže.

Tabulka 7: Účinnost podle typu nádoru u dospělých pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK*

Typ nádoru	Pacienti (n = 242)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Rozmezí (měsíce)
Sarkom	46	29 (63)	(47,6; 76,8)	2,8; 68,6*
Nemalobuněčný karcinom plic	60	38 (63,3)	(49,9; 75,4)	3,1; 71,6
Karcinom slinných žláz (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8; 94)	2,8; 73,5*
Karcinom prsu (sekreční)	12	10 (83,3)	(51,6; 97,9)	5,5; 69,9*
Karcinom prsu (nesekreční)	2	NE, PR	NA	4,2
Karcinom prsu (NOS)	2	NE, NE	NA	NA
Karcinom prsu (duktální)	1	PD	NA	NA
Karcinom štítné žlázy	33	20 (60,6)	(42,1; 77,1)	5,6; 60,7
Kolorektální karcinom	17	6 (35,3)	(14,2; 61,7)	5,6*; 24*
Neuroendokrinní karcinomy	8	5 (62,5)	(24,5; 91,5)	7,4; 31,1
Hlava a krk	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 56,5*
Karcinom pankreatu	6	4 (66,7)	(22,3; 95,7)	5,6*; 12,9
Neznámý primární karcinom	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Karcinom ovaria	1	Non CR/PD	NA	NA
Endometriální karcinom	1	PR	NA	38,2
Cholangiokarcinom	1	PR	NA	9,3
Gastrointestinální karcinom (jiné)	1	CR	NA	30,4
Gastrointestinální karcinom (non-CRC)	1	PD	NA	NA
Neuroblastom	1	NE	NA	NA
Karcinom prostaty	1	PD	NA	NA
Karcinom penisu	1	PD	NA	NA
Karcinom nadledvin	1	PD	NA	NA
* Cenzorováno ORR: míra objektivní odpovědi; DOR: trvání odpovědi; MASC: sekreční karcinom slinných žláz mamárního typu; NA: neuplatňuje se kvůli malému počtu nebo nedostatku odpovědi; NOS: není jinak specifikováno; CRC: kolorektální karcinom; CR: úplná odpověď; PR: částečná odpověď; PD: progresse onemocnění; NE: nelze odhadnout.				

Vzhledem k vzácnosti nádorů s fúzí genu *NTRK* byli studováni pacienti s různými typy nádorů s tím, že u některých typů nádorů byl počet pacientů omezený, což způsobuje nejistotu v odhadu ORR u jednotlivých typů nádorů. ORR v celkové populaci nemusí odrážet očekávanou odpověď u určitého typu nádoru.

ORR u 122 pacientů, kteří měli před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek širokou molekulární charakteristiku, byl 59,8 % (95% CI: 50,6; 68,6); z toho: ORR u 97 pacientů, kteří měli jiné genomové změny kromě fúze genu *NTRK*, byl 55,7 % (95% CI: 45,2; 65,8) a ORR u 25 pacientů bez jiných genomových změn byl 76 % (95% CI: 54,9; 90,6).

Intrakraniální odpověď

Podle hodnocení BICR měla podskupina 36 dospělých pacientů výchozí metastázy v CNS, a to včetně 20 pacientů s měřitelnými lézemi v CNS. Intrakraniální (IC) odpověď hodnocená pomocí BICR podle kritérií RECIST v1.1 byla hlášena u 14 z těchto 20 pacientů (7 x CR a 7 x PR) při ORR 70 % (95% CI: 45,7; 88,1) a medián DOR 19,7 měsíce (95% CI: 7,4; 26,6). Pět z těchto 20 pacientů absolvovalo intrakraniální radioterapii mozku během 2 měsíců před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek.

Primární nádor v CNS

V uvedených 3 studiích užívalo přípravek Rozlytrek 16 dospělých pacientů s primárními nádory v CNS s nejméně 12měsíčním sledováním. Dva z 16 dospělých pacientů měli objektivní odpověď hodnocenou pomocí BICR podle kritérií RANO.

Účinnost u pediatrických pacientů

Účinnost přípravku Rozlytrek byla hodnocena u 44 pediatrických pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* zařazených do studie STARTRK-NG nebo TAPISTRY.

Do analýzy byli zařazeni pacienti s průkazem solidních nádorů s fúzí genu *NTRK*, nejméně 6 měsíci následného sledování, bez předchozí léčby inhibitory TRK, s nejméně jednou dávkou entrektinibu a měřitelným a hodnotitelným výchozím onemocněním. Pacienti užívali přípravek Rozlytrek v dávkách od 20 mg do 600 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo potvrzené ORR hodnocené pomocí BICR podle kritérií RECIST v1.1 pro extrakraniální nádory a podle kritérií RANO pro primární nádory v CNS. Sekundární měření výsledků účinnosti zahrnovalo trvání potvrzené odpovědi hodnocené pomocí BICR a dobu do první potvrzené objektivní odpovědi (CR nebo PR).

Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly následující: 45,5 % muži, medián věku 4 roky (rozmezí od 2 měsíců do 15 let), 52,3 % běloši, 34,1 % Asijci a 9,1 % Hispánci nebo Latinoameričané, s mediánem BSA 0,73 m² (rozmezí od 0,2 do 1,9 m²). Při zahájení léčby mělo 23,8 % pacientů metastazující onemocnění, 76,2 % pacientů mělo lokálně pokročilé onemocnění a 43,2 % pacientů nemělo žádné předchozí systémové terapie kvůli nádorovému onemocnění. Většina pacientů absolvovala léčbu nádorového onemocnění včetně operace (n = 24), radioterapie (n = 8) a/nebo systémové terapie (n = 25). Místa metastazujícího onemocnění zahrnovala jiná (4 pacienti), mozek (3 pacienti) a plíce (3 pacienti). Primární nádory v CNS mělo 45,5 % pacientů. Celkový medián trvání sledování byl 24,2 měsíce.

Přehled parametrů účinnosti pro pacienty se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* uvádí tabulka 8.

Tabulka 8: Celková účinnost podle BICR u pediatrických pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK*

Cílové parametry účinnosti	Rozlytrek n = 44
Primární cílové parametry**	
Míra objektivní odpovědi	
Počet odpovědí	32/44
ORR % (95% CI***)	72,7 % (57,21; 85,04)
Úplná odpověď, n (%)	20 (45,5 %)
Částečná odpověď, n (%)	12 (27,3 %)
Sekundární cílové parametry**	
Trvání odpovědi*	
Počet (%) pacientů s příhodou	6/32 (18,8 %)
Medián, měsíce (95% CI)	NE (25,4; NE)
6měsíční odpověď % (95% CI)	97 % (90; 100)
9měsíční odpověď % (95% CI)	97 % (90; 100)
12měsíční odpověď % (95% CI)	84 % (70; 99)
NE – nelze odhadnout.	
* Medián a výskyt bez příhody byly stanoveny pomocí Kaplan-Meierových odhadů.	
** Zahrnuje pacienty s měřitelným nebo hodnotitelným onemocněním. Analýza BICR podle kritérií RECIST v1.1 pro solidní nádory (24 pacientů) a podle kritérií RANO pro primární nádory v CNS (20 pacientů).	
*** Intervaly spolehlivosti (CI) byly stanoveny výpočtem pomocí Clopper-Pearsonovy metody.	

Míra objektivní odpovědi a trvání odpovědi podle typu nádoru u pediatrických pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* uvádí tabulka 9.

Tabulka 9: Účinnost podle typu nádoru u pediatrických pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK*

Typ nádoru	Pacienti (n = 44)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Rozmezí (měsíce)
Primární nádor v CNS	20	10 (50)	(27,2; 72,8)	5,5; 42,3*
Infantilní fibrosarkom	11	10 (90,9)	(58,7; 99,8)	5,7*; 24*
Vřetenobuněčný karcinom	8	8 (100,0)	(63,1; 100)	5,4*; 23*
Sarkom (jiný)	2	PR; Non CR/Non PD	NA	3,7*
Melanom	1	CR	NA	42,4*
Karcinom ledviny	1	PR	NA	9,2*
Karcinom štítné žlázy	1	CR	NA	11,1*
* Cenzorováno				
ORR: míra objektivní odpovědi; DOR: trvání odpovědi; NA: neuplatňuje se kvůli malému počtu nebo nedostatku odpovědi; CR: úplná odpověď; PR: částečná odpověď; PD: progresse onemocnění				

Vzhledem k vzácnosti nádorů s fúzí genu *NTRK* byli studováni pacienti s různými typy nádorů s tím, že u některých typů nádorů byl počet pacientů omezený, což způsobuje nejistotu v odhadu ORR u jednotlivých typů nádorů. ORR v celkové populaci nemusí odrážet očekávanou odpověď u určitého typu nádoru.

ROS1-pozitivní NSCLC

Účinnost přípravku Rozlytrek byla hodnocena ve společné podskupině pacientů s ROS1-pozitivním metastazujícím NSCLC užívajících přípravek Rozlytrek v dávce 600 mg perorálně jednou denně

a zařazených do jedné ze tří multicentrických, jednoramenných, otevřených klinických studií (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2). Podmínkou zařazení do souhrnné podskupiny byl histologický průkaz rekurentního nebo metastazujícího *ROS1*-pozitivního NSCLC, výkonnostní stav ECOG ≤ 2 , měřitelné onemocnění podle kritérií RECIST v1.1, ≥ 6 měsíční sledování a absence předchozí léčby inhibitory *ROS1*. Všichni pacienti absolvovali výchozí vyšetření lézí v CNS.

Primárními cílovými parametry účinnosti byly ORR a DOR hodnocené BICR podle kritérií RECIST v1.1. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly PFS, OS a u pacientů s výchozími metastázami v CNS také IC-ORR a IC-DOR (rovněž stanovené pomocí BICR podle kritérií RECIST v1.1).

Účinnost byla hodnocena u 161 pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC. Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly následující: 35,4 % muži, medián věku 54 let (rozmezí od 20 let do 86 let), 24,2 % starších 65 let, 4,3 % starších 75 let, 44,1 % běloši, 45,3 % Asijci, 4,3 % černoši, 2,6 % Hispánci nebo Latinoameričané a 62,7 % pacientů nikdy nekouřilo. Výchozí výkonnostní stav podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (41 %), 1 (49,1 %) nebo 2 (9,9 %). Většina pacientů (98,1 %) měla metastazující onemocnění (nejčastěji byly zasaženy lymfatické uzliny [69,6 %], plíce [50,3 %] a mozek [32,9 %]), 1,9 % pacientů mělo lokálně pokročilé onemocnění a 37,3 % pacientů nemělo žádné předchozí linie systémové léčby kvůli metastazujícímu onemocnění. Pozitivita *ROS1* byla stanovena pomocí NGS u 83 % pacientů, pomocí FISH u 9 % pacientů a pomocí RT-PCR u 8 % pacientů. Celkový medián trvání sledování od první dávky byl 15,8 měsíce.

Přehled parametrů účinnosti u pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC uvádí tabulka 10.

Tabulka 10: Celková účinnost podle BICR u pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC

Cílový parametr účinnosti	Rozlytrek n = 161
Primární cílové parametry (hodnocení BICR podle kritérií RECIST v1.1)	
Míra objektivní odpovědi	
Počet odpovědí	108/161
ORR % (95% CI**)	67,1 % (59,25; 74,27)
Úplná odpověď, n (%)	14 (8,7 %)
Částečná odpověď, n (%)	94 (58,4 %)
Trvání odpovědi*	
Počet (%) pacientů s příhodou	48/108 (44,4 %)
Rozmezí (měsíce)	1,8**; 42,3**
6měsíční odpověď % (95% CI)	83 % (76; 90)
9měsíční odpověď % (95% CI)	75 % (67; 84)
12měsíční odpověď % (95% CI)	63 % (53; 73)
Sekundární cílové parametry (hodnocení BICR podle kritérií RECIST v1.1)	
PFS*	
Počet (%) pacientů s příhodou	82/161 (50,9 %)
6měsíční PFS % (95% CI)	77 % (70; 84)
9měsíční PFS % (95% CI)	66 % (58; 74)
12měsíční PFS % (95% CI)	55 % (47; 64)
Celkové přežití*	
Počet (%) pacientů s příhodou	38/161 (23,6 %)
6měsíční OS % (95% CI)	91 % (87; 96)
9měsíční OS % (95% CI)	86 % (81; 92)
12měsíční OS % (95% CI)	81 % (74; 87)
* Výskyt bez příhody byl stanoven pomocí Kaplan-Meierových odhadů.	
** Censorováno.	
*** Intervaly spolehlivosti (CI) byly stanoveny výpočtem pomocí Clopper-Pearsonovy metody.	

Pacienti s *ROS1*-pozitivním NSCLC s hodnotitelnou účinností s ≥ 12 měsíčním sledováním ($n = 94$) měli ORR 73,4 % (95% CI: 63,3 – 82), medián DOR 16,5 měsíců (95% CI: 14,6 – 28,6) a medián PFS 16,8 měsíce (95% CI: (12 – 21,4)).

Intrakraniální odpověď

Podle hodnocení BICR měla podskupina 46 pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC výchozí metastázy v CNS, a to včetně 24 pacientů s měřitelnými metastázami v CNS. Intrakraniální odpověď hodnocená pomocí BICR podle kritérií RECIST v1.1 byla hlášena u 19 z těchto 24 pacientů (3 x CR a 16 x PR) při ORR = 79,2 % (95% CI: 57,8 – 92,9). Procento pacientů (95% CI) s DOR ≥ 6 měsíců bylo 76 % (56 – 97), s DOR ≥ 9 měsíců bylo 62 % (38 – 86) a s DOR ≥ 12 měsíců bylo 55 % (29 – 80) (Kaplan-Meierovy odhady). Devět z těchto 24 pacientů absolvovalo intrakraniální radioterapii mozku během 2 měsíců před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry entrektinibu a jeho hlavního aktivního metabolitu (M5) byly charakterizovány u pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* a *ROS1*-pozitivním NSCLC a u zdravých dobrovolníků. Farmakokinetika entrektinibu a M5 je lineární a nezávislá na dávce nebo na čase. Při každodenním užívání přípravku Rozlytrek je rovnovážného stavu dosaženo během jednoho týdne v případě entrektinibu a dvou týdnů v případě M5.

Podle údajů *in vitro* je entrektinib slabým substrátem P-gp. Přesný vliv P-gp *in vivo* není znám. M5 je substrátem P-gp. Entrektinib není substrátem BCRP, ale M5 je substrátem BCRP. Entrektinib a M5 nejsou substráty OATP1B1 ani OATP1B3.

Absorpce

Po jednorázovém perorálním podání přípravku Rozlytrek v dávce 600 mg pacientům s fúzí genu *NTRK* a *ROS1*-pozitivním NSCLC po jídle byl entrektinib rychle absorbován a přibližně po 4 až 6 hodinách dosáhl maximální plazmatické koncentrace (T_{max}). Podle populační farmakokinetické analýzy bylo při dávkování entrektinibu 600 mg jednou denně dosaženo rovnovážného stavu do 5 dnů.

Nebyl zjištěn žádný klinicky významný účinek jídla na biologickou dostupnost entrektinibu.

U zdravých dospělých subjektů byly hodnoty AUC a C_{max} přípravku Rozlytrek ve formě potahovaných granulí podobné hodnotám pro tobolky. Tobolky přípravku Rozlytrek podávané jako suspenze s vodou nebo mlékem perorálně nebo gastrickou nebo nasogastrickou sondou vedou k podobným hodnotám AUC a C_{max} jako tobolky polykané vcelku.

Distribuce

Entrektinib a jeho hlavní aktivní metabolit M5 se ve vysoké míře váží na bílkoviny v lidské plazmě bez ohledu na koncentrace léku. Entrektinib i M5 mají podobnou vazebnou sílu na bílkoviny v lidské plazmě a při klinicky relevantní koncentraci je vázáno > 99 %.

Po jednorázové perorální dávce entrektinibu byl geometrický průměrný distribuční objem (V_z/F) 600 l; to nasvědčuje rozsáhlé distribuci léku. Entrektinib vykazoval rovnovážné poměry koncentrací v mozku a plazmě od 0,4 do 2,2 u několika druhů zvířat (myši, potkani a psi) při klinicky relevantních

systémových expozicích.

Biotransformace

Entrektinib je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4 (~ 76 %). Odhadovaný celkový příspěvek ostatních CYP a UGT1A4 byl < 25 %. Dvěma hlavními zjištěnými cirkulujícími metabolity jsou aktivní metabolit M5 (vytvářený prostřednictvím CYP3A4) a přímý N-glukuronidový konjugát M11 (vytvářený prostřednictvím UGT1A4).

Eliminace

Průměrná hodnota kumulace v rovnovážném stavu po podání entrektinibu v dávce 600 mg jednou denně odhadovaná v populačním farmakokinetickém (PK) modelu byla 1,89 ($\pm$ 0,381) pro entrektinib a 2,01 ($\pm$ 0,437) pro M5. Po podání jednorázové dávky [14 C] entrektinibu bylo 83 % radioaktivity vyloučeno stolicí (36 % dávky v podobě nezměněného entrektinibu a 22 % jako M5); močí bylo vyloučeno minimální množství (3 %).

Entrektinib a M5 představují přibližně 73 % radioaktivity v systémové cirkulaci při $C_{\max}$ a přibližně polovinu celkové radioaktivity při AUC_{inf} .

Zdánlivá clearance ve vztahu k biologické dostupnosti (Cl/F) odhadovaná v populační PK analýze byla 19,6 l/h pro entrektinib a 52,4 l/h pro M5. Odhadované eliminační poločasy byly 20 hodin pro entrektinib a 40 hodin pro M5.

Linearita/nelinearita

Entrektinib má lineární farmakokinetiku v rozmezí dávek od 100 mg do 600 mg.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Pediatrická populace

Farmakokinetika entrektinibu byla hodnocena u 78 pediatrických pacientů ve věku nad 1 měsíc. U pacientů ve věku od > 1 měsíce do $\leq$ 6 měsíců byla podávána dávka 250 mg/m²; u pacientů > 6 měsíců byla podávána dávka 300 mg/m² podle pěti kategorií BSA, a to s maximální dávkou 600 mg u dětí s $\geq$ 1,51 m² plochy povrchu těla (BSA).

Podle údajů z populačních farmakokinetických analýz dávka 300 mg přípravku Rozlytrek jednou denně pro rozmezí BSA od 0,81 m² do 1,10 m², dávka 400 mg přípravku Rozlytrek jednou denně pro rozmezí BSA od 1,11 m² do 1,50 m² a dávka 600 mg přípravku Rozlytrek jednou denně pro rozmezí BSA $\geq$ 1,51 m² u pediatrických pacientů od 6 let vede k podobné systémové expozici jako u dospělých léčených přípravkem Rozlytrek v dávce 600 mg jednou denně.

Údaje z nonkompartmentové analýzy u pacientů ve věku od 1 měsíce do < 6 let prokázaly, že systémová expozice entrektinibu a M5 společně u pediatrických pacientů užívajících přípravek Rozlytrek v dávce 250 mg/m² nebo 300 mg/m² jednou denně byla obecně nižší než průměrná systémová expozice u dospělých pacientů léčených přípravkem Rozlytrek v dávce 600 mg jednou denně. Doporučená dávka v této věkové kategorii je založena na dostupných údajích o účinnosti a bezpečnosti.

Starší pacienti

U pacientů nad 65 let nebyly při farmakokinetické analýze zjištěny žádné rozdíly v expozici entrektinibu v porovnání s mladšími dospělými.

Porucha funkce ledvin

Močí se vylučují zanedbatelné objemy (~ 3 % dávky) entrektinibu a aktivního metabolitu M5; renální

clearance tak hraje menší úlohu v eliminaci entrektinibu. Podle populačních farmakokinetických analýz nemá porucha funkce ledvin významný vliv na farmakokinetiku entrektinibu. Vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku entrektinibu není znám.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika entrektinibu byla hodnocena u subjektů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) a těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater vzhledem k subjektům s normální funkcí jater. Po podání jednorázové perorální dávky 100 mg entrektinibu nedošlo ve skupinách s poruchou funkce jater k žádné relevantní změně kombinované AUC_{last} pro entrektinib a M5 ve srovnání se skupinou s normální funkcí jater. Podíl hodnot geometrických průměrů AUC_{last} (90% CI) byl 1,30 (0,889 – 1,89) ve skupině s lehkou, 1,24 (0,886 – 1,73) ve skupině se středně těžkou a 1,39 (0,988 – 1,95) ve skupině s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se skupinou s normální funkcí jater. Pro nevázaný entrektinib a M5 byl podíl hodnot geometrických průměrů $AUC_{last (fu)}$ (90% CI) 1,91 (1,21 – 3,02) ve skupině s lehkou, 1,57 (1,06 – 2,31) ve skupině se středně těžkou a 2,34 (1,57 – 3,48) ve skupině s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se skupinou s normální funkcí jater. Ačkoli účinek poruchy funkce jater na nevázané PK parametry obecně sledoval podobný směr jako celkové PK parametry, kvůli vysoké nespecifické vazbě v pufru a vysoké variabilitě je třeba výsledky interpretovat s opatrností.

Kromě toho také bylo pozorováno, že variabilita systémové expozice byla vysoká a pozorované expozice se ve všech studijních skupinách překrývaly (viz bod 4.2).

Vliv tělesné hmotnosti, rasového původu a pohlaví

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice entrektinibu dané pohlavím, rasovým původem (asijský, černošský a bělošský) a tělesnou hmotností (4 kg až 130 kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity stanovující kancerogenní potenciál entrektinibu.

Genotoxicita

Bakteriální reverzní mutační vyšetření (Amesův test) *in vitro* neprokázalo mutagenitu entrektinibu, ale kultivace lidských periferních lymfocytů prokázala potenciál pro abnormální chromozomovou segregaci (aneugenita). Entrektinib nebyl klastogenní ani aneugenní v *in vivo* mikronukleovém testu na potkanech a nevyvolával poškození DNA v kometových testech na potkanech.

Porucha fertility

Nebyly provedeny speciální studie na zvířatech hodnotící účinky entrektinibu na fertilitu. V toxikologických studiích s opakovaným podáním prováděných na potkanech a psech s expozicí přibližně 2,4x, resp. 0,6x větší než u člověka měřenou pomocí AUC při doporučené dávce pro člověka, nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky entrektinibu na samčí a samičí pohlavní orgány.

Reprodukční toxicita

V embryofetální vývojové studii na potkanech byla zjištěna toxicita pro matku (snížený přírůstek tělesné hmotnosti a spotřeba potravy) a malformace plodu (včetně defektního uzávěru těla a malformace obratlů a žebér) při dávce entrektinibu 200 mg/kg/den, která odpovídá přibližně dvojnásobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce. Při expozicích odpovídajících < 2násobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce byla zjištěna na dávce závislá snížená tělesná hmotnost plodu (nízká, střední a vysoká dávka) a redukce kosterní osifikace (střední a vysoká dávka).

Studie toxicity po opakované dávce

Ve studiích po opakované dávce u dospělých potkanů a psů a potkaních mláďat byly zjištěny toxicity v centrálním nervovém systému (konvulze, porucha chůze, třes) související s entrektinibem při $\geq 0,2$ násobku expozic u člověka podle C_{max} doporučené dávky, toxicity kůže (strupy/boláky) a zhoršení červeného krevního obrazu při $\geq 0,1$ násobku expozice u člověka podle AUC doporučené dávky. U dospělých potkanů a psů byly zjištěny jaterní účinky (zvýšená ALT a hepatocelulární nekróza) při $\geq 0,6$ násobku humánní expozice podle AUC doporučené dávky. U psů byl dále zjištěn průjem při $\geq 0,1$ násobku humánní expozice podle AUC doporučené dávky a prodloužení intervalu QT/QTc při $\geq 0,1$ násobku humánní expozice podle C_{max} doporučené dávky.

Toxikologická studie na potkaních mláďatech

Ve 13týdenní toxikologické studii na potkaních mláďatech dostávala zvířata dávku každý den od 7. do 97. dne po narození (odpovídající přibližně věku od narození do dospělosti u člověka). Kromě účinků na CNS, ptózy a účinků na kůži byly také zjištěny zhoršení červeného krevního obrazu a účinky na růst a vývoj ve fázích podávání dávek a zotavení včetně sníženého přírůstku tělesné hmotnosti a zpožděného pohlavního zrání (při dávce ≥ 4 mg/kg/den odpovídající přibližně 0,1 násobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce). Byly pozorovány neurobehaviorální deficity hodnocené pomocí funkční observační baterie (snížená schopnost reakce nohy při pádu, snížená síla úchopu předních a zadních končetin projevující se v pozdějším věku) a poruchy učení a paměti (při dávce ≥ 8 mg/kg/den odpovídající přibližně 0,2 násobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce) a zkrácená délka femuru (při dávce ≥ 16 mg/kg/den odpovídající přibližně 0,3 násobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro granule

Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Kyselina vinná (E 334)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Natrium-stearyl-fumarát
Mannitol (E 421)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)
Makrogol 3350
Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30° C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované granule přípravku Rozlytrek jsou baleny v sáčku z laminované fólie PET/Al/PE. Krabice obsahuje 42 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1460/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. července 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 16. května 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoliv následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Z důvodu další charakterizace účinnosti entrektinibu u pacientů s výchozím onemocněním centrálního nervového systému držitel rozhodnutí o registraci provede a předloží výsledky randomizované kontrolované studie srovnávající krizotinib v léčbě dříve neléčených pacientů s <i>ROS1</i> -pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Primární cílový parametr účinnosti bude PFS v podskupině pacientů s výchozími metastázami v centrálním nervovém systému. Zpráva z klinické studie bude předložena do:	31. prosince 2027

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Z důvodu dalšího potvrzení histologicky nezávislé účinnosti entrektinibu u dospělých a pediatrických pacientů držitel rozhodnutí o registraci předloží souhrnnou analýzu zvětšeného vzorku pacientů s fúzí genu <i>NTRK</i> z probíhajících studií STARTRK-2, STARTRK-NG a z jakékoli dodatečné klinické studie provedené podle schváleného protokolu. Držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky interim analýzy bezpečnosti a účinnosti dospělých a pediatrických pacientů včetně dospívajících s fúzí genu <i>NTRK</i> s hodnotitelnou účinností, které jsou k dispozici podle integrovaného plánu statistické analýzy.	31. března 2027
Z důvodu dalšího zkoumání vlivu přítomnosti/absence jiných molekulárních alterací na účinnost entrektinibu držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky nádorového genomického profilování z plazmy a/nebo tkáně, jakmile to bude možné, pro výchozí stav a progresi, a to společně s klinickými výsledky podle histologie nádoru pro pacienty z aktualizované souhrnné analýzy.	31. března 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky
entrektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg entrektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1460/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rozlytrek 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky
entrektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg entrektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

30 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ
--

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - DATA ČITELNÁ OKEM
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky
entrektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg entrektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a azobarvivo oranžovou žlut' (E 110). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

90 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1460/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rozlytrek 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky
entrektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg entrektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a azobarvivo oranžovou žlut' (E 110). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

90 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtete příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ
--

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rozlytrek 50 mg potahované granule v sáčku
entrektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček potahovaných granulí obsahuje 50 mg entrektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované granule v sáčku

42 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1460/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rozlytrek 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozlytrek 50 mg potahované granule v sáčku
entrectinib
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Roche

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky

entrectinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Příbalová informace je napsána tak, jako by ji četla osoba, která léčivý přípravek užívá. Pokud léčivý přípravek podáváte dítěti, nahraďte v celém textu výraz „Vy“ výrazem „Vaše dítě“.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rozlytrek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rozlytrek užívat
3. Jak se přípravek Rozlytrek užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rozlytrek uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Rozlytrek a k čemu se používá

Co je přípravek Rozlytrek

Rozlytrek je protinádorový lék obsahující léčivou látku entrectinib.

K čemu se přípravek Rozlytrek používá

Rozlytrek se používá k léčbě:

- dospělých, dospívajících a dětí starších než 1 měsíc se solidními (pevnými) nádory v různých částech těla, které jsou způsobeny změnou v genu takzvaného „neurotrofního tyrozinkinázového receptoru“ (anglická zkratka je *NTRK*), nebo
- dospělých s plicním nádorem nazývaným „nemalobuněčný karcinom plic“ (anglická zkratka je *NSCLC*), který je způsoben změnou v genu nazývaném „*ROS1*“.

Tento léčivý přípravek se používá k léčbě solidních nádorů, jestliže:

- máte v nádorových buňkách testem prokázanou změnu v genech nazývaných „*NTRK*“ (viz níže „Jak přípravek Rozlytrek působí“) a
- nádor se rozšířil uvnitř postiženého orgánu nebo do jiných orgánů v těle nebo operace k odstranění nádoru by pravděpodobně vedla k závažným komplikacím a
- neužíval(a) jste léčivé přípravky nazývané „inhibitory *NTRK*“
- jiné způsoby léčby byly neúčinné nebo pro Vás nejsou vhodné.

Tento léčivý přípravek se používá, jestliže máte plicní nádor (NSCLC), který:

- je „*ROS1*-pozitivní“, tzn. nádorové buňky mají změnu v genu nazývaném „*ROS1*“ (viz níže „Jak přípravek Rozlytrek působí“) a
- je pokročilý – např. rozšířil se do jiných částí těla (metastazoval) a
- nebyl(a) jste doposud léčen(a) léčivými přípravky nazývanými „inhibitory *ROS1*“.

Jak přípravek Rozlytrek působí

Přípravek Rozlytrek působí tak, že blokuje účinek vadných enzymů. Tyto vadné enzymy jsou způsobeny změnou v genech *NTRK* nebo *ROS1*, které se podílejí na tvorbě těchto enzymů. Vadné enzymy vyvolávají růst nádorových buněk.

Přípravek Rozlytrek tak může zpomalit nebo zastavit růst nádoru. Může také přispět ke zmenšení nádoru.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rozlytrek užívat

Neužívejte přípravek Rozlytrek

- jestliže jste alergický(á) na entrektinib nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Rozlytrek užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rozlytrek se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- nedávno u Vás došlo ke ztrátě paměti, zmatenosti, halucinacím nebo ke změnám duševního stavu
- jste měl(a) zlomeniny nebo onemocnění, které může zvýšit riziko lámání kostí, nazývané „osteoporóza“ nebo „osteopenie“
- užíváte léčivé přípravky ke snížení hladin kyseliny močové v krvi
- máte srdeční selhání (srdce nedokáže čerpat dostatečné množství krve k zásobování těla kyslíkem) – známky mohou zahrnovat kašel, dušnost nebo otoky nohou nebo rukou
- máte nebo jste někdy měl(a) problémy se srdcem nebo poruchu vedení vzruchu nazývanou „prodloužený interval QTc“ – to ukazuje „elektrokardiogram“ (EKG) nebo nízké hladiny elektrolytů v krvi
- máte vrozenou poruchu nazývanou „intolerance galaktózy“, „úplný nedostatek laktázy“ nebo „malabsorpci glukózy a galaktózy“.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Rozlytrek užívat.

Další léčivé přípravky a přípravek Rozlytrek

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Rozlytrek může ovlivnit působení některých jiných léčivých přípravků. Některé jiné léčivé přípravky také mohou ovlivnit působení přípravku Rozlytrek.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka zejména tehdy, jestliže užíváte kterýkoliv z následujících přípravků:

- k léčbě plísňových infekcí (antimykotika), např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol
- k léčbě AIDS/infekce HIV, např. ritonavir nebo sachinavir

- k léčbě deprese, např. paroxetin, fluvoxamin nebo rostlinný přípravek k léčbě deprese – třezalka tečkovaná
- k léčbě záchvatovitých stavů, např. fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital
- k léčbě tuberkulózy, např. rifampicin nebo rifabutin
- k léčbě solidních nádorů a nádorů krve – topotekan, lapatinib, mitoxantron, apalutamid nebo methotrexát
- k léčbě zánětu kloubů nebo autoimunitního onemocnění kloubů (revmatoidní artritida) – methotrexát
- k léčbě migrény – ergotamin
- k léčbě těžkých bolestí – fentanyl
- k léčbě duševního onemocnění (psychóz) nebo Tourettova syndromu – pimozid
- k léčbě nepravidelného srdečního tepu – chinidin
- proti tvorbě krevních sraženin – warfarin nebo dabigatran-etexilát
- k léčbě žaludečního refluxu (pálení žáhy) – cisaprid nebo omeprazol
- ke snížení cholesterolu v krvi – atorvastatin, pravastatin nebo rosuvastatin
- k potlačení imunitního systému nebo k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu – sirolimus, takrolimus nebo cyklosporin
- ke snížení hladiny krevního cukru – repaglinid nebo tolbutamid
- k léčbě vysokého krevního tlaku – bosentan, felodipin, nifedipin nebo verapamil
- k léčbě zánětu nebo pocitu na zvracení – dexamethason.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Rozlytrek užívat.

Užívání přípravku Rozlytrek s jídlem a pitím

Během léčby tímto přípravkem nepijte grapefruitovou šťávu a nejezte grapefruity nebo hořké pomeranče. Mohou zvýšit množství přípravku v krvi na škodlivou úroveň.

Ženy a antikoncepce

Během užívání tohoto přípravku nesmíte otěhotnět, protože přípravek může poškodit dítě. Můžete-li otěhotnět, musíte používat vysoce účinnou antikoncepci:

- během léčby a
- nejméně 5 týdnů po ukončení léčby.

Není známo, zda přípravek Rozlytrek snižuje účinnost antikoncepčních přípravků (antikoncepčních tablet nebo hormonálních implantátů). Je třeba používat jinou spolehlivou antikoncepční metodu, jako je bariérová metoda (jako je kondom).

Poraďte se se svým lékařem o správných metodách antikoncepce pro sebe a pro svého partnera.

Muži a antikoncepce

Během užívání tohoto přípravku nesmí Vaše partnerka otěhotnět, protože přípravek může poškodit dítě. Může-li Vaše partnerka otěhotnět, musíte používat vysoce účinnou antikoncepci:

- během léčby a
- nejméně 3 měsíce po ukončení léčby.

Poraďte se se svým lékařem o správných metodách antikoncepce pro sebe a pro svou partnerku.

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, přípravek Rozlytrek neužívejte. Přípravek může nenarozené dítě poškodit.
- Pokud během užívání přípravku nebo během 5 týdnů po poslední dávce otěhotníte, okamžitě to sdělte svému lékaři.

Kojení

Během užívání tohoto přípravku nekojte. Není známo, zda přípravek Rozlytrek může přecházet do mateřského mléka, a může tak poškodit dítě.

Řízení dopravních prostředků, jízda na kole a obsluha strojů

Přípravek Rozlytrek může ovlivnit schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Přípravek Rozlytrek může způsobit, že:

- máte rozmazané vidění
- cítíte únavu, závrať nebo omdlíte
- máte změny psychiky, cítíte se zmatený(á) nebo vidíte věci, které neexistují (halucinace).

V takovém případě nesmíte řídit, jezdit na kole ani obsluhovat stroje, dokud se Vám neudělá lépe. Poradte se s lékařem nebo lékárníkem o vhodnosti řízení, jízdy na kole nebo obsluhování strojů.

Přípravek Rozlytrek obsahuje:

- **laktózu** – druh cukru. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- **oranžovou žlut' (E 110) pouze v 200mg tvrdé tobolce.** To je azobarvivo, které může způsobit alergické reakce.

3. Jak se přípravek Rozlytrek užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívaná dávka

Pro dospělé:

- Doporučená dávka přípravku je 3 tobolky obsahující 200 mg jednou denně (celkem 600 mg).
- Pokud Vám nebude dobře, lékař může dávku snížit, krátkodobě léčbu přerušit nebo může přípravek úplně vysadit.

Pro dospívající a děti starší než 1 měsíc:

- Lékař Vašeho dítěte na základě výšky a tělesné hmotnosti dítěte stanoví správnou dávku, kterou bude dítě užívat.
- Bude-li třeba, lékař Vašeho dítěte dávku zkontroluje a změní.

Přípravek Rozlytrek je dostupný také jako potahované granule v sáčku pro pacienty, kteří nemohou polykat tobolky, ale mohou polykat měkkou stravu.

Jak se přípravek užívá

Přípravek Rozlytrek lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Lékař může zvolit jeden ze dvou způsobů, jakým máte užívat přípravek Rozlytrek ve formě tobolek:

- Polkněte každou tobolku vcelku. Tobolky nedrťte ani nekousejte.
- Přípravek užijte jako perorální suspenzi ústy (pomocí perorální stříkačky) nebo prostřednictvím výživové sondy, je-li třeba.

Přečtěte si „Návod k použití“ na konci této příbalové informace

Pečlivě si přečtěte „Návod k použití“ s pokyny k užívání nebo podávání přípravku Rozlytrek na konci této příbalové informace a řiďte se jím. Obsahuje podrobné pokyny k přípravě, měření a užívání nebo podávání přípravku Rozlytrek jako perorální suspenze:

- ústy nebo
- výživovou sondou (jako je gastrická nebo nasogastrická sonda).

Jestliže po užití přípravku Rozlytrek zvracíte

Pro celé tobolky

Jestliže zvracíte bezprostředně po užití přípravku Rozlytrek, vezměte si novou dávku.

Pro tobolky podané jako perorální suspenze

Jestliže dojde bezprostředně po podání dávky pacientovi k vyvracení nebo vyplivnutí části dávky nebo celé dávky, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem, jak dále postupovat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rozlytrek, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rozlytrek, než jste měl(a), vyhledejte okamžitě lékaře nebo jděte do nemocnice. Vezměte si s sebou balení s přípravkem a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rozlytrek

- Jestliže do další dávky zbývá více než 12 hodin, vezměte si zapomenutou dávku, jakmile si na ni vzpomenete.
- Jestliže do další dávky zbývá méně než 12 hodin, vynechanou dávku si neberte. Vezměte si další dávku v obvyklém čase.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Rozlytrek

Před vysazením přípravku se poraďte s lékařem. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) každý den, dokud Vám jej lékař bude předepisovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři. Lékař může snížit dávku, krátkodobě léčbu přerušit nebo může přípravek úplně vysadit, jestliže:

- máte kašel, dušnost nebo otoky nohou nebo rukou (zadržování tekutin). Tyto nežádoucí účinky mohou být známkami srdečních problémů (městnavé srdeční selhání)
- cítíte se zmatený(á), máte změny nálady, zhoršení paměti nebo vidíte věci, které neexistují (halucinace)

- cítíte závrať nebo točení hlavy nebo cítíte nepravidelný nebo zrychlený tlukot srdce – může jít o známku abnormálního srdečního rytmu
- všimnete si jakékoli bolesti kloubů, bolesti kostí, deformit nebo změn schopnosti se hýbat, protože toto může být známka zlomenin
- máte problémy s ledvinami nebo artritidu (zánět kloubu) – můžete mít vysoké hladiny kyseliny močové v krvi.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři.

Další nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob:

- únava
- změny chutě
- pocit nestability nebo točení hlavy
- rozmazané vidění
- otok
- průjem nebo zácpa
- pocit na zvracení
- obtížné polykání
- poruchy čítí, jako jsou svědění, brnění nebo pálení
- vyrážka
- dušnost
- kašel nebo horečka
- bolest hlavy
- zvýšení tělesné hmotnosti
- zvracení
- bolest nebo slabost svalů
- bolest včetně bolesti zad, bolest v zátylku (krku), bolest svalů a kostí, bolest v končetinách
- bolest břicha
- bolest kloubů
- abnormální nepříjemné pocity v rukou nebo nohou
- porucha svalové koordinace, nejistota při chůzi
- poruchy normálního spánkového režimu
- plicní infekce
- infekce močových cest
- neschopnost úplně vyprázdnit močový měchýř
- snížená chuť k jídlu
- nízký krevní tlak
- snížení počtu bílých krvinek nazývaných neutrofily
- nedostatek červených krvinek (chudokrevnost)
- zvýšení hladiny některých jaterních enzymů (AST/ALT) v krvi
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi (kreatinin je látka běžně vylučovaná ledvinami do moči).

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- poruchy nálady
- dehydratace (nedostatek tekutin)
- tekutina kolem plic
- mdloba
- zvýšená citlivost kůže na slunce.

Méně časté: mohou postihnout méně než 1 ze 100 osob:

- změny v určitých chemických látkách v krvi, které jsou způsobené rychlým rozpadem nádorových buněk – to může poškodit orgány včetně ledvin, srdce a jater
- zánět srdečního svalu.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rozlytrek uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte tobolky v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Po přípravě jako perorální suspenze uchovávejte při teplotě do 30 °C a použijte během 2 hodin od přípravy.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rozlytrek obsahuje

Léčivou látkou je entrektinib.

Rozlytrek 100 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg entrektinibu

Rozlytrek 200 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg entrektinibu

Dalšími složkami jsou:

- *Obsah tobolky:* kyselina vinná (E 334), laktóza (viz bod 2 „Přípravek Rozlytrek obsahuje laktózu“), hypromelóza (E 464), krospovidon (E 1202), mikrokrytalická celulóza (E 460), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), magnesium-stearát (E 470b).
- *Tobolka:* hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172; Rozlytrek 100 mg tobolky), oranžová žluť (E 110; Rozlytrek 200 mg tobolky). Viz bod 2 „Přípravek Rozlytrek obsahuje oranžovou žluť (E 110)“.
- *Potiskový inkoust:* šelak, propylenglykol, hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Jak přípravek Rozlytrek vypadá a co obsahuje toto balení

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky jsou neprůhledné žluté tobolky s modrým potiskem ENT 100 na těle tobolky.

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky jsou neprůhledné oranžové tobolky s modrým potiskem ENT 200 na těle tobolky.

Tobolky jsou baleny v lahvičkách obsahujících:

- 30 tvrdých tobolek přípravku Rozlytrek 100 mg, nebo
- 90 tvrdých tobolek přípravku Rozlytrek 200 mg.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11
България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel.: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel.: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Rozlytrek

(entrectinib)

Tobolky k perorálnímu podání

(podané jako tobolky vcelku nebo jako perorální suspenze)

Tento návod k použití obsahuje pokyny k přípravě, užívání a podání přípravku Rozlytrek ve formě tobolek.

Tobolky přípravku Rozlytrek lze polknout vcelku nebo připravit jako suspenzi, kterou lze užít nebo podat ústy nebo gastrickou nebo nasogastrickou sondou.

Než začnete

- Před užitím nebo podáním přípravku Rozlytrek ve formě tobolek si **přečtěte návod k použití**.
- Požádejte zdravotnického pracovníka, aby Vám před zahájením léčby ukázal, jak se přípravek Rozlytrek používá.
- Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání přípravku Rozlytrek, zeptejte se zdravotnického pracovníka.

Důležité informace, se kterými se musíte seznámit před přípravou a užitím nebo podáním přípravku Rozlytrek

- Zdravotnický pracovník Vám ukáže, jak se správně připravuje a užívá nebo podává dávka přípravku Rozlytrek ve formě tobolek. Přípravek Rozlytrek ve formě tobolek vždy užívejte nebo podávejte přesně podle pokynů zdravotnického pracovníka.
- Přípravek Rozlytrek **neužívejte ani nepodávejte** nikomu jinému, dokud Vám zdravotnický pracovník neukáže správný způsob přípravy a užití nebo podání přípravku Rozlytrek.
- Před použitím a po použití přípravku Rozlytrek si umyjte ruce. Během přípravy perorální suspenze se **nedotýkejte** očí, nosu ani úst.
- Před použitím zkontrolujte datum doby použitelnosti a případné poškození přípravku. **Nepoužívejte** přípravek, jestliže doba použitelnosti již uplynula, nebo pokud je poškozený.
- Pro celé tobolky: jestliže zvracíte bezprostředně po užití přípravku Rozlytrek, vezměte si novou dávku.
- Pro tobolky podané jako perorální suspenze: jestliže dojde bezprostředně po podání dávky pacientovi k vyvracení nebo vyplivnutí části dávky nebo celé dávky, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem, jak dále postupovat.
- Perorální suspenze má být podána **do 2 hodin** od přípravy.

Podání přípravku Rozlytrek ve formě tobolek vcelku ústy

Zdravotnický pracovník určí správnou denní dávku přípravku Rozlytrek pro Vás nebo pro Vaše dítě.

- Polkněte tobolky vcelku s jídlem nebo bez jídla a zapijte je trochou pitné vody podle pokynů zdravotnického pracovníka.
- Tobolky nedrťte ani nekousejte.

Podání přípravku Rozlytrek jako tekuté suspenze – ústy nebo prostřednictvím gastrické/nasogastrické sondy

Jestliže Vy nebo dítě nedokážete polknout tobolky vcelku, lze přípravek Rozlytrek připravit jako suspenzi (ve vodě nebo mléku) a užít nebo podat ústy nebo výživovou sondou.

Zdravotnický pracovník Vám sdělí počet tobolek, které je třeba použít, přesné množství tekutiny (vody nebo mléka) potřebné ke smíchání s obsahem tobolky/tobolek k přípravě suspenze A přesné množství suspenze (ml) k odebrání, aby bylo dosaženo předepsané dávky přípravku Rozlytrek, která má být užita nebo podána.

Tabulka 1 uvádí předepsanou dávku, potřebný počet a sílu tobolek, množství vody nebo mléka ke smíchání s obsahem tobolky/tobolek k přípravě suspenze A množství suspenze k odebrání, aby bylo dosaženo předepsané dávky, která má být užita nebo podána.

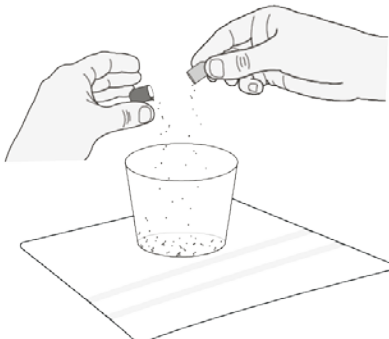
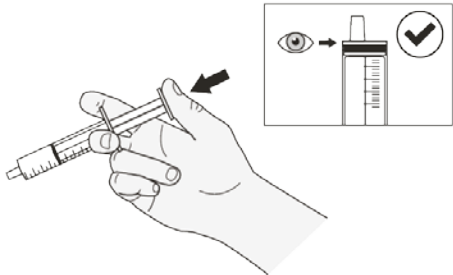
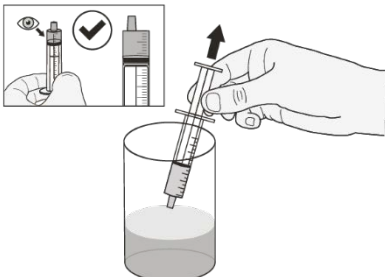
K užití nebo podání správné předepsané dávky přípravku Rozlytrek může být zapotřebí odměřit menší množství suspenze, než jaký jste připravil(a).

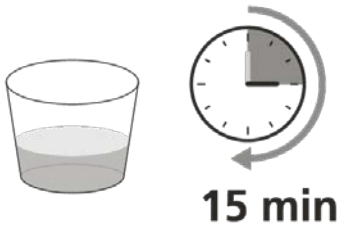
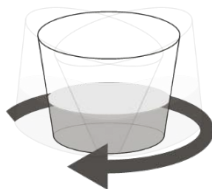
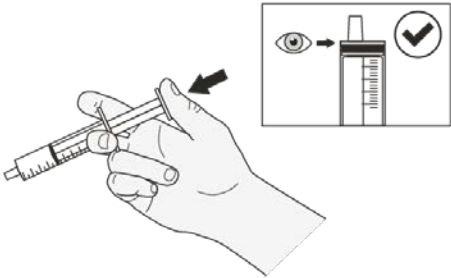
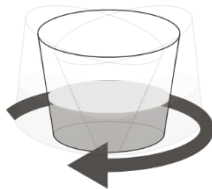
Tabulka 1. Příprava tobolek přípravku Rozlytrek jako suspenze			
Předepsaná dávka přípravku Rozlytrek, která má být podána	Potřebný počet 100mg nebo 200mg tobolek	Množství vody nebo mléka, které má být smícháno s obsahem tobolky/tobolek k přípravě suspenze	Množství suspenze k odebrání, aby bylo dosaženo předepsané dávky
20 mg	jedna 100mg	5 ml	1 ml
30 mg	jedna 100mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	jedna 100mg	5 ml	2 ml
50 mg	jedna 100mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	jedna 100mg	5 ml	3 ml
70 mg	jedna 100mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	jedna 100mg	5 ml	4 ml
90 mg	jedna 100mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	jedna 100mg	5 ml	5 ml
110 mg	jedna 200mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	jedna 200mg	10 ml	6 ml
130 mg	jedna 200mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	jedna 200mg	10 ml	7 ml
150 mg	jedna 200mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	jedna 200mg	10 ml	10 ml
300 mg	tři 100mg	15 ml	15 ml
400 mg	dvě 200mg	20 ml	20 ml
600 mg	tři 200mg	30 ml	30 ml

K přípravě suspenze budete potřebovat:

- tobolky v počtu určeném zdravotnickým pracovníkem
- čistou prázdnou sklenici (není součástí balení)
- sklenici pitné vody nebo mléka pokojové teploty (do 30 °C)
- perorální stříkačku (vydanou lékárníkem) s ryskou po 0,5 ml na stupnici
- papírovou utěrku

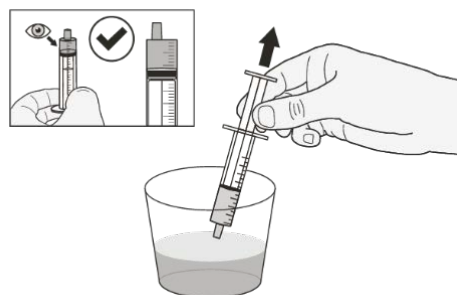
Příprava suspenze přípravku Rozlytrek

1. krok. Umyjte si ruce.		
2. krok. Připravte si tobolečky v počtu určeném zdravotnickým pracovníkem k přípravě suspenze.		
3. krok. Položte čistou prázdnou sklenici na papírovou utěrku.		
4. krok. Poklepáním na tobolečku uvolněte obsah tobolečky.		
5. krok. Držte tobolečku nad čistou prázdnou sklenicí, ať nerozsypete obsah kolem.		
6. krok. Zlehka uchopte tobolečku za oba konce a jemným krouživým pohybem táhněte konce od sebe, až tobolečku otevřete. Vysypte obsah do čisté sklenice (obrázek A).		
7. krok. Poklepejte na obě poloviny tobolečky (víčko a tělo tobolečky) a zkontrolujte, zda jste celý obsah tobolečky vysypal(a) do sklenice. • Pokud se část obsahu tobolečky vysypala mimo sklenici, sklenici vyprázdněte a použijte novou tobolečku. Přejděte ke kroku C1 s pokyny k vyčištění, a pak znovu začněte 1. krokem.		
8. krok. Stlačením pístu perorální stříkačky až na doraz vytlačte ze stříkačky všechny vzduch (obrázek B).		
9. krok. Vezměte sklenici pitné vody nebo mléka pokojové teploty (do 30 °C). Natáhněte do stříkačky správný objem* pitné vody nebo mléka pokojové teploty ze sklenice (obrázek C). * Zdravotnický pracovník Vám sdělí, jaký objem máte použít. Nepoužívejte žádný jiný druh tekutiny.		

10. krok. Vytlačte pitnou vodu nebo mléko ze stříkačky do sklenice s obsahem tobolky/tobolek (obrázek D).	 Obrázek D
11. krok. Nechte suspenzi 15 minut odstát (obrázek E). Poznámka: tento krok je důležitý k rovnoměrnému rozmíchání suspenze – bez něj by podaná dávka nemusela být správná.	 Obrázek E
12. krok. Několikrát suspenzí zakružte, aby se léčivý přípravek rovnoměrně rozmíchal v tekutině (obrázek F). Poznámka: při použití vody bude výsledná suspenze zakalená.	 Obrázek F
13. krok. Stlačením pístu stříkačky až na doraz vytlačte ze stříkačky všechnen vzduch (obrázek G).	 Obrázek G
14. krok. Před ponořením hrotu stříkačky do sklenice s léčivým přípravkem sklenici znovu zakružte (obrázek H).	 Obrázek H

15. krok. Pak okamžitě ponořte hrot stříkačky do sklenice a pomalým tahem pístu natáhněte přesný objem suspenze k dosažení předepsané dávky přípravku Rozlytrek (**obrázek I**).

- Zdravotnický pracovník Vám sdělí, jaký objem suspenze máte natáhnout, abyste získal(a) předepsanou dávku.
- Natažení suspenze do stříkačky **neodkládejte**. Necháte-li ji stát příliš dlouho, přípravek se může usadit na dnu a podaná dávka nemusí být správná.



Obrázek I

16. krok. Zkontrolujte objem ve stříkačce (**obrázek J**).

Držte stříkačku hrotem vzhůru a zkontrolujte, zda:

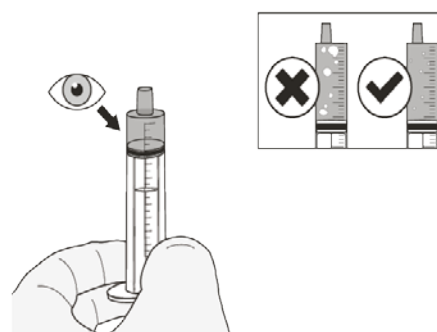
- jste nabral(a) správný objem suspenze
- ve stříkačce nejsou velké bubliny.

Poznámka: jestliže jste nenabral(a) správný objem nebo jestliže stříkačka obsahuje velké bubliny:

- vložte hrot stříkačky opět do sklenice
- vytlačte přípravek zpět do sklenice
- znovu přípravek naberte (začněte 15. krokem).

Rychle stříkačkou zatřepejte. Přípravek Rozlytrek podejte okamžitě po natažení do stříkačky.

Jestliže přípravek nepodáte **během 2 hodin**, vytlačte přípravek ze stříkačky. Přejděte ke kroku C1 s pokyny k vyčištění, a pak začněte 2. krokem a namíchejte novou dávku.



Obrázek J

Podání ústy

Krok A1. Posad'te pacienta na dobu podávání přípravku Rozlytrek ústy do vzpřímené polohy (obrázek K).

Zaveďte perorální stříkačku do úst hrotem podél jedné z tváří.

Zvolna vytlačte píst až na doraz.

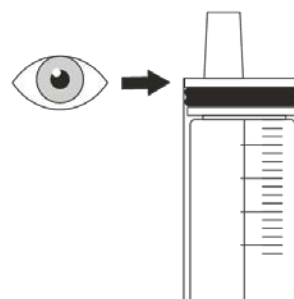
Poznámka: při příliš rychlém podávání přípravku Rozlytrek se pacient může začít dusit.



Obrázek K

Krok A2. Zkontrolujte, že ve stříkačce nezbyl žádný přípravek (obrázek L).

Zbývá-li ve stříkačce suspenze, zopakujte krok A1.



Obrázek L

Krok A3. Hned po podání předepsané dávky přípravku Rozlytrek podejte pacientovi trochu vody.

V případě silné pachuti lze dítě začít kojit nebo mu podat mléko.

Podání prostřednictvím gastrické nebo nasogastrické sondy

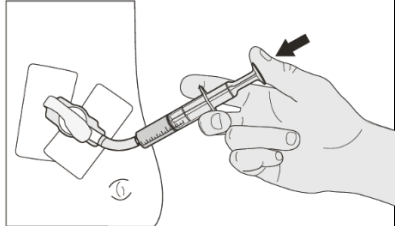
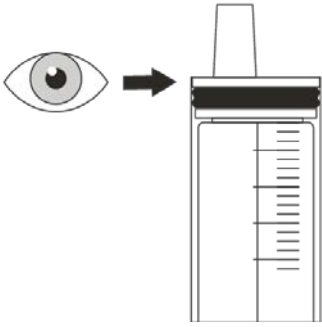
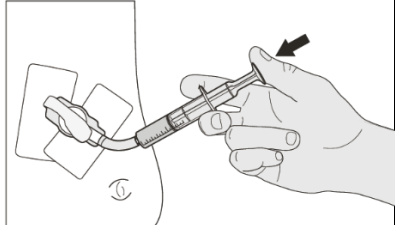
Můžete užít nebo podat suspenzi prostřednictvím nasogastrické nebo gastrické sondy zavedené zdravotnickým pracovníkem. Seznamte se s pokyny výrobce týkajícími se velikosti a rozměrů enterální sondy. Zkontrolujte, zda má sonda velikost nejméně 8 Fr, aby se při podání poměrných částí (objemů suspenze) 3 ml nebo větších neucpávala.

Chcete-li užít nebo podat přípravek Rozlytrek v dávce 3 ml nebo větší, dávku rozdělte a podejte ji nejméně ve 2 částech. Po podání každé části sondu propláchněte stejným množstvím vody nebo mléka.

Novorozenci a děti s omezením příjmu tekutin mohou k podání přípravku Rozlytrek potřebovat minimální proplachovací objem 1 ml až 3 ml. Poměrné části je třeba odpovídajícím způsobem upravit.

Chcete-li užít nebo podat přípravek Rozlytrek v dávce 30 ml, dávku rozdělte nejméně na tři 10ml části. Po podání každé části sondu propláchněte stejným množstvím vody nebo mléka. Po podání přípravku Rozlytrek je třeba sondu propláchnout vodou nebo mlékem.

Pokud máte jakékoli otázky, zeptejte se zdravotnického pracovníka.

Krok B1 Zaveďte hrot stříkačky do nasogastrické/gastrické sondy. Pomalým stlačením pístu až na doraz vytlačte celou dávku přípravku Rozlytrek (obrázek M1 a M2).	 Obrázek M1	 Obrázek M2
Krok B2 Zkontrolujte, že ve stříkačce nezbyl žádný přípravek (obrázek N).	 Obrázek N	
Krok B3 Ihned po podání předepsané dávky propláchněte nasogastrickou/gastrickou sondu vodou nebo mlékem* (obrázek O1 a O2). <i>* Zdravotnický pracovník Vám sdělí, kolik vody nebo mléka máte k propláchnutí použít.</i>	 Obrázek O1	 Obrázek O2
Krok C1 • Umyjte si ruce a všechny pomůcky použité k podání přípravku Rozlytrek. • Vytáhněte píst z válce stříkačky. • Pomocí samotné čisté vody vymyjte části stříkačky a sklenici použitou k přípravě suspenze. Před dalším použitím nechte všechny pomůcky uschnout. • Suchý píst zaveďte zpět do válce stříkačky. • Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad včetně zbývajících (nepodaných) suspenzí musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Zbývajících (nepodaných) suspenzí se nesmí likvidovat do odpadních vod. • Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.		

Uchovávání přípravku Rozlytrek

- Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Pokud byl přípravek Rozlytrek vystaven teplotám nad 30 °C, vyhoďte jej a dodržujte pokyny pro likvidaci přípravku uvedené v kroku C1 a bodu 5 příbalové informace.
- Po přípravě jako perorální suspenze uchovávejte při teplotě do 30 °C a použijte během 2 hodin od přípravy.
- Přípravek Rozlytrek uchovávejte vždy mimo dohled a dosah dětí.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rozlytrek 50 mg potahované granule v sáčku entrectinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Příbalová informace je napsána tak, jako by ji četla osoba, která léčivý přípravek užívá. Pokud léčivý přípravek podáváte dítěti, nahraďte v celém textu výraz „Vy“ výrazem „Vaše dítě“.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rozlytrek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rozlytrek užívat
3. Jak se přípravek Rozlytrek užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rozlytrek uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Rozlytrek a k čemu se používá

Co je přípravek Rozlytrek

Rozlytrek je protinádorový lék obsahující léčivou látku entrectinib.

K čemu se přípravek Rozlytrek používá

Rozlytrek se používá k léčbě:

- dospělých, dospívajících a dětí starších než 1 měsíc se solidními (pevnými) nádory v různých částech těla, které jsou způsobeny změnou v genu takzvaného „neurotrofního tyrozinkinázového receptoru“ (anglická zkratka je *NTRK*), nebo
- dospělých s plicním nádorem nazývaným „nemalobuněčný karcinom plic“ (anglická zkratka je NSCLC), který je způsoben změnou v genu nazývaném „*ROS1*“.

Tento léčivý přípravek se používá k léčbě solidních nádorů, jestliže:

- máte v nádorových buňkách testem prokázanou změnu v genech nazývaných „*NTRK*“ (viz níže „Jak přípravek Rozlytrek působí“) a
- nádor se rozšířil uvnitř postiženého orgánu nebo do jiných orgánů v těle nebo operace k odstranění nádoru by pravděpodobně vedla k závažným komplikacím a
- neužíval(a) jste léčivé přípravky nazývané „inhibitory *NTRK*“
- jiné způsoby léčby byly neúčinné nebo pro Vás nejsou vhodné.

Tento léčivý přípravek se používá, jestliže máte plicní nádor (NSCLC), který:

- je „*ROS1*-pozitivní“, tzn. nádorové buňky mají změnu v genu nazývaném „*ROS1*“ (viz níže „Jak přípravek Rozlytrek působí“) a
- je pokročilý – např. rozšířil se do jiných částí těla (metastazoval) a
- nebyl(a) jste doposud léčen(a) léčivými přípravky nazývanými „inhibitory *ROS1*“.

Jak přípravek Rozlytrek působí

Přípravek Rozlytrek působí tak, že blokuje účinek vadných enzymů. Tyto vadné enzymy jsou způsobeny změnou v genech *NTRK* nebo *ROS1*, které se podílejí na tvorbě těchto enzymů. Vadné enzymy vyvolávají růst nádorových buněk.

Přípravek Rozlytrek tak může zpomalit nebo zastavit růst nádoru. Může také přispět ke zmenšení nádoru.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rozlytrek užívat

Neužívejte přípravek Rozlytrek

- jestliže jste alergický(á) na entrectinib nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Rozlytrek užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rozlytrek se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- nedávno u Vás došlo ke ztrátě paměti, zmatenosti, halucinacím nebo ke změnám duševního stavu
- jste měl(a) zlomeniny nebo onemocnění, které může zvýšit riziko lámání kostí, nazývané „osteoporóza“ nebo „osteopenie“
- užíváte léčivé přípravky ke snížení hladin kyseliny močové v krvi
- máte srdeční selhání (srdce nedokáže čerpat dostatečné množství krve k zásobování těla kyslíkem) – známky mohou zahrnovat kašel, dušnost nebo otoky nohou nebo rukou
- máte nebo jste někdy měl(a) problémy se srdcem nebo poruchu vedení vzruchu nazývanou „prodloužený interval QTc“ – to ukazuje „elektrokardiogram“ (EKG) nebo nízké hladiny elektrolytů v krvi
- máte vrozenou poruchu nazývanou „intolerance galaktózy“, „úplný nedostatek laktázy“ nebo „malabsorpci glukózy a galaktózy“.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Rozlytrek užívat.

Další léčivé přípravky a přípravek Rozlytrek

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Rozlytrek může ovlivnit působení některých jiných léčivých přípravků. Některé jiné léčivé přípravky také mohou ovlivnit působení přípravku Rozlytrek.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka zejména tehdy, jestliže užíváte kterýkoliv z následujících přípravků:

- k léčbě plísňových infekcí (antimykotika), např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol
- k léčbě AIDS/infekce HIV, např. ritonavir nebo sachinavir

- k léčbě deprese, např. paroxetin, fluvoxamin nebo rostlinný přípravek k léčbě deprese – třezalka tečkovaná
- k léčbě záchvatovitých stavů, např. fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital
- k léčbě tuberkulózy, např. rifampicin nebo rifabutin
- k léčbě solidních nádorů a nádorů krve – topotekan, lapatinib, mitoxantron, apalutamid nebo methotrexát
- k léčbě zánětu kloubů nebo autoimunitního onemocnění kloubů (revmatoidní artritida) – methotrexát
- k léčbě migrény – ergotamin
- k léčbě těžkých bolestí – fentanyl
- k léčbě duševního onemocnění (psychóz) nebo Tourettova syndromu – pimozid
- k léčbě nepravidelného srdečního tepu – chinidin
- proti tvorbě krevních sraženin – warfarin nebo dabigatran-etexilát
- k léčbě žaludečního refluxu (pálení žáhy) – cisaprid nebo omeprazol
- ke snížení cholesterolu v krvi – atorvastatin, pravastatin nebo rosuvastatin
- k potlačení imunitního systému nebo k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu – sirolimus, takrolimus nebo cyklosporin
- ke snížení hladiny krevního cukru – repaglinid nebo tolbutamid
- k léčbě vysokého krevního tlaku – bosentan, felodipin, nifedipin nebo verapamil
- k léčbě zánětu nebo pocitu na zvracení – dexamethason.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Rozlytrek užívat.

Užívání přípravku Rozlytrek s jídlem a pitím

Během léčby tímto přípravkem nepijte grapefruitovou šťávu a nejezte grapefruity nebo hořké pomeranče. Mohou zvýšit množství přípravku v krvi na škodlivou úroveň.

Ženy a antikoncepce

Během užívání tohoto přípravku nesmíte otěhotnět, protože přípravek může poškodit dítě. Můžete-li otěhotnět, musíte používat vysoce účinnou antikoncepci:

- během léčby a
- nejméně 5 týdnů po ukončení léčby.

Není známo, zda přípravek Rozlytrek snižuje účinnost antikoncepčních přípravků (antikoncepčních tablet nebo hormonálních implantátů). Je třeba používat jinou spolehlivou antikoncepční metodu, jako je bariérová metoda (jako je kondom).

Poraďte se se svým lékařem o správných metodách antikoncepce pro sebe a pro svého partnera.

Muži a antikoncepce

Během užívání tohoto přípravku nesmí Vaše partnerka otěhotnět, protože přípravek může poškodit dítě. Může-li Vaše partnerka otěhotnět, musíte používat vysoce účinnou antikoncepci:

- během léčby a
- nejméně 3 měsíce po ukončení léčby.

Poraďte se se svým lékařem o správných metodách antikoncepce pro sebe a pro svou partnerku.

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, přípravek Rozlytrek neužívejte. Přípravek může nenarozené dítě poškodit.
- Pokud během užívání přípravku nebo během 5 týdnů po poslední dávce otěhotníte, okamžitě to sdělte svému lékaři.

Kojení

Během užívání tohoto přípravku nekojte. Není známo, zda přípravek Rozlytrek může přecházet do mateřského mléka, a může tak poškodit dítě.

Řízení dopravních prostředků, jízda na kole a obsluha strojů

Přípravek Rozlytrek může ovlivnit schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Přípravek Rozlytrek může způsobit, že:

- máte rozmazané vidění
- cítíte únavu, závrať nebo omdlíte
- máte změny psychiky, cítíte se zmatený(á) nebo vidíte věci, které neexistují (halucinace).

V takovém případě nesmíte řídit, jezdit na kole ani obsluhovat stroje, dokud se Vám neudělá lépe. Poradte se s lékařem nebo lékárníkem o vhodnosti řízení, jízdy na kole nebo obsluhování strojů.

Přípravek Rozlytrek obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 600mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Viz bod 6.

3. Jak se přípravek Rozlytrek užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívaná dávka

Pro dospělé:

- Doporučená dávka přípravku je 12 sáčků jednou denně (celkem 600 mg). Jeden sáček obsahuje 50 mg.
- Pokud Vám nebude dobře, lékař může dávku snížit, krátkodobě léčbu přerušit nebo může přípravek úplně vysadit.

Pro dospívající a děti starší než 1 měsíc:

- Lékař Vašeho dítěte na základě výšky a tělesné hmotnosti dítěte stanoví správnou dávku, kterou bude dítě užívat.
- Bude-li třeba, lékař Vašeho dítěte dávku zkontroluje a změní.

Přípravek Rozlytrek je dostupný také jako tvrdé tobolky pro pacienty, kteří dokáží polknout tobolky vcelku. Tobolky lze také připravit jako perorální suspenze pro pacienty, kteří nemohou polykat měkkou stravu nebo vyžadují použití výživové sondy.

Jak se přípravek užívá

Přípravek Rozlytrek potahované granule užívejte ústy – nasypané na měkké stravě.

- Obsah sáčku s potahovanými granulemi **nedělte** za účelem přípravy menší dávky.
- Potahované granule se nasypou na jednu nebo více lžic měkké stravy (např. jablečného pyré, jogurtu nebo pudinku) a užijí se do 20 minut po smíchání.
- Kvůli hořké chuti potahované granule **nedrtíte** ani **nekousejte**.
- Po užití přípravku se napijte vody.
- Potahované granule se nesmí užívat prostřednictvím výživové sondy – mohly by sondu ucpat.

Přečtěte si „Návod k použití“ na konci této příbalové informace

Pečlivě si přečtěte „Návod k použití“ s pokyny k užívání nebo podávání přípravku Rozlytrek na konci této příbalové informace a řiďte se jím. Obsahuje podrobné pokyny k přípravě dávky pomocí potahovaných granulí a měkké stravy.

Jestliže po užití přípravku Rozlytrek zvracíte

Jestliže dojde bezprostředně po podání dávky pacientovi k vyzvracení nebo vyplivnutí části dávky nebo celé dávky, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem, jak dále postupovat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rozlytrek, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rozlytrek, než jste měl(a), vyhledejte okamžitě lékaře nebo jděte do nemocnice. Vezměte si s sebou balení s přípravkem a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rozlytrek

- Jestliže do další dávky zbývá více než 12 hodin, vezměte si zapomenutou dávku, jakmile si na ni vzpomenete.
- Jestliže do další dávky zbývá méně než 12 hodin, vynechanou dávku si neberte. Vezměte si další dávku v obvyklém čase.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Rozlytrek

Před vysazením přípravku se poraďte s lékařem. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) každý den, dokud Vám jej lékař bude předepisovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři. Lékař může snížit dávku, krátkodobě léčbu přerušit nebo může přípravek úplně vysadit, jestliže:

- máte kašel, dušnost nebo otoky nohou nebo rukou (zadržování tekutin). Tyto nežádoucí účinky mohou být známkami srdečních problémů (městnavé srdeční selhání)
- cítíte se zmatený(á), máte změny nálady, zhoršení paměti nebo vidíte věci, které neexistují (halucinace)
- cítíte závrať nebo točení hlavy nebo cítíte nepravidelný nebo zrychlený tlukot srdce – může jít o známku abnormálního srdečního rytmu
- všimnete si jakékoli bolesti kloubů, bolesti kostí, deformit nebo změn schopnosti se hýbat, protože toto může být známkou zlomenin
- máte problémy s ledvinami nebo artritidu (zánět kloubu) – můžete mít vysoké hladiny kyseliny močové v krvi.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři.

Další nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob:

- únava
- změny chutě
- pocit nestability nebo točení hlavy
- rozmazané vidění
- otok
- průjem nebo zácpa
- pocit na zvracení
- obtížné polykání
- poruchy čítí, jako jsou svědění, brnění nebo pálení
- vyrážka
- dušnost
- kašel nebo horečka
- bolest hlavy
- zvýšení tělesné hmotnosti
- zvracení
- bolest nebo slabost svalů
- bolest včetně bolesti zad, bolest v zátylku (krku), bolest svalů a kostí, bolest v končetinách
- bolest břicha
- bolest kloubů
- abnormální nepříjemné pocity v ruce nebo nohou
- porucha svalové koordinace, nejistota při chůzi
- poruchy normálního spánkového režimu
- plicní infekce
- infekce močových cest
- neschopnost úplně vyprázdnit močový měchýř
- snížená chuť k jídlu
- nízký krevní tlak
- snížení počtu bílých krvinek nazývaných neutrofily
- nedostatek červených krvinek (chudokrevnost)
- zvýšení hladiny některých jaterních enzymů (AST/ALT) v krvi
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi (kreatinin je látka běžně vylučovaná ledvinami do moči).

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- poruchy nálady
- dehydratace (nedostatek tekutin)
- tekutina kolem plic
- mdloba
- zvýšená citlivost kůže na slunce.

Méně časté: mohou postihnout méně než 1 ze 100 osob:

- změny v určitých chemických látkách v krvi, které jsou způsobené rychlým rozpadem nádorových buněk – to může poškodit orgány včetně ledvin, srdce a jater
- zánět srdečního svalu.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rozlytrek uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na sáčku za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte potahované granule v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Po přidání k měkké stravě užíjte během 20 minut od přípravy.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rozlytrek obsahuje

Léčivou látkou je entrektinib. Jeden sáček obsahuje 50 mg entrektinibu.

Dalšími složkami jsou:

- *jádro granule*: mikrokrytalická celulóza (E 460), kyselina vinná (E 334), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), sodná sůl kroskarmelózy (E 468), natrium-stearyl-fumarát, mannitol (E 421), magnesium-stearat (E 470b).
- *potahová vrstva*: oxid titaničitý (E 171), mastek, žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), makrogol 3350, částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol.

Jak přípravek Rozlytrek vypadá a co obsahuje toto balení

Rozlytrek 50 mg potahované granule jsou hnědooranžové nebo šedooranžové granule v sáčku. Krabička obsahuje 42 sáčků.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel.: + 372 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel.: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel.: +370 5 2546799

Magyarország

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Rozlytrek

(entrektinib)

Potahované granule k perorálnímu podání

Tento návod k použití obsahuje pokyny k přípravě, užívání a podání přípravku Rozlytrek ve formě potahovaných granulí.

Než začnete

- Před užitím nebo podáním přípravku Rozlytrek ve formě potahovaných granulí si **přečtěte návod k použití**.
- Požádejte zdravotnického pracovníka, aby Vám před zahájením léčby ukázal, jak se přípravek Rozlytrek používá.
- Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání přípravku Rozlytrek, zeptejte se zdravotnického pracovníka.

Důležité informace, se kterými se musíte seznámit před přípravou a užitím nebo podáním přípravku Rozlytrek

- Zdravotnický pracovník Vám ukáže, jak se správně připravuje a užívá nebo podává dávka přípravku Rozlytrek ve formě potahovaných granulí. Přípravek Rozlytrek ve formě potahovaných granulí vždy užívejte nebo podávejte přesně podle pokynů zdravotnického pracovníka.
- Přípravek Rozlytrek **neužívejte ani nepodávejte** nikomu jinému, dokud Vám zdravotnický pracovník neukáže správný způsob přípravy a užití nebo podání přípravku Rozlytrek.
- Před použitím a po použití přípravku Rozlytrek si umyjte ruce.
- Před použitím zkontrolujte datum doby použitelnosti a případné poškození přípravku. **Nepoužívejte** přípravek, jestliže doba použitelnosti již uplynula, nebo pokud je poškozený.
- Jestliže dojde bezprostředně po podání dávky pacientovi k vyvracení nebo vyplivnutí části dávky nebo celé dávky, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem, jak dále postupovat.
- Podejte do 20 minut od přípravy.

Dávkování přípravku Rozlytrek potahované granule

Zdravotnický pracovník určí správnou denní dávku přípravku Rozlytrek pro Vás nebo pro Vaše dítě.

- Jeden sáček obsahuje 50 mg přípravku Rozlytrek.
- Obsah sáčku s potahovanými granulemi **nedělte** za účelem přípravy menší dávky.
- Přípravek Rozlytrek potahované granule užívejte ústy – nasypané na měkké stravě. Potahované granule se nasypou na jednu nebo více lžic měkké stravy (např. jablečného pyré, jogurtu nebo pudinku) a užijí se do 20 minut od přípravy.
- Kvůli hořké chuti potahované granule **nedrtíte ani nekousejte**.
- Po užití přípravku se napijte vody.
- Potahované granule **se nesmí** užívat prostřednictvím výživové sondy – mohou sondu ucpat.

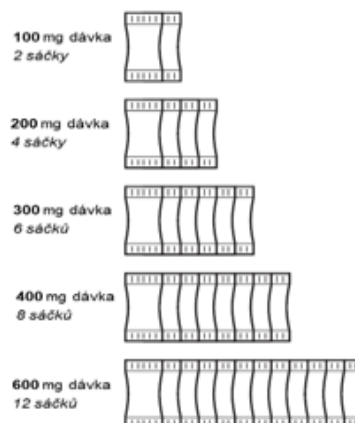
Příprava k podání přípravku Rozlytrek

1. krok. Umyjte si ruce.

2. krok. K podání dávky budete potřebovat:

- sáčky v počtu potřebném k dosažení předepsané dávky
- papírovou utěrku nebo čistý talíř
- čistou lžici
- měkkou stravu (například jablečné pyré, jogurt nebo pudink)

3. krok. Připravte si sáčky (jeden sáček obsahuje 50 mg) v počtu potřebném k podání předepsané dávky (**obrázek A**).

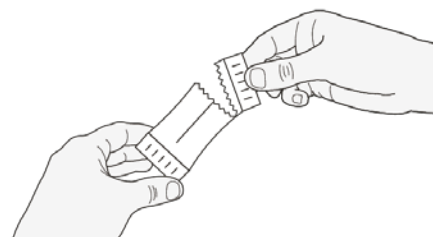


Obrázek A

4. krok. Poklepáním na sáček setřeste potahované granule na jednu stranu sáčku.

Přidržujte stranu sáčku se setřesenými potahovanými granulemi a rukou nebo pomocí nůžek sáček otevřete (**obrázek B**).

Poznámka: při stříhání dávejte pozor, abyste neporušil(a) potahované granule.



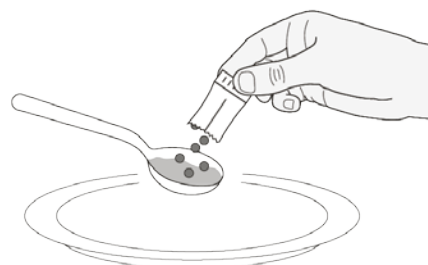
Obrázek B

5. krok. Naberte lžící měkké stravy a přidržte lžici nad papírovou utěrkou nebo čistým talířem.

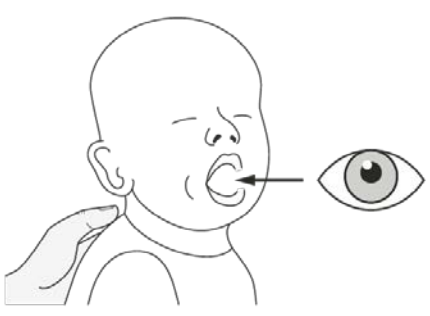
Nasypte obsah sáčků v předepsaném počtu na lžici s měkkou stravou (**obrázek C**).

Poklepejte na sáčky, abyste na stravu vysypal(a) všechny potahované granule.

Poznámka: k podání předepsané dávky může být zapotřebí použít více než 1 lžici měkké stravy.



Obrázek C

6. krok. Lžící s měkkou stravou s nasypanými potahovanými granulemi užijte nebo podejte okamžitě (obrázek D). Jestliže ji nemůžete užít nebo podat okamžitě, užijte ji nebo ji podejte do 20 minut od nasypání potahovaných granulí na měkkou stravu. Poznámka: kvůli hořké chuti nedrtěte ani nekousejte. Pokud potahované granule ponecháte v měkké stravě příliš dlouho, potah se může rozpustit a způsobit hořkou chuť. Jestliže přípravek neužijete během 20 minut, měkkou stravu s nasypanými potahovanými granulemi vyhodíte a připravte novou dávku (začněte 2. krokem).	 Obrázek D
7. krok. Po podání přípravku Rozlytrek podejte pacientovi trochu vody, aby spolknul všechny potahované granule (obrázek E). Po podání přípravku Rozlytrek lze pacientovi podat ke zmírnění pachuti jakékoli jídlo nebo nápoj, jaké si vybere.	 Obrázek E
8. krok. Zkontrolujte ústní dutinu, zda byly všechny potahované granule správně spolknuty (obrázek F). Jestliže nebyly spolknuty všechny potahované granule, podejte trochu vody.	 Obrázek F
9. krok. Umyjte si ruce a pomůcky použité k podání přípravku Rozlytrek. Jednorázové pomůcky zlikvidujte v souladu s místními požadavky.	

Uchovávání přípravku Rozlytrek

- Uchovávejte potahované granule při teplotě do 30 °C a v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

- Pokud byl přípravek Rozlytrek vystaven teplotám nad 30 °C, vyhoďte jej, viz bod 5 příbalové informace.
- Přípravek Rozlytrek uchovávejte vždy mimo dohled a dosah dětí.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) entrektinibu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na údaje o myokarditidě dostupné z klinických hodnocení, literatury, spontánních hlášení, včetně devíti případů s těsnou časovou souvislostí a pozitivní dechallenge, výbor PRAC považuje kauzální vztah entrektinibu a myokarditidy za přinejmenším opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících entrektinib mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se entrektinibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících entrektinib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.