

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rozlytrek 100 mg твърди капсули

Rozlytrek 200 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Rozlytrek 100 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg ентректиниб (entrectinib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 65 mg лактоза.

Rozlytrek 200 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg ентректиниб (entrectinib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 130 mg лактоза и 0,6 mg азооцветител сънсет жълто FCF (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Rozlytrek 100 mg твърди капсули

Твърда капсула размер 2 (18 mm дължина) с жълти непрозрачни тяло и капаче и с отпечатан надпис „ENT 100“ в синьо върху тялото.

Rozlytrek 200 mg твърди капсули

Твърда капсула размер 0 (21,7 mm дължина) с оранжеви непрозрачни тяло и капаче и с отпечатан надпис „ENT 200“ в синьо върху тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rozlytrek като монотерапия е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на и над 12 години със солидни тумори, експресиращи фузия в ген на невротрофните рецепторни тирозин кинази (*NTRK*):

- които имат локално авансирало или метастазирало заболяване, или при които е възможно хирургично лечение да доведе до тежка морбидност, и
- които не са получавали предшестваш *NTRK* инхибитор
- които нямат други задоволителни възможности за лечение (вж. точки 4.4 и 5.1).

Rozlytrek като монотерапия е показан за лечение на нелекувани досега с инхибитори на ROS1 възрастни пациенти с *ROS1*-положителен, авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Rozlytrek трябва да се започне от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Подбор на пациентите

Солидни тумори, положителни за фузия в ген на NTRK

Необходим е валидиран тест за подбор на пациентите със солидни тумори, положителни за *NTRK* фузия. Положителният статус за *NTRK* фузия трябва да бъде установен преди започване на терапия с Rozlytrek (вж. точка 5.1).

ROS1-положителен недребноклетъчен рак на белия дроб

Необходим е валидиран тест за подбор на пациентите с *ROS1*-положителен авансирал НДРБД. *ROS1*-положителният статус трябва да бъде установен преди започване на терапия с Rozlytrek (вж. точка 5.1).

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза при възрастни е 600 mg ентректиниб веднъж дневно.

Педиатрична популация

Препоръчителната доза при педиатрични пациенти на възраст на и над 12 години е 300 mg/m² телесна повърхност (body surface area, BSA) ентректиниб веднъж дневно (вж. Таблица 1).

Таблица 1: Препоръчително прилагане при педиатрични пациенти

Телесна повърхност (BSA)	Доза веднъж дневно
1,11 m ² до 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

Продължителност на лечение

Препоръчва се пациентите да се лекуват с Rozlytrek до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Забавени или пропуснати дози

Ако се пропусне планирана доза Rozlytrek, пациентите може да я приемат, освен ако следващата доза не трябва да се приеме в рамките на 12 часа. При поява на повръщане веднага след приема на доза Rozlytrek, пациентите може да повторят тази доза.

Адаптиране на дозата

Овладеяването на нежеланите реакции може да наложи временно прекъсване, намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Rozlytrek, в случай на някои определени нежелани реакции (вж. Таблица 4), или въз основа на оценката на предписващия лекар относно безопасността или поносимостта при съответния пациент.

Възрастни

При възрастни дозата Rozlytrek може да се намали до 2 пъти въз основа на поносимостта (вж. Таблица 2). Лечението с Rozlytrek трябва трайно да се преустанови, ако пациентите не могат да понесат доза 200 mg веднъж дневно.

Таблица 2: Схема за намаляване на дозата при възрастни пациенти

Схема на намаляване на дозата	Дозово ниво
Препоръчителна доза	600 mg веднъж дневно
Първо намаляване на дозата	400 mg веднъж дневно
Второ намаляване на дозата	200 mg веднъж дневно

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти на възраст на и над 12 години дозата Rozlytrek може да се намали до 2 пъти въз основа на поносимостта (вж. Таблица 3).

При някои пациенти се налага схема с интермитентно прилагане за постигане на препоръчителната намалена обща седмична педиатрична доза. Лечението с Rozlytrek трябва трайно да се преустанови, ако пациентите не могат да понесат най-ниската намалена доза.

Таблица 3: Схема за намаляване на дозата при педиатрични пациенти

Действие	BSA от 1,11 m ² до 1,50 m ² (веднъж дневно)	BSA ≥ 1,51 m ² (веднъж дневно)
Препоръчителна доза	400 mg	600 mg
Първо намаляване на дозата	300 mg	400 mg
Второ намаляване на дозата	200 mg, за 5 дни всяка седмица*	200 mg

*5 дни всяка седмица: понеделник, сряда, петък, събота и неделя

Препоръки за адаптиране на дозата Rozlytrek при възрастни и педиатрични пациенти в случай на определени нежелани реакции, представени в Таблица 4 (вж. точки 4.4 и 4.8).

Таблица 4: Препоръчително адаптиране на дозата на Rozlytrek при нежелани реакции при възрастни и педиатрични пациенти

Нежелана реакция	Тежест*	Адаптиране на дозата
Застойна сърдечна недостатъчност	Симптоматична, със средна до умерена активност или усилие, включително при показана интервенция (Степен 2 или 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Временно преустановете Rozlytrek до възстановяване до \leq Степен 1 • Подновете лечението с намалена доза
	Тежка, със симптоми в покой, минимална активност или усилие, или при показана интервенция (Степен 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Временно преустановете Rozlytrek до възстановяване до \leq Степен 1 • Подновете лечението с намалена доза или трайно преустановете, според клиничната необходимост
Когнитивни нарушения	Непоносими, но умерени промени, пречещи на ежедневните дейности (непоносима Степен 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Временно преустановете Rozlytrek до възстановяване до \leq Степен 1 или до изходно ниво • Подновете лечението със същата или намалена доза, според клиничната необходимост
	Тежки промени, ограничаващи ежедневните дейности (Степен 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Временно преустановете Rozlytrek до възстановяване до \leq Степен 1 или до изходно ниво • Подновете лечението с намалена доза
	За събитието е показана спешна интервенция (Степен 4)	<ul style="list-style-type: none"> • За продължителни, тежки или непоносими събития, трайно преустановете Rozlytrek, според клиничната необходимост
Хиперурикемия	Симптоматична или Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> • Започнете лечение с антихиперурикемично средство • Временно преустановете Rozlytrek до подобряване на признаците или симптомите • Подновете лечението с Rozlytrek със същата или намалена доза

Нежелана реакция	Тежест*	Адаптиране на дозата
Удължаване на QT интервала	QTc от 481 до 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Временно преустановете Rozlytrek до възстановяване до изходно ниво • Подновете лечението със същата доза
	QTc по-голям от 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Временно преустановете Rozlytrek до възстановяване на QTc до изходно ниво • Подновете лечението със същата доза, ако факторите за удължаване на QT са установени и коригирани • Подновете лечението с намалена доза, ако другите фактори за удължаване на QT <u>не са</u> установени
	<i>Torsades de pointes</i> ; полиморфна камерна тахикардия; признаци/симптоми на сериозна аритмия	<ul style="list-style-type: none"> • Трайно преустановете Rozlytrek
Повишение на трансаминазите	Степен 3	<ul style="list-style-type: none"> • Временно преустановете Rozlytrek до възстановяване до \leq Степен 1 или до изходно ниво • Подновете лечението със същата доза, ако възстановяването настъпи до 4 седмици • Трайно преустановете лечението, ако нежеланата реакция не бъде овладяна до 4 седмици • Подновете лечението с намалена доза при повтарящи се събития Степен 3, които отшумяват в рамките на 4 седмици
	Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> • Временно преустановете Rozlytrek до възстановяване до \leq Степен 1 или до изходно ниво • Подновете лечението с намалена доза, ако възстановяването настъпи до 4 седмици • Трайно преустановете лечението, ако нежеланата реакция не бъде овладяна до 4 седмици • Трайно преустановете лечението при повтарящи се събития Степен 4

Нежелана реакция	Тежест*	Адаптиране на дозата
	ALT или AST надвишават повече от 3 пъти ГГН, със съпътстващ общ билирубин, надвишаващ повече от 2 пъти ГГН (при липса на холестаза или хемолиза)	<ul style="list-style-type: none"> Трайно преустановете Rozlytrek
Анемия или неутропения	Степен 3 или 4	<ul style="list-style-type: none"> Временно преустановете Rozlytrek до възстановяване до ≤ Степен 2 или до изходно ниво Подновете лечението със същата или намалена доза, според клиничната необходимост
Други клинично значими нежелани реакции	Степен 3 или 4	<ul style="list-style-type: none"> Временно преустановете Rozlytrek до отзвучаване на нежеланата реакция или до подобряване или възстановяване до Степен 1 или до изходно ниво Подновете лечението със същата или намалена доза, ако възстановяването настъпи до 4 седмици Обмислете трайно преустановяване на лечението, ако нежеланата реакция не бъде овладяна до 4 седмици Трайно преустановете при повтарящи се събития Степен 4
*Тежест, определена според Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния институт по рак, версия 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)		

Мощни или умерени инхибитори на СYP3A

Съпътстващата употреба на мощни или умерени инхибитори на СYP3A при възрастни и педиатрични пациенти на и над 12 години трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

При възрастни, ако едновременното приложение не може да се избегне, употребата на мощни или умерени инхибитори на СYP3A с Rozlytrek трябва да се ограничи до 14 дни и дозата Rozlytrek да се намали както следва:

- 100 mg веднъж дневно при употреба с мощни инхибитори на СYP3A (вж. точка 4.5)
- 200 mg веднъж дневно при употреба с умерени инхибитори на СYP3A.

След преустановяване на съпътстващото приложение на мощни или умерени инхибитори на СYP3A, приемът на дозата Rozlytrek, приемана преди започване на мощния или умерен

инхибитор на СУРЗА, може да се поднови. При инхибитори на СУРЗА4 с дълъг полуживот може да се наложи период на очистване (вж. точка 4.5).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Ентректиниб не е проучван при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Ентректиниб не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ентректиниб при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Rozlytrek е за перорално приложение. Твърдите капсули трябва да се гълтат цели и не трябва да се отварят или разтварят, тъй като съдържимото им е много горчиво. Rozlytrek може да бъде приеман със или без храна (вж. точка 5.2), но не трябва да се приема с грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасност при различни видове тумори

Ползата от Rozlytrek е установена в проучвания с едно рамо, обхващащи сравнително малък брой пациенти, чиито тумори притежават фузии в ген на *NTRK*. Благоприятните ефекти на Rozlytrek са демонстрирани въз основа на общата степен на отговор и продължителността на отговора при ограничен брой видове тумори. Ефектът може да бъде количествено различен в зависимост от вида на тумора, както и на съпътстващите геномни изменения (вж. точка 5.1). Поради това, Rozlytrek може да бъде използван само ако няма задоволителни възможности за лечение (напр. когато не е установена клинична полза или когато такива възможности за лечение са изчерпани).

Когнитивни нарушения

Когнитивни нарушения, включително объркване, промени в психичния статус, нарушение на паметта и халюцинации, се съобщават в клинични изпитвания с Rozlytrek (вж. точка 4.8). Пациентите над 65-годишна възраст са получавали такива събития по-често, отколкото по-младите пациенти. Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на когнитивни промени.

Въз основа на тежестта на когнитивните нарушения, лечението с Rozlytrek трябва да се промени, както е описано в Таблица 4 в точка 4.2.

Пациентите трябва да бъдат уведомени за възможни когнитивни промени при лечение с Rozlytrek. Ако получат симптоми на когнитивни нарушения, пациентите трябва да бъдат инструктирани да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите (вж. точка 4.7).

Фрактури

Фрактури се съобщават при 21,9% (7/32) от педиатричните пациенти, лекувани с Rozlytrek в клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Костни фрактури се съобщават при пациенти под 12-годишна възраст и са локализирани в долните крайници (предимно в бедрото, фемура и тибията). Костните фрактури при педиатрични пациенти като цяло настъпват при минимална или никаква травма. Трина пациенти имат повече от един случай на фрактура и при трима пациенти лечението с Rozlytrek е прекъснато поради фрактура. Всички пациенти продължават лечението с Rozlytrek и всички случаи, с изключение на един, се възстановяват.

Пациенти с признаци и симптоми на фрактури (напр. болка, необичайна походка, промени в мобилитета, деформация) трябва да бъдат своевременно оценявани.

Хиперурикемия

Хиперурикемия е наблюдавана при пациенти, лекувани с ентректиниб. Серумните нива на пикочна киселина трябва да бъдат определени преди започване на Rozlytrek и периодически по време на лечението. Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на хиперурикемия. При признаци и симптоми на хиперурикемия трябва да бъде започнато лечение с антихиперурикемични лекарствени продукти, според клиничната необходимост, и Rozlytrek да бъде временно преустановен. Дозата Rozlytrek трябва да бъде коригирана, както е показано в Таблица 4 в точка 4.2.

Застойна сърдечна недостатъчност

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) се съобщава в клинични изпитвания с Rozlytrek (вж. точка 4.8). Тези реакции са наблюдавани при пациенти със или без анамнеза за сърдечно заболяване и отзвучават след лечение с диуретици и/или намаляване на дозата/прекъсване на приема на Rozlytrek.

При пациенти със симптоми или известни рискови фактори за ЗСН, левокамерната фракция на изтласкване (left ventricular ejection fraction, LVEF) трябва да бъде оценена преди започване на лечение с Rozlytrek. Пациентите, получаващи Rozlytrek, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и тези с клинични признаци и симптоми на ЗСН, включително задух или отоци, трябва да бъдат оценявани и лекувани според клиничната необходимост.

Лечението с Rozlytrek трябва да се измени въз основа на тежестта на ЗСН, както е описано в Таблица 4 в точка 4.2.

Удължаване на QTc интервала

Удължаване на QTc интервала е наблюдавано при пациенти, лекувани с Rozlytrek в клиничните изпитвания (вж. точка 4.8).

Употребата на Rozlytrek трябва да се избягва при пациенти с QTc интервал на изходно ниво по-дълъг от 450 ms, при пациенти със синдром на вроден удължен QTc интервал и при пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала.

Приемът на Rozlytrek трябва да се избягва при пациенти с електролитни нарушения или значимо сърдечно заболяване, включително скорошен миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна стенокардия и брадиаритмии. Ако според преценката на лекуващия лекар, потенциалните ползи от Rozlytrek при пациент, с което и да е от тези състояния, надвишават потенциалните рискове, трябва да се извърши допълнително проследяване и да се обмисли консултация със специалист.

Препоръчва се оценка на ЕКГ и електролити на изходно ниво и след 1 месец на лечение с Rozlytrek. Препоръчва се още периодически проследяване на ЕКГ и електролитите по време на лечение с Rozlytrek, според клиничната необходимост.

Лечението с Rozlytrek трябва да се измени въз основа на тежестта на удължаване на QTc, както е описано в Таблица 4 в точка 4.2.

Жени с детероден потенциал

Rozlytrek може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага при бременна жена. Жени с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи за контрацепция по време на лечението и до 5 седмици след последната доза Rozlytrek.

Пациентите от мъжки пол, с партньорки с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи за контрацепция по време на лечението и 3 месеца след последната доза (вж. точки 4.6 и 5.3).

Лекарствени взаимодействия

Едновременното приложение на Rozlytrek с мощен или умерен инхибитор на СYP3A увеличава плазмената концентрация на ентректиниб (вж. точка 4.5), което може да повиши честотата или тежестта на нежеланите реакции. При възрастни и педиатрични пациенти на и над 12 години трябва да се избягва едновременна употреба на Rozlytrek с мощен или умерен инхибитор на СYP3A. При възрастни пациенти, ако тя не може да бъде избегната, дозата на Rozlytrek трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2).

По време на лечение с Rozlytrek трябва да се избягва консумацията на грейпфрут и продукти от грейпфрут.

Едновременното приложение на Rozlytrek с мощен или умерен СYP3A индуктор или индуктор на Р-гр намалява плазмената концентрация на ентректиниб (вж. точка 4.5), което може да понижи ефикасността на Rozlytrek, и трябва да се избягва.

Непоносимост към лактоза

Rozlytrek съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Сънсет жълто FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg твърди капсули съдържа сънсет жълто FCF (E110), който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на ентректиниб върху други лекарствени продукти

Ефект на ентректиниб върху субстрати на СYP

Ентректиниб е слаб инхибитор на СYP3A4. Едновременното приложение при пациенти на 600 mg ентректиниб веднъж дневно с перорален мидазолам (чувствителен СYP3A субстрат)

увеличава AUC на мидазолам с 50%, но намалява C_{max} на мидазолам с 21%. Препоръчва се внимание, когато ентректиниб се прилага заедно с чувствителни субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. цизаприд, циклоспорин, ерготамин, фентанил, пимозид, хинидин, такролимус, алфентанил и сиролимус), поради повишения риск от нежелани лекарствени реакции.

Ефект на ентректиниб върху субстрати на P-gp

Данни *in vitro* показват, че ентректиниб има потенциал да инхибира P-гликопротеина (P-gp).

Едновременното приложение на единична доза 600 mg ентректиниб с дигоксин (чувствителен P-gp субстрат) увеличава C_{max} на дигоксин с 28% и AUC с 18%. Бъбречният клирънс на дигоксин е подобен при лечение с дигоксин самостоятелно и при едновременно приложение на дигоксин с ентректиниб, което показва минимален ефект на ентректиниб върху бъбречния клирънс на дигоксин.

Ефектът на ентректиниб върху абсорбцията на дигоксин не се смята за клинично значим, но не е известно дали ентректиниб няма по-голям ефект върху по-чувствителни субстрати на P-gp при перорално приложение, като дабигатран етексилат.

Ефект на ентректиниб върху субстрати на BCRP

В *in vitro* проучвания е наблюдавано инхибиране на BCRP.

Клиничното значение на това инхибиране не е известно, но се препоръчва внимание, когато чувствителни субстрати на BCRP (напр. метотрексат, митоксантрон, топотекан, лапатиниб) за перорално приложение се прилагат заедно с ентректиниб, поради риска от повишена абсорбция.

Ефект на ентректиниб върху субстрати на други транспортери

Данни *in vitro* показват, че ентректиниб има слаб потенциал за инхибиране на транспортния полипептид на органични аниони (organic anion-transporting polypeptide, OATP)1B1.

Клиничното значение на това инхибиране не е известно, но се препоръчва внимание, когато чувствителни субстрати на OATP1B1 (напр. аторвастатин, правастатин, розувастатин, репаглинид, бозентан) за перорално приложение се прилагат заедно с ентректиниб, поради риска от повишена абсорбция.

Ефект на ентректиниб върху субстрати на PXR-регулирани ензими

In vitro проучвания показват, че ентректиниб може да индуцира прегнан X рецептор-(PXR) регулираните ензими (напр. от семейството на CYP2C и UGT). Едновременното приложение на ентректиниб със субстрати на CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19 (напр. репаглинид, варфарин, толбутамид или омепразол) може да понижи тяхната експозиция.

Перорални контрацептиви

Към момента не е установено дали ентректиниб може да понижи ефективността на системно действащи хормонални контрацептиви. Поради това, на жените, които използват системно действащи хормонални контрацептиви, се препоръчва също и използването на бариерен метод (вж. точка 4.6).

Ефекти на други лекарства върху ентректиниб

Според данни *in vitro*, CYP3A4 е преобладаващият ензим, медиращ метаболизма на ентректиниб и образуването на основния му активен метаболит M5.

Ефект на индуктори на CYP3A или P-gp върху ентректиниб

Едновременното приложение на многократно перорални дози рифампин, мощен индуктор на CYP3A, с единична перорална доза ентректиниб намалява AUC_{inf} на ентректиниб със 77% и C_{max} с 56%.

Едновременното приложение на Rozlytrek с индуктори на CYP3A/P-гр (включително, но не само карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин, жълт кантарион – *Hypericum perforatum*, апалутамид, ритонавир) трябва да се избягва.

Ефект на инхибитори на CYP3A и P-гр върху ентректиниб

Едновременното приложение на итраконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, с единична перорална доза ентректиниб повишава AUC_{inf} с 600% и C_{max} със 173%.

Едновременното приложение на мощни и умерени инхибитори на CYP3A (включително, но не само ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол, грейпфрут или севилски портокали) трябва да се избягва. Ако не може да се избегне съвместна употреба с мощни или умерени инхибитори на CYP3A4, необходимо е коригиране на дозата на ентректиниб (вж. точка 4.2).

Въпреки че не се очаква отчетлив ефект на лекарствени продукти, инхибиращи P-гр, върху фармакокинетиката на ентректиниб, се препоръчва внимание, когато мощни или умерени инхибитори на P-гр (напр. верапамил, нифедипин, фелодипин, флувоксамин, пароксетин) се прилагат едновременно с ентректиниб, поради риск от повишена експозиция на ентректиниб (вж. точка 5.2).

Ефект на лекарствени продукти, които повишават стомашното рН върху ентректиниб

Едновременното приложение на инхибитора на протонната помпа (ИПП) лансопразол с единична доза 600 mg ентректиниб, намалява AUC на ентректиниб с 25% и C_{max} с 23%.

Не е необходимо коригиране на дозата, когато Rozlytrek се прилага едновременно с ИПП или други лекарства, които повишават стомашното рН (напр. H_2 -рецепторни антагонисти или антиациди).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция при мъже и жени

Пациентките с детероден потенциал трябва да направят тест за бременност под наблюдението на лекар, преди да започнат терапия с Rozlytrek.

Пациентките с детероден потенциал трябва да използват високоефективни контрацептивни методи по време на лечение и в продължение на най-малко 5 седмици след последната доза Rozlytrek. Към момента не е установено дали ентректиниб може да понижи ефективността на системно действащи хормонални контрацептиви (вж. точка 4.5). Поради това, на жените, които използват системно действащи хормонални контрацептиви, се препоръчва използването също и на бариерен метод.

Пациентите от мъжки пол с партньорки, с детероден потенциал, трябва да използват високоефективни контрацептивни методи по време на лечение и в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза Rozlytrek (вж. точка 5.3).

Бременност

Липсват данни от употребата на ентректиниб при бременни жени. Въз основа на проучвания при животни и механизма му на действие, ентректиниб може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага при бременна жена (вж. точки 4.4 и 5.3).

Rozlytrek не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Пациентките, приемащи Rozlytrek, трябва да са информирани за потенциалното увреждане на фетуса. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекаря, ако настъпи бременност.

Кърмене

Не е известно дали ентректиниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата на естествено хранене. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Rozlytrek.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания на фертилитета при животни за оценка на ефекта на ентректиниб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rozlytrek повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите, ако получат когнитивни нежелани реакции, синкоп, замъглено зрение или замайване по време на лечение с Rozlytrek (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции ($\geq 20\%$) са умора, констипация, дисгеузия, оток, замайване, диария, гадене, дизестезия, диспнея, анемия, повишено телло, повишен креатинин в кръвта, болка, когнитивни нарушения, повръщане, кашлица и пирексия. Най-честите сериозни нежелани реакции ($\geq 2\%$) са белодробна инфекция (5,2%), диспнея (4,6%), когнитивни нарушения (3,8%) и плеврален излив (2,4%).

Трайно преустановяване на приема поради нежелана реакция е настъпило при 4,4% от пациентите.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблицы 5 и 6 са обобщени нежеланите лекарствени реакции (НЛР), възникнали при възрастни и педиатрични пациенти, лекувани с Rozlytrek в три клинични изпитвания при възрастни (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) и едно клинично изпитване при педиатрични пациенти (STARTRK-NG). Медианата на продължителността на експозиция е 5,5 месеца.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органен клас по MedDRA. Използвани са следните категории по честота: много чести $\geq 1/10$, чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$). Във всеки системо-органен клас нежеланите реакции са представени по ред на намаляваща честота.

Таблица 5: Нежелани лекарствени реакции, възникнали при възрастни и педиатрични пациенти, лекувани с Rozlytrek в клинични изпитвания (N=504)

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Всички степени (%)	Категория по честота (всички степени)	Степен ≥ 3 (%)
Инфекции и инфестации	Белодробна инфекция ¹	13,1	Много чести	6,0*
	Инфекция на пикочните пътища	12,7	Много чести	2,6
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	28,2	Много чести	9,7
	Неутропения ²	11,3	Много чести	4,4
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишено тегло	26,4	Много чести	7,3
	Намален апетит	11,9	Много чести	0,2
	Хиперурикемия	9,1	Чести	1,8
	Дехидратация	7,9	Чести	1,0
	Синдром на туморен разпад	0,2	Нечести	0,2*
Нарушения на нервната система	Дисгеузия	42,3	Много чести	0,4
	Замайване ³	39,7	Много чести	1,2
	Дизестезия ⁴	29,0	Много чести	0,2
	Когнитивни нарушения ⁵	24,2	Много чести	4,4
	Главоболие	17,5	Много чести	1,0
	Периферна сензорна невропатия ⁶	15,7	Много чести	1,0
	Атаксия ⁷	15,7	Много чести	0,8
	Нарушения на съня ⁸	13,5	Много чести	0,4
	Промени в настроението ⁹	9,1	Чести	0,6
	Синкоп	4,6	Чести	3,0
Нарушения на очите	Замъглено зрение ¹⁰	11,9	Много чести	0,4
Сърдечни нарушения	Застойна сърдечна недостатъчност ¹¹	3,0	Чести	2,2
	Удължен QTc на електрокардиограма	2,0	Чести	0,6
Съдови нарушения	Хипотония ¹²	16,5	Много чести	2,4
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	27,0	Много чести	5,8*
	Кашлица	21,4	Много чести	0,6
	Плеврален излив	6,9	Чести	2,8
Стомашно-чревни нарушения	Констипация	42,9	Много чести	0,4
	Диария	33,5	Много чести	2,6
	Гадене	32,1	Много чести	0,8
	Повръщане	23,2	Много чести	1,2
	Коремна болка	11,1	Много чести	0,6
	Дисфагия	10,1	Много чести	0,4
Хепатобилиарни нарушения	Повишена AST	17,5	Много чести	3,6
	Повишена ALT	16,1	Много чести	3,4
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ¹³	11,5	Много чести	1,4
	Реакция на фоточувствителност	2,8	Чести	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	19,6	Много чести	0,6
	Артралгия	19,0	Много чести	0,6
	Мускулна слабост	12,3	Много чести	1,2
	Фрактури ¹⁴	6,2	Чести	2,4
Нарушения на бъбреците и	Повишен креатинин в кръвта	25,4	Много чести	0,6

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Всички степени (%)	Категория по честота (всички степени)	Степен ≥ 3 (%)
пикочните пътища	Ретенция на урина ¹⁵	10,9	Много чести	0,6
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ¹⁶	45,0	Много чести	5,0
	Оток ¹⁷	37,3	Много чести	1,4
	Болка ¹⁸	24,4	Много чести	1,6
	Пирексия	20,0	Много чести	0,8

* Степени 3 до 5, включващи нежелани реакции с летален изход (включително 2 реакции на пневмония, 2 реакции на диснея и 1 реакция на синдром на туморен разпад).

¹ Белодробна инфекция (бронхит, инфекция на долните дихателни пътища, белодробна инфекция, пневмония, инфекция на дихателните пътища, инфекция на горните дихателни пътища)

² Неутропения (неутропения, намален брой неутрофили)

³ Замайване (замайване, вертиго, постурално замайване)

⁴ Дизестезия (парестезия, хиперестезия, хипоестезия, дизестезия)

⁵ Когнитивни нарушения (когнитивно нарушение, състояние на объркване, нарушено внимание, нарушение на паметта, амнезия, промени в психичния статус, халюцинация, делир, зрителна халюцинация и психическо разстройство)

⁶ Периферна сензорна невропатия (невралгия, периферна невропатия, периферна моторна невропатия, периферна сензорна невропатия)

⁷ Атаксия (атаксия, нарушение на равновесието, нарушения на походката)

⁸ Нарушения на съня (хиперсомния, инсомния, нарушение на съня, сънливост)

⁹ Промени в настроението (тревожност, емоционална лабилност, афективно разстройство, агитация, депресивно настроение, еуфорично настроение, промени в настроението, внезапни промени в настроението, раздразнителност, депресия, персистиращо депресивно разстройство, психомоторна ретардация)

¹⁰ Замъглено зрение (диплопия, замъглено зрение, зрително увреждане)

¹¹ Застойна сърдечна недостатъчност (остра деснокамерна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, хронична деснокамерна недостатъчност, намалена фракция на изтласкване, белодробен оток)

¹² Хипотония (хипотония, ортостатична хипотония)

¹³ Обрив (обрив, макулопапулозен обрив, сърбящ обрив, еритематозен обрив, папулозен обрив)

¹⁴ Фрактури (фрактура на глезена, фрактура на шийката на фемура, фрактура на фемура, фрактура на фибулата, фрактура на стъпалото, фрактура, фрактура на хумеруса, фрактура на челюстта, фрактура на долните крайници, патологична фрактура, фрактура на ребрата, компресионна фрактура на гръбначния стълб, фрактура на гръбначния стълб, стрес фрактура, фрактура на тибията, фрактура на китката)

¹⁵ Ретенция на урина (ретенция на урина, инконтиненция на урина, уринарна колебливост, нарушение на микцията, микционна спешност)

¹⁶ Умора (умора, астения)

¹⁷ Оток (оток на лицето, задръжка на течности, генерализиран оток, локализиран оток, оток, периферен оток, периферно подуване)

¹⁸ Болка (болка в гърба, болка в шията, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, мускулно-скелетна болка, болка в крайниците)

Таблица 6: Нежелани лекарствени реакции, възникващи при педиатрични пациенти, лекувани с Rozlytrek в клинични изпитвания

Системо-органен клас	Честота	Юноши ¹ (N=7)	Всички педиатрични пациенти (N=32)
Инфекции и инфестации	Много чести		Инфекция на уринарния тракт (18,8%) Белодробна инфекция (12,5%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия (57,1%) Неутропения (42,9%)	Анемия (59,4%) Неутропения (43,8%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишено тегло (57,1%) Намален апетит (14,3%)	Повишено тегло (50%) Намален апетит (31,3%) Дехидратация (25%)
Нарушения на нервната система	Много чести	Дисгеузия (42,9%) Дизестезия (28,6%) Промени в настроението (28,6%) Когнитивни нарушения (14,3%) Главоболие (14,3%) Синкоп (14,3%) Периферна сензорна невропатия (14,3%) Нарушения на съня (14,3%)	Главоболие (31,3%) Дисгеузия (21,9%) Промени в настроението (28,1%) Атаксия (15,6%) Нарушения на съня (13,3%) Замайване (12,5%) Периферна сензорна невропатия (12,5%)
Нарушения на очите	Много чести	Замъглено зрение (14,3%)	
Съдови нарушения	Много чести	Хипотония (14,3%)	Хипотония (18,8%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Диспнея (28,6%) Кашлица (28,6%)	Кашлица (50%) Диспнея (18,8%) Плеврален излив (12,5%)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене (71,4%) Коремна болка (28,6%) Констипация (28,6%)	Гадене (46,9%) Констипация (43,8%) Диария (37,5%) Повръщане (34,4%) Коремна болка (28,1%)
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишена AST (57,1%) Повишена ALT (42,9%)	Повишена AST (50%) Повишена ALT (50%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести		Обрив (25%)
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия (14,3%) Миалгия (14,3%)	Фрактури (21,9%)
	Много чести	Мускулна слабост (28,6%)	Мускулна слабост (18,8%)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Повишен креатинин в кръвта (57,1%)	Повишен креатинин в кръвта (43,8%) Ретенция на урина (21,9%)

Системо-органен клас	Честота	Юноши ¹ (N=7)	Всички педиатрични пациенти (N=32)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия (57,1%) Болка (57,1%) Умора (42,9%)	Пирексия (56,3%) Болка (46,9%) Умора (43,8%) Оток (18,8%)
% се отнася до всички степени			
¹ Юноши (12 до < 18-годишна възраст): Съобщени реакции Степен ≥3 са неутропения и главоболие			

Описание на избрани нежелани реакции

Когнитивни нарушения

В клиничните изпитвания се съобщават различни когнитивни симптоми (вж. точка 4.4). Те включват събития, съобщени като когнитивни нарушения (6,3%), състояние на объркване (7,3%), нарушение на вниманието (3,8%), нарушение на паметта (4,2%), амнезия (2,8%), промени в психичния статус (1,2%), халюцинация (1,0%), делир (0,8%), зрителна халюцинация (0,4%) и психическо разстройство (0,2%). Когнитивни нарушения Степен 3 се съобщават при 4,4% от пациентите. Възрастните пациенти със заболявания на ЦНС на изходно ниво имат по-висока честота на тези нежелани реакции (29,7%), в сравнение с тези без заболявания на ЦНС (23,1%). Медианата на времето до поява на когнитивни нарушения е 0,92 месеца.

Фрактури

Фрактури са наблюдавани при 5,3% (25/475) от възрастните пациенти и 21,8% (7/32) от педиатричните пациенти. Като цяло е налице недостатъчна оценка за инвазия на тумора на мястото на фрактурата, но при някои възрастни пациенти рентгенографски са установени отклонения, вероятно показателни за инвазия на тумора. При 2 педиатрични пациенти възникват билатерални фрактури на шийката на фемура. При педиатрични и при възрастни пациенти повечето фрактури са бедрени или други фрактури на долните крайници (напр. на тялото на фемура или на тялото на тибията). Нито един пациент не преустановява приема на Rozlytrek поради фрактури.

При възрастни пациенти някои фрактури възникват при падане или друг тип травма на засегнатата област. Медианата на времето до възникване на фрактура е 3,4 месеца (границы: 0,26 месеца до 18,5 месеца) при възрастни. Приложението на Rozlytrek е прекъснато при 36,0% от възрастните, които са получили фрактури.

При педиатрични пациенти всички фрактури възникват при пациенти при минимална или никаква травма. Общо 11 нежелани реакции фрактури се съобщават при 7-те педиатрични пациенти. Медианата на времето до възникване на фрактура е 4,3 месеца (границы: 2,46 месеца до 7,39 месеца) при педиатрични пациенти. Приложението на Rozlytrek е прекъснато при 42,9% (3/7) от педиатричните пациенти, които са получили фрактури. Три от фрактурите са Степен 2 и четири от фрактурите са Степен 3. Три от фрактурите Степен 3 са сериозни. Няма съобщения за инвазия на тумора на мястото на фрактурата. Всички събития на фрактура, с изключение на едно, се възстановяват.

Атаксия

Атаксия (включително събития на атаксия, нарушение на равновесието и нарушения на походката) се съобщава при 15,7% от пациентите. Медианата на времето до поява на атаксия е 0,4 месеца (границы: 0,03 месеца до 28,19 месеца), а медианата на продължителността е 0,7 месеца (границы: 0,03 месеца до 11,99 месеца). По-голямата част от пациентите (67,1%) се възстановяват от атаксия. Нежелани реакции, свързани с атаксия, са наблюдавани по-често при пациенти в старческа възраст (23,8%), в сравнение с пациенти под 65-годишна възраст (12,8%).

Синкоп

Синкоп се съобщава при 4,6% от пациентите. При някои пациенти синкоп се съобщава едновременно с хипотония, дехидратация или удължаване на QTc, а при други пациенти не се съобщават други съпътстващи свързани състояния.

Удължаване на QTc интервала

При 504 пациенти, получавали ентректиниб в клиничните изпитвания, 17 пациенти (4,0%) с най-малко една оценка на ЕКГ след изходното ниво получават удължаване на QTcF интервала с > 60 ms след започване на ентректиниб, а 12 пациенти (2,8%) имат QTcF интервал ≥ 500 ms (вж. точка 4.4).

Периферна сензорна невропатия

Периферна сензорна невропатия се съобщава при 15,7% от пациентите. Медианата на времето до поява е 0,49 месеца (граница: 0,03 месеца до 20,93 месеца), а медианата на продължителност е 0,8 месеца (граница 0,07 месеца до 6,01 месеца). По-голямата част от пациентите (55,7%) се възстановяват от периферна невропатия.

Нарушения на очите

Нарушения на очите, съобщавани в клиничните изпитвания, включват замъглено зрение (8,5%), диплопия (2,6%) и нарушено зрение (1,6%). Медианата на времето до поява на нарушения на очите е 1,9 месеца (граница: 0,03 месеца до 21,59 месеца). Медианата на продължителност на нарушения на очите е 1 месец (граница: 0,03 месеца до 14,49 месеца). По-голямата част от пациентите (61,7%) се възстановяват от нежеланите реакции на нарушения на очите.

Педиатрична популация

Общият профил на безопасност на Rozlytrek в педиатричната популация е подобен на профила на безопасност при възрастни.

Безопасността на Rozlytrek при педиатрични пациенти е установена чрез екстраполация на данни от три открити клинични изпитвания с едно рамо при възрастни пациенти със солидни тумори с *NTRK* генна фузия (ALKA, STARTRK-1 и STARTRK-2) и данни от 32 педиатрични пациенти (30 пациенти, включени в STARTRK-NG и 2 пациенти в STARTRK-2). От тях 2 пациенти са на възраст под 2 години, 23 пациенти са между 2- и 11-годишни, 7 пациенти са на възраст между 12 и 17 години.

Нежеланите реакции и лабораторните отклонения с тежест Степен 3 или 4, настъпващи най-често (с най-малко 5% по-висока честота) при педиатрични пациенти, в сравнение с възрастни пациенти, са неутропения (28,1% спрямо 3,4%), намалено тегло (21,9% спрямо 6,9%), главоболие (6,3% спрямо 0,6%) и костни фрактури (12,5% спрямо 1,9%).

Има ограничени данни за безопасност при юноши; въпреки това, профилът на безопасност при юноши е сравним с цялостния профил на безопасност на Rozlytrek. Нежелани реакции Степен ≥ 3 , съобщавани при юноши, са неутропения и главоболие.

Старческа възраст

От 504 пациенти, получавали ентректиниб в клиничните изпитвания, 130 (25,8%) пациенти са на възраст на и над 65 години, а 34 пациенти (6,7%) са на възраст на и над 75 години. Общият профил на безопасност на ентректиниб при пациенти в старческа възраст е подобен с този, наблюдаван при пациенти под 65-годишна възраст. Нежелани реакции с по-голяма честота в старческа възраст, в сравнение с пациенти под 65-годишна възраст, са замаяване (48,5% спрямо 36,6%), повишен креатинин в кръвта (31,5% спрямо 23,3%), хипотония (21,5% спрямо 14,7%) и атаксия (23,8% спрямо 12,8%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Пациентите, при които възникне предозиране, трябва да бъдат наблюдавани внимателно и да се приложат поддържащи грижи. Няма известни антидоти на Rozlytrek.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01XE56

Механизъм на действие

Ентректиниб е инхибитор на тропомиозин рецепторните тирозин кинази TRKA, TRKB и TRKC (кодирани от гените на невротрофната рецепторна тирозин киназа [*NTRK*], съответно *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*), на протоонкогенната тирозин-протеин киназа ROS (*ROS1*) и на анапластичен лимфом киназа (ALK) с IC₅₀ стойности от 0,1 до 2 nM. Основният активен метаболит на ентректиниб, M5, показва сходна *in vitro* сила на действие и активност срещу TRK, ROS1 и ALK.

Фузионните протеини, включващи домените на TRK, ROS1 или ALK киназата, определят туморогенния потенциал чрез хиперактивация на низходящите сигнални пътища, водеща до неограничена клетъчна пролиферация. Ентректиниб показва инхибиране *in vitro* и *in vivo* на ракови клетъчни линии, получени от множество туморни видове, включително подкожни и вътречерепни тумори, с *NTRK*, *ROS1* и *ALK* фузионни гени.

Предшестващо лечение с други лекарства, които инхибират същите кинази, може да предизвика резистентност към ентректиниб. Резистентни мутации в домена на TRK киназа, установени след преустановяване приема на ентректиниб, включват *NTRK1* (G595R, G667C) и *NTRK3* (G623R, G623E и G623K). Резистентни мутации в домена на ROS1 киназа, установени след преустановяване приема на ентректиниб, включват G2032R, F2004C и F2004I.

Молекулярните причини за първична резистентност към ентректиниб не са установени. Ето защо не е известно дали присъствието на съпътстващ онкогенен фактор, освен фузия в *NTRK* ген, повлиява ефикасността на инхибиране на TRK.

Клинична ефикасност и безопасност

Солидни тумори, положителни за фузия в *NTRK* ген

Ефикасност при възрастни пациенти

Ефикасността на Rozlytrek е оценена в сборна подгрупа от възрастни пациенти с неоперабилни или метастазирани солидни тумори с фузия в *NTRK* гена, включени в едно от три многоцентрови открити клинични проучвания с едно рамо (ALKA, STARTRK-1 и STARTRK-2). За да бъдат включени в сборната подгрупа, пациентите трябва да имат потвърдени положителни за фузия в *NTRK* гена солидни тумори, измеримо заболяване според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours,

RECIST) версия 1.1, най-малко 6 месеца на проследяване след първата доза Rozlytrek и да не са лекувани преди това с инхибитор на TRK (пациенти с известни съпътстващи мутации са изключвани). Пациентите с първични тумори в ЦНС са оценявани отделно чрез Критериите за оценка на отговора в невроонкологията (Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO). Пациентите получават перорално Rozlytrek 600 mg веднъж дневно до неприемлива токсичност или до прогресия на заболяването.

Първичните крайни точки за ефикасност са честота на обективен отговор (ORR) и продължителност на отговора (DOR), оценени чрез заслепена независима централна оценка на резултатите (Blinded Independent Central Review, BICR) в съответствие с RECIST версия 1.1. Ефикасността е оценена при 74 възрастни пациенти със солидни тумори с *NTRK* генна фузия, включени в тези изпитвания. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са: 47,3% мъже, медиана на възрастта 57 години (граница: 21 години до 83 години), 35% и 14,9% са съответно по-възрастни от 65 години и 75 години, 70% от бялата европейска раса, 17,6% азиатци, 5,5% испано или латино, и 59,7% никога не са пушили. Функционалният статус по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) на изходно ниво е 0 (40,5%), 1 (45,9%) или 2 (13,5%). Повечето пациенти (97,3%) имат метастатично заболяване (най-честите места са белите дробове (60,8%), лимфните възли (52,7%) и мозъка (25,7%)), 2,7% от пациентите имат локално авансирало заболяване. 86,5% от пациентите са получавали предшестваща терапия на рака, включително операция (82,4%), лъчелечение (63,5%), химиотерапия (81,1%), а 27% от пациентите не са получавали предшестваща системна терапия за метастазирало заболяване. Най-честите видове рак са сарком (21,6%), рак на белия дроб (17,6%), тумор на слюнчените жлези (17,6%), рак на щитовидната жлеза (9,5%), колоректален рак (9,5%) и рак на гърдата (8,1%). При по-голямата част от пациентите (97,3%), *NTRK* генната фузия е открита чрез секвениране от следващо поколение (Next-generation sequencing, NGS), а при 2,7% е открита чрез друг тест на основата на аминокиселини. Общата медиана на продължителност на проследяване от приема на първата доза е 14,2 месеца.

Резултатите за ефикасност при пациентите със солидни тумори, положителни за фузия в *NTRK* гена, са обобщени в Таблица 7.

Таблица 7: Обща ефикасност според BICR при възрастни със солидни тумори, положителни за фузия в *NTRK* гена

Крайна точка за ефикасност	Rozlytrek N=74
Първични крайни точки (оценени от BICR; RECIST 1.1)	
Честота на обективен отговор	
Брой отговори	47/74
ORR% (95% CI)	63,5% (51,5, 74,4)
Пълен отговор, n (%)	5 (6,8%)
Частичен отговор, n (%)	42 (56,8%)
Продължителност на отговора*	
Брой (%) пациенти със събития	21/47 (44,7%)
Медиана, месеци (95% CI)	12,9 (9,3, NE)
6-месечен продължителен отговор % (95% CI)	71% (58, 85)
9-месечен продължителен отговор % (95% CI)	65% (51, 80)
12-месечен продължителен отговор % (95% CI)	55% (39, 72)
NE=не може да се оцени.	
Доверителни интервали (CI), изчислени при използване на метода на Clopper-Pearson.	
*Медиана и персентили въз основа на изчисления по Kaplan-Meier.	

В Таблица 8 по-долу са представени резултатите за честота на обективен отговор и продължителност на отговора по вида на тумора при възрастни пациенти със солидни тумори, положителни за фузия в ген на *NTRK*.

Таблица 8: Ефикасност по вид на тумора при възрастни със солидни тумори, положителни за фузия в *NTRK* ген

Вид тумор	Пациенти (N=74)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Граници (месеци)
Сарком	16	9 (56,3)	(29,9, 80,3)	2,8, 15,1
Недребноклетъчен рак на белия дроб	13	9 (69,2)	(38,6, 90,9)	1,4*, 25,9*
Рак на слюнчените жлези (MASC)	13	12 (92,3)	(64,0, 99,8)	2,8, 22,1*
Рак на гърдата (секреторен)	4	4 (100)	(39,8, 100)	5,5, 20,2*
Рак на гърдата (несекреторен)	2	NE, PR	NA	4,2
Рак на щитовидната жлеза	7	3 (42,9)	(9,9, 81,6)	5,6, 10,9*
Колоректален рак	7	2 (28,6)	(3,7, 71)	7,9*, 15,2
Невроендокринни видове рак	4	2 (50,0)	(6,8, 93,2)	1,9*, 9,2*
Рак на панкреаса	3	2 (66,7)	(9,4, 99,2)	7,1, 12,9
Рак на яйчниците	1	Без CR/PD	NA	26,0*
Рак на ендометриума	1	PR	NA	26,0*
Холангиокарцином	1	PR	NA	9,3
Стомашно-чревен рак (друг)	1	PR	NA	5,6*
Невробластом	1	NE	NA	NA

* Цензурирани
 ORR: Честота на обективен отговор; DOR: Продължителност на отговора; MASC: мамарен аналог на секреторен карцином; NA: неприложимо поради малък брой или липса на отговори; CR: пълен отговор; PR: частичен отговор; PD: прогресиращо заболяване; NE: не може да се оцени

Поради рядкостта на карциномите, положителни за *NTRK* генна фузия, пациентите са проучвани при множество видове тумори с ограничен брой пациенти при някои видове тумори, което води до неточност в изчислението на ORR за туморен вид. ORR в общата популация може да не отразява очаквания отговор при специфичен туморен вид.

ORR при 30 пациенти с детайлно молекулярно охарактеризиране преди лечение с Rozlytrek е 56,7% [37,4, 74,5]; от тях ORR при 24 пациенти с други геномни промени, освен *NTRK* генна фузия, е 50% [29,1, 70,9], а ORR при 6 пациенти с други геномни промени с 83,3% [35,9, 99,6].

Интракраниален отговор

Оценката на BICR показва субпопулация от 16 възрастни пациенти с метастази в ЦНС на изходно ниво, включително 8 пациенти с измерими лезии в ЦНС. Интракраниален (IC) отговор, оценен от BICR според RECIST версия 1.1, е съобщен при 5 от тези 8 пациенти (1 пълен отговор и 4 частични отговора) с ORR от 62,5% (95% CI: 24,5, 91,5) и DOR от NE (5,0, NE). Четирима от тези 8 пациенти са получавали интракраниално лъчелечение на мозъка до 2 месеца преди започване на лечение с Rozlytrek.

Първичен тумор в ЦНС

В 3 клинични изпитвания, седем възрастни пациенти с първични тумори в ЦНС са лекувани с Rozlytrek с минимум 6 месеца проследяване. Един от всички седем възрастни пациенти има обективен отговор оценен чрез BICR по RANO.

Ефикасност при педиатрични пациенти

Ефикасността на Rozlytrek при педиатрични пациенти на и над 12 години е оценена чрез екстраполяция на данни от три отворени клинични изпитвания с едно рамо при възрастни с *NTRK* фузия-положителни солидни тумори (ALKA, STARTRK-1 и STARTRK-2), а

ефикасността и фармакокинетичните данни – чрез педиатричните пациенти, включени в проучване STARTRK-NG. Най-добрият общ отговор, оценен от BICR сред 5 педиатрични пациенти (всички пациенти са под 12-годишна възраст и са с повече от 6 месеца проследяване; 3 пациенти са със солидни тумори и 2 с първични тумори в ЦНС), показва 2 пълни отговора (епителиден глиобластом и инфантилен фибросарком) и 3 частични отговора (високостепенен глиом, инфантилен фибросарком и метастатичен меланом). Отговорите на 4 от петимата педиатрични пациенти продължават във времето и след датата на заключение на данните (вж. точка 4.2).

ROS1-положителен НДРБД

Ефикасността на Rozlytrek е оценена в сборна подгрупа от пациенти с ROS1-положителен метастазирал НДРБД, които са получавали перорален Rozlytrek 600 mg веднъж дневно и са включени в едно от три многоцентрови открити клинични проучвания с едно рамо (ALKA, STARTRK-1 и STARTRK-2). За да бъдат включени в сборната подгрупа, пациентите трябва да имат хистологично потвърден, повтарящ се или метастатичен, ROS1-положителен НДРБД, функционален статус по ECOG ≤ 2 , измеримо заболяване по RECIST версия 1.1, ≥ 6 -месечно проследяване и да не са получавали предшестваща терапия с ROS1 инхибитор. Всички пациенти са оценени за лезии в ЦНС на изходно ниво.

Първичните крайни точки за ефикасност са ORR и DOR, оценени от BICR в съответствие с RECIST версия 1.1. Вторичните крайни точки за ефикасност включват PFS и OS, а при пациентите с метастази в ЦНС на изходно ниво – IC-ORR и IC-DOR (оценени също от BICR при използване на RECIST версия 1.1).

Ефикасността е оценена при 161 пациенти с ROS1-положителен НДРБД. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са: 35,4% мъже, медиана на възрастта 54 години (граница: 20 години до 86 години), 24,2% и 4,3% съответно по-възрастни от 65 години и 75 години, 44,1% от бялата раса, 45,3% азиатци, 4,3% чернокожи, 2,6% испано или латино, и 62,7% никога не са пушили. Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (41%), 1 (49,1%) или 2 (9,9%). Повечето пациенти (98,1%) имат метастатично заболяване (най-честите места са лимфните възли (69,6%), белия дроб (50,3%) и мозъка (32,9%)), 1,9% от пациентите имат локално авансирало заболяване и 37,3% от пациентите не са провеждали преди това системни терапии за метастазирало заболяване. Положителният ROS1 статус е определен чрез NGS при 83% от пациентите, чрез FISH при 9% от пациентите, а при 8% от пациентите с RT-PCR. Медианата на общата продължителност на проследяване от приема на първата доза е 15,8 месеца.

Резултатите за ефикасност при пациентите с ROS1-положителен НДРБД са обобщени в Таблица 9.

Таблица 9: Обща ефикасност според BICR при пациенти с ROS1-положителен НДРБД

Крайна точка за ефикасност	Rozlytrek N=161
Първични крайни точки (оценени от BICR, RECIST 1.1)	
Честота на обективен отговор Брой отговори ORR% (95% CI) Пълен отговор, n (%) Частичен отговор, n (%)	108/161 67,1% (59,25, 74,27) 14 (8,7%) 94 (58,4%)
Продължителност на отговора * Брой (%) пациенти със събития Медиана, месеци (95% CI) 6-месечен продължителен отговор % (95% CI) 9-месечен продължителен отговор % (95% CI) 12-месечен продължителен отговор % (95% CI)	48/108 (44,4%) 1,8**, 42,3** 83% (76, 90) 75% (67, 84) 63% (53,73)
Вторични крайни точки (оценени от BICR, RECIST 1.1)	
PFS Брой (%) пациенти със събития 6-месечна PFS % (95% CI) 9-месечна PFS % (95% CI) 12-месечна PFS % (95% CI)	82/161 (50,9%) 77% (70, 84) 66% (58, 74) 55% (47, 64)
Обща преживяемост* Брой (%) пациенти със събития 6-месечна OS % (95% CI) 9-месечна OS % (95% CI) 12-месечна OS % (95% CI)	38/161 (23,6%) 91% (87, 96) 86% (81, 92) 81% (74, 87)
NE=не може да се оцени. Доверителни интервали (CI), изчислени при използване на метода на Clopper-Pearson. *Степен без събития въз основа на изчисления по Kaplan-Meier. **Цензурирана стойност.	

При пациентите с ROS1-положителен НДРБД с ≥ 12 месеца проследяване (N=94), при които може да се направи оценка, ORR е 73,4% (95% CI: 63,3, 82), медианата на DOR е 16,5 месеца (95% CI: 14,6, 28,6) и медианата на PFS е 16,8 месеца (95% CI: 12, 21,4).

Интракраниален отговор

Оценката на BICR определя подгрупа от 46 пациенти с ROS1-положителен НДРБД и метастази в ЦНС на изходно ниво, включително 24 пациенти с измерими лезии в ЦНС. Интракраниален отговор, оценен от BICR в съответствие с RECIST версия 1.1, се съобщава при 19 от тези 24 пациенти (3 пълни отговора и 16 частични отговора) с ORR от 79,2% (95% CI: 57,8, 92,9). Процентът пациенти (95% CI) с DOR ≥ 6 месеца, ≥ 9 месеца и ≥ 12 месеца е 76% (56, 97), 62% (38,86) и 55% (29,80) съответно (изчисления по Kaplan-Meier). Девет от тези 24 пациенти са получили интракраниално лъчелечение на мозъка в рамките на 2 месеца от започване на лечение с Rozlytrek.

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rozlytrek в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на локално авансирани или метастазирани солидни тумори, положителни за фузия в ген на *NTRK* (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните показатели на ентректиниб и неговия основен активен метаболит (M5) са охарактеризирани при пациенти с *NTRK*-положителни солидни тумори, с *ROS1*-положителен НДРБД и при здрави доброволци. Фармакокинетиката на ентректиниб и M5 е линейна и не зависи от дозата или времето. Стационарно състояние се достига в рамките на една седмица за ентректиниб и две седмици за M5 след ежедневно приложение на Rozlytrek.

Въз основа на *in vitro* данни, ентректиниб е слаб субстрат на P-гр. Точното влияние на P-гр *in vivo* не е известно. M5 е субстрат на P-гр. Ентректиниб не е субстрат на BCRP, но M5 е субстрат на BCRP. Ентректиниб и M5 не са субстрати на OATP1B1 или OATP1B3.

Абсорбция

След еднократно перорално приложение след нахранване на 600 mg Rozlytrek на пациенти с *NTRK* фузия-положителен и *ROS1*-положителен НДРБД, ентректиниб се абсорбира бързо, като времето за достигане на максимална плазмена концентрация (T_{max}) е след приблизително 4 до 6 часа. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, стационарно състояние се достига до 5 дни при приложение на 600 mg ентректиниб веднъж дневно.

Не е наблюдаван клинично значим ефект на храната върху бионаличността на ентректиниб.

Разпределение

Ентректиниб и неговият основен активен метаболит M5 се свързват във висока степен с човешките плазмени протеини, независимо от лекарствените концентрации. В човешка плазма ентректиниб и M5 имат подобно свързване с протеините от > 99% при клинично значима концентрация.

След единична перорална доза ентректиниб, средногеометричната стойност на обема на разпределение (V_z/F) е 600 l, което показва екстензивно разпределение на лекарството. Ентректиниб показва съотношение на концентрации мозък-плазма в стационарно състояние от 0,4 до 2,2 при множество животински видове (мишки, плъхове и кучета) при клинично значими системни експозиции.

Биотрансформация

Ентректиниб се метаболизира предимно от CYP3A4 (~76%). Незначителното участие на няколко други CYPs и UGT1A4 се изчислява на общо < 25%. Активният метаболит M5 (образуван от CYP3A4) и директният N-глюкуронид конюгат, M11 (UGT1A4), са двата основни установени метаболита в кръвообращението.

Елиминиране

Средната кумулация в стационарно състояние след еднократно дневно приложение на 600 mg ентректиниб, изчислена въз основа на популационен ФК модел, е 1,89 (\pm 0,381) и 2,01 (\pm 0,437) за M5. След приложение на единична доза [14 C]-маркиран ентректиниб, 83% от радиоактивността се екскретира във фецеса (36% от дозата под формата на непроменен ентректиниб и 22% като M5) с минимална екскреция в урината (3%).

На ентректиниб и М5 се падат приблизително 73% от радиоактивността в системното кръвообращение при C_{max} и приблизително половината от общата радиоактивност при AUC_{inf} .

Въз основа на популационния ФК анализ е изчислен привиден клирънс CL/F от 19,6 l/h и 52,4 l/h съответно за ентректиниб и М5. Елиминационният полуживот на ентректиниб и М5 се изчислява съответно на 20 часа и 40 часа.

Линейност/нелинейност

Ентректиниб има линейна фармакокинетика в дозовия диапазонот 100 mg до 600 mg.

Фармакокинетика при специални популация

Педиатрична популация

Данните, получени от популационните фармакокинетични анализи, показват, че при педиатрични пациенти на и над 12 години доза 400 mg Rozlytrek веднъж дневно за BSA в рамките на 1,11 m² до 1,50 m² и доза 600 mg Rozlytrek веднъж дневно за BSA $\geq 1,51$ m² води до подобна системна експозиция като при възрастни, лекувани с 600 mg Rozlytrek веднъж дневно.

Старческа възраст

Въз основа на фармакокинетичния анализ не са наблюдавани разлики в експозицията на ентректиниб при пациенти над 65 години и по-млади възрастни.

Бъбречно увреждане

Незначителни количества ентректиниб и активния метаболит М5 се екскретират непроменени в урината (~3% от дозата), което показва, че бъбречният клирънс играе второстепенна роля в елиминирането на ентректиниб. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, фармакокинетиката на ентректиниб не се повлиява значително от бъбречно увреждане. Влиянието на тежка степен на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на ентректиниб не е установено.

Чернодробно увреждане

Тъй като елиминирането на ентректиниб се осъществява предимно чрез метаболизъм в черния дроб, чернодробното увреждане може да повиши плазмената концентрация на ентректиниб и/или на основния му активен метаболит М5. Съществуват ограничени клинични данни при пациенти с чернодробно увреждане.

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на ентректиниб при лека степен на чернодробно увреждане. Влиянието на умерена до тежка степен на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на ентректиниб не е установено.

Ефекти на възрастта, телесното тегло, расата и пола

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на ентректиниб въз основа на възраст (4 години до 86 години), пол, раса (азиатци, чернокожи, бели) и телесно тегло (32 kg до 130 kg).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност за установяване на канцерогенния потенциал на ентректиниб.

Генотоксичност

Ентректиниб не е мутагенен *in vitro* в бактериалния тест за обратни мутации (тест на Ames), но е показал потенциал за абнормна хромозомна сегрегация (анеугенност) в култивирани лимфоцити от човешка периферна кръв. Ентректиниб не е кластогенен или анеугенен в *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове и не индуцира увреждане на ДНК в кометен анализ при плъхове.

Увреждане на фертилитета

Не са провеждани проучвания на фертилитета при животни за оценка на ефекта на ентректиниб. Не са наблюдавани ефекти на ентректиниб върху мъжките и женските репродуктивни органи в токсикологични проучвания с многократно прилагане при плъхове и кучета при приблизително съответно 2,4 пъти и 0,6 пъти над експозицията при хора според AUC при препоръчителната доза при хора.

Репродуктивна токсичност

В проучване на ембрио-феталното развитие при плъхове, майчина токсичност (намалено наддаване на тегло и намалена консумация на храна) и фетални малформации (включително дефекти със затваряне на коремната стена и малформации на прешлените и ребрата) са наблюдавани при 200 mg/kg/ден ентректиниб, което представлява приблизително 2 пъти над експозицията при хора според AUC в препоръчителната доза. Намалено фетално телесно тегло, зависимо от доза-отговор (ниска, средна и висока доза) и намалена скелетна осификация (ниска, средна и висока доза) са наблюдавани при експозиции еквивалентна на < 2 пъти експозицията при хора според AUC в препоръчителната доза.

Проучвания за токсичност при многократно прилагане

В проучвания при многократно прилагане при възрастни плъхове и кучета и ювенилни плъхове, е наблюдавана токсичност на ентректиниб за ЦНС (конвулсии, отклонения в походката, тремор) при експозиция $\geq 0,2$ пъти експозицията при хора според C_{max} при препоръчителната доза, кожна токсичност (струпеи/разязвявания) и понижени показатели на червените кръвни клетки (RBC) при експозиция $\geq 0,1$ пъти експозицията при хора според AUC при препоръчителната доза. При възрастни плъхове и кучета са наблюдавани ефекти върху черния дроб (повишена ALT и хепатоцелуларна некроза) при $\geq 0,6$ пъти експозицията при хора според AUC при препоръчителната доза. При кучета е наблюдавана също и диария при $\geq 0,1$ пъти експозицията при хора според AUC при препоръчителната доза и удължаване на QT/QTc интервала при $\geq 0,1$ пъти експозицията при хора според C_{max} при препоръчителната доза.

Проучване за токсичност при ювенилни плъхове

Животните са получавали ежедневни дози в 13-седмично токсикологично проучване при ювенилни плъхове от постнатален ден 7 до ден 97 (приблизително еквивалентно на периода новородено-възрастен при хора). Освен ефекти върху ЦНС, птоза и кожни ефекти, са наблюдавани и понижени показатели на червените кръвни клетки (RBC) и ефекти върху растежа и развитието във фазите на дозиране и възстановяване, включително намалено наддаване на тегло и забавено полово съзряване (при ≥ 4 mg/kg/ден, приблизително 0,1 пъти експозицията при хора според AUC в препоръчителната доза). Наблюдавани са и дефицит при невро-поведенческите оценки, включително набор за наблюдение на функциите (намален показател за приземяване на стъпалото, намалена сила на захващане на предните и задните крайници, проявяваща се в по-късна възраст), обучение и памет (при ≥ 8 mg/kg/ден, приблизително 0,2 пъти експозицията при хора според AUC в препоръчителната доза), и намалена дължина на фемура (при ≥ 16 mg/kg/ден, приблизително 0,3 пъти експозицията при хора според AUC в препоръчителната доза).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Винена киселина
Лактоза
Хипромелоза
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Колоидален безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Капсулна обвивка

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172 – 100 mg твърда капсула)
Сънсет жълто FCF (E110 – 200 mg твърда капсула)

Печатно мастило

Шеллак
Пропиленгликол
Индигокармин (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Rozlytrek 100 mg твърди капсули

Бутилки от HDPE със защитена от деца и от отваряне запушалка и сушител силикагел, вграден в капачката, съдържащи 30 твърди капсули

Rozlytrek 200 mg твърди капсули

Бутилки от HDPE със защитена от деца и от отваряне запушалка и сушител силикагел, вграден в капачката, съдържащи 90 твърди капсули

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 юли 2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел допълнително да охарактеризира ефикасността на ентректиниб при пациенти със заболяване в ЦНС на изходно ниво, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от рандомизирано клинично изпитване спрямо кризотиниб при нелекувани пациенти с ROS1 НДРБД. Първичната крайна точка трябва да бъде PFS в подгрупата с пациенти с метастази в ЦНС на изходно ниво. Докладът от клиничното проучване трябва да бъде подаден до:	31-ви декември 2027

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14а, ал.4 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
С цел допълнително да бъде потвърдена хистологично независимата ефикасност на ентректиниб при възрастни и педиатрични пациенти, ПРУ трябва да подаде сборен анализ за извадка с увеличен обем от NTRK фузия-положителни пациенти от продължаващите проучвания STARTRK-2, STARTRK-NG и всички други допълнителни клинични изпитвания, проведени според одобрения протокол. ПРУ трябва да подаде резултатите от междинен анализ за безопасност и ефикасност, налични според плана за интегриран статистически анализ при възрастни и педиатрични пациенти, подходящи за оценка на NTRK ефикасност, включително юноши.	31-ви март 2027
С цел допълнително да изследва въздействието на наличието/отсъствието на други молекулни изменения върху ефикасността на ентректиниб, ПРУ трябва да подаде резултатите от плазмено и/или тъканно туморно геномно профилиране, когато е възможно на изходно ниво и при прогресия, заедно с асоциираните клинични резултати според туморната хистология за пациентите от актуализирания сборен анализ.	31-ви март 2027

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rozlytrek 100 mg твърди капсули
ентректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg ентректиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1460/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rozlytrek 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rozlytrek 100 mg твърди капсули
ентректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg ентректиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

30 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rozlytrek 200 mg твърди капсули
ентректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg ентректиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и азо оцветител сънсет жълто FCF (E110). **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

90 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1460/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rozlytrek 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rozlytrek 200 mg твърди капсули
ентректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg ентректиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и азо оцветител сънсет жълто FCF (E110). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

90 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Rozlytrek 100 mg твърди капсули **Rozlytrek 200 mg твърди капсули** ентректиниб (entrectinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rozlytrek и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rozlytrek
3. Как да приемате Rozlytrek
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rozlytrek
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rozlytrek и за какво се използва

Какво представлява Rozlytrek

Rozlytrek е противораково лекарство, което съдържа активното вещество ентректиниб.

За какво се използва Rozlytrek

Rozlytrek се използва за лечение на:

- възрастни и деца, на и над 12 години, със солиден тумор (рак) в различни части на тялото, който е причинен от промяна в ген на невротрофната рецепторна тирозин киназа (*NTRK*), или
- възрастни с вид рак на белия дроб, наречен „недребноклетъчен рак на белия дроб“ (НДРБД), който е причинен от промяна в гена *ROS1*.

Солиден тумор, положителен за фузия в *NTRK* гена

Той се използва, когато:

- изследване е показало, че Вашите ракови клетки имат промяна в ген, наречен „*NTRK*“ и са се разпространили в засегнатия орган или други органи в тялото Ви, или ако операция с цел премахване на рака би довела до тежки усложнения (вижте „Как действа Rozlytrek“ по-долу),
- Вие не сте получавали лечение с лекарства, наречени инхибитори на *NTRK*, и
- други лечения не са подействали или не са подходящи за Вас.

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), положителен за ROS1

Той се използва, ако Вашият рак на белия дроб:

- е „ROS1- положителен“ – това означава, че Вашите ракови клетки имат промяна в ген, наречен „ROS1“ (вижте „Как действа Rozlytrek“ по-долу),
- разпространил се е в други части на Вашето тяло (метастазирал е), и
- Вие не сте получавали лечение с лекарства, наречени инхибитори на ROS1.

Как действа Rozlytrek

Rozlytrek действа като блокира действието на дефектните ензими, причинено от промени в гените NTRK или ROS1, които са отговорни за тяхното образуване. Дефектните ензими стимулират растежа на раковите клетки.

Rozlytrek може да забави или да спре растежа на рака. Той може също и да помогне за намаляване размерите на рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rozlytrek

Не приемайте Rozlytrek

- ако сте алергични към ентректиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Rozlytrek.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Rozlytrek, ако:

- наскоро сте получили загуба на паметта, объркване, халюцинации или промени в психичния статус.
- в миналото сте имали фрактури на костите или състояния, които могат да увеличат риска от счупване на костите, наречени „остеопороза“ или „остеопения“.
- приемате лекарства за понижаване на пикочната киселина в кръвта.
- имате сърдечна недостатъчност (неспособност на сърцето да изпомпва достатъчно кръв за снабдяване на организма с кислород) – признаците може да включват кашлица, задух и подуване в някои части на ръцете и краката.
- имате или сте имали сърдечно заболяване или проблем с проводимостта на сърцето, наречен „удължен QTc интервал“ – това се установява с „електрокардиограма“ (ЕКГ), или ниски нива на електролити в кръвта (калий, магнезий, калций или фосфор).
- имате наследствено заболяване, наречено „галактозна непоносимост“, „вроден лактазен дефицит“ или „глюкозо-галактозна малабсорбция“.

Други лекарства и Rozlytrek

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, защото Rozlytrek може да повлияе действието на други лекарства. Също така някои други лекарства могат да повлияят действието на Rozlytrek.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства при гъбични инфекции (антимикотици), като напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол
- лекарства, използвани за лечение на Придобит имунодефицитен синдром (СПИН)/инфекция с Човешки имунодефицитен вирус (ХИВ), като напр. ритонавир или саквинавир
- билков продукт за лечение на депресия – жълт кантарион
- лекарства за предотвратяване на гърчове или припадъци (antiepileптици), като напр. фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал
- лекарства при туберкулоза, като напр. рифампицин, рифабутин
- лекарства за лечение на солидни тумори и рак на кръвта – топотекан, лапатиниб, митоксантрон, апалутамид, метотрексат
- лекарство при възпаление на ставите или за автоимунно заболяване на ставите (ревматоиден артрит) – метотрексат
- лекарство при мигренозно главоболие – ерготамин
- лекарство при облекчаване на силни болки – фентанил
- лекарство при психично заболяване (психоза) или несъзнателни движения и звуци, още известни като Синдром на Турет – пимозид
- лекарство при неравномерен сърдечен ритъм – хинидин
- лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци – варфарин, дабигатран етексилат
- лекарства при стомашен рефлукс (киселини) – цизаприд, омепразол
- лекарства за понижаване на холестерола в кръвта – аторвастатин, правастатин, розувастатин
- лекарства за потискане на имунната Ви система или за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган – сиролимус, такролимус, циклоспорин
- лекарства при депресия – пароксетин, флувоксамин
- лекарства за понижаване на нивата на кръвната захар – репаглинид, толбутамид
- лекарства при високо кръвно налягане – бозентан, фелодипин, нифедипин, верапамил

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Rozlytrek.

Rozlytrek с храна и напитки

Не пийте сок от грейпфрут и не яжте грейпфрут или севилски портокали по време на лечение с Rozlytrek. Той може да повиши количеството на лекарството в кръвта Ви до опасно ниво.

Бременност, кърмене и фертилитет

Жени и контрацепция

Не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство, защото то може да увреди бебето. Ако сте в състояние да забременеете, трябва да използвате високоефективна контрацепция, докато се лекувате и в продължение на най-малко 5 седмици след спиране на лечението.

Не е известно дали Rozlytrek може да намали ефекта на лекарствата за предпазване от забременяване (таблетки или имплантируеми хормонални контрацептиви). Трябва да използвате друг надежден метод за предпазване от забременяване като бариерен метод (напр. кондом), така че да не забременявате, докато приемате Rozlytrek и в продължение на 5 седмици след спиране на лечението.

Говорете с Вашия лекар за подходящите методи на контрацепция за Вас и Вашия партньор.

Мъже и контрацепция

Вашата партньорка не трябва да забременява, докато Вие приемате това лекарство, защото то може да увреди бебето. Ако Вашата партньорка е в състояние да забременее, трябва да използвате високоэффективна контрацепция, докато се лекувате и в продължение на най-малко 3 месеца след спиране на лечението.

Говорете с Вашия лекар за подходящите методи на контрацепция за Вас и Вашата партньорка.

Бременност

- Не приемайте Rozlytrek, ако сте бременна. Това се налага, защото той може да увреди Вашето бебе.
- Ако забременеете, докато приемате лекарството или по време на 5 седмици след приема на последната Ви доза, трябва да кажете веднага на Вашия лекар.

Кърмене

Не кърмете, докато приемате това лекарство. Това се налага, защото не е известно дали Rozlytrek може да премине в кърмата и поради това да увреди Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Rozlytrek може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Rozlytrek може да Ви накара да:

- виждате размазано
- се чувствате замаяни
- припаднете (да загубите съзнание)
- усещате умора
- получите промени в психическото си състояние, да се чувствате объркани или да виждате несъществуващи неща (халюцинации)

Ако това се случи, не трябва да шофирате, да карате колело и да работите с тежки машини до отзвучаване на симптомите. Говорете с Вашия лекар или фармацевт дали е добре да шофирате и да работите с машини.

Rozlytrek съдържа:

- **лактоза** (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.
- **сънсет жълто FCF (E110) само в капсулите от 200 mg**. Това е оцветител, който може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате Rozlytrek

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество да приемате

Възрастни

- Препоръчителната доза е 3 капсули от 200 mg веднъж на ден (общо количество 600 mg).
- Ако не се чувствате добре, понякога Вашият лекар може да намали дозата Ви, да спре лечението за кратко време или да го спре напълно.

Деца

- Rozlytrek може да се използва при деца на възраст на и над 12 години.
- Вашият лекар ще определи точната доза – това ще зависи от ръста и теглото на детето.

Как да го приемате

Приемайте Rozlytrek през устата със или без храна. Гълтайте всяка капсула цяла. Не отваряйте и не разтваряйте капсулите, тъй като съдържимото им е много горчиво.

Ако повърнете след приема на Rozlytrek

Ако повърнете веднага след приема на доза Rozlytrek, вземете друга доза.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rozlytrek

Ако сте приели повече от необходимата доза Rozlytrek, говорете с лекар или отидете веднага в болница. Вземете опаковката на лекарството и тази листовка със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Rozlytrek

- Ако следващата Ви доза е след повече от 12 часа, вземете пропуснатата доза веднага след като си спомните.
- Ако остават по-малко от 12 часа до следващата Ви доза, не вземайте пропуснатата доза. След това вземете следващата доза в обичайното време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Rozlytrek

Не спирайте приема на това лекарство, без да говорите първо с Вашия лекар. Важно е да приемате Rozlytrek всеки ден, докато Вашият лекар Ви го предписва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции може да възникнат с това лекарство:

Сериозни нежелани реакции

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някое от следните след приема на Rozlytrek. Вашият лекар може да намали дозата Ви, да спре лечението за кратко време или да го спре напълно:

- ако имате кашлица, задух и подуване на краката или ръцете (задръжка на течности). Това може да са признаци на проблеми със сърцето.
- ако се чувствате объркани, имате промени в настроението, проблеми с паметта или виждате несъществуващи неща (халюцинации).
- усещате замаяност или прималяване, или усещате сърцето си да бие по-бързо или неравномерно, тъй като това може да бъде признак на нарушение на сърдечния ритъм.
- ако усетите болка в ставите, болка в костите, деформации или промени в способността Ви да се движите.
- ако имате проблеми с бъбреците или артрит, тъй като те могат да бъдат резултат от високи нива на пикочна киселина в кръвта Ви.

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души:

- усещане за умора
- запек
- промени във вкуса
- усещане за нестабилност или замаяност
- подуване
- диария
- гадене
- променено чувство на допир, което се усеща като сърбеж, мравучкане или парене
- липса на достатъчно червени кръвни клетки (анемия)
- задух
- наддаване на тегло
- повишено ниво на креатинин в кръвта (вещество, което обикновено се елиминира от бъбреците с урината)
- болка, включително болка в гърба, мускулно-скелетна болка, болка в крайниците
- повръщане
- кашлица
- повишена температура
- мускулна болка
- болка в ставите
- главоболие
- ниско кръвно налягане
- повишено ниво на определени чернодробни ензими в кръвта (аспартат аминотрансфераза/ аланин аминотрансфераза)
- необичайно неприятно усещане в ръцете и краката
- загуба на координация на мускулите, нестабилност при ходене
- нарушение на нормалните навици за сън
- белодробна инфекция
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит
- замъглено зрение
- обрив
- намален брой бели кръвни клетки (неутропения)
- стомашна болка
- невъзможност за пълно изпразване на пикочния мехур
- затруднено преглъщане

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души:

- промени в настроението
- дехидратация
- течност в белите дробове
- припадъци
- повишена чувствителност на кожата към слънцето

Нечести: може да засегнат по-малко от 1 на 100 души:

- промени в някои вещества в кръвта Ви, причинени от бързото разпадане на туморни клетки, които може да причинят увреждане на други органи, включително бъбреците, сърцето и черния дроб.

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от горните нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно [чрез националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rozlytrek

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след изтичане на датата на срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rozlytrek

Активно вещество: ентректиниб.

Rozlytrek 100 mg: всяка капсула съдържа 100 mg ентректиниб.

Rozlytrek 200 mg: всяка капсула съдържа 200 mg ентректиниб.

Други съставки:

- *Капсулно съдържимо:* винена киселина, лактоза (вижте точка 2 „Rozlytrek съдържа лактоза“), хипромелоза, кросповидон, микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.
- *Капсулна обвивка:* хипромелоза, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172; за Rozlytrek 100 mg капсула), сънсет жълто FCF (E110; за Rozlytrek 200 mg капсула; вижте точка 2 „Rozlytrek съдържа сънсет жълто FCF (E110)“).
- *Печатно мастило:* шеллак, пропиленгликол, индигокармин (E132).

Как изглежда Rozlytrek и какво съдържа опаковката

Rozlytrek 100 mg твърди капсули са жълти непрозрачни капсули с надпис „ENT 100“ в синьо върху тялото.

Rozlytrek 200 mg твърди капсули са оранжеви непрозрачни капсули с надпис „ENT 200“ в синьо върху тялото.

Капсулите се доставят в бутилки, съдържащи:

- 30 твърди капсули Rozlytrek 100 mg или
- 90 твърди капсули Rozlytrek 200 mg.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Roche Προдукти (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

United Kingdom

Roche Προдукти Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.