

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Rozlytrek 100 mg tvrde kapsule
Rozlytrek 200 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rozlytrek 100 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg entrektiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 65 mg laktoze.

Rozlytrek 200 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg entrektiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 130 mg laktoze i 0,6 mg azo boje *Sunset yellow FCF* (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Rozlytrek 100 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula veličine 2 (duljine 18 mm), sa žutim neprozirnim tijelom i kapičicom te oznakom ENT 100 otisnutom plavom tintom na tijelu.

Rozlytrek 200 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula veličine 0 (duljine 21,7 mm), s narančastim neprozirnim tijelom i kapičicom te oznakom ENT 200 otisnutom plavom tintom na tijelu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rozlytrek je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 ili više godina sa solidnim tumorima koji ekspresiraju fuziju gena za neurotrofne receptorske tirozinske kinaze (engl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK*),

- čija je bolest lokalno uznapredovala ili metastatska, ili bi kirurška resekcija vjerojatno dovela do teškog morbiditeta, te
- koji prethodno nisu primali inhibitor *NTRK* i

- za koje ne postoje zadovoljavajuće mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

Rozlytrek je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s *ROS1*-pozitivnim uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorima ROS1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Rozlytrek mora započeti liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Odabir bolesnika

Solidni tumori pozitivni na fuzije gena NTRK

Za odabir bolesnika sa solidnim tumorima pozitivnima na fuzije gena *NTRK* potrebno je provesti validirani test. Prije početka liječenja lijekom Rozlytrek mora se utvrditi pozitivan nalaz na fuzije gena *NTRK* (vidjeti dio 5.1).

ROS1-pozitivan rak pluća nemalih stanica

Za odabir bolesnika s *ROS1*-pozitivnim NSCLC-om potrebno je provesti validiran test. Prije početka liječenja lijekom Rozlytrek mora se utvrditi pozitivan nalaz na *ROS1* (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza za odrasle iznosi 600 mg entrektiniba jedanput na dan.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza entrektiniba za pedijatrijske bolesnike u dobi od 12 ili više godina iznosi 300 mg/m² tjelesne površine jedanput na dan (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Preporučena doza za pedijatrijske bolesnike

Tjelesna površina	Doza za primjenu jedanput na dan
1,11 m ² - 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

Trajanje liječenja

Preporučuje se liječiti bolesnike lijekom Rozlytrek do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Odgođene ili propuštene doze

Ako propusti uzeti planiranu dozu lijeka Rozlytrek, bolesnik je može nadoknaditi, osim ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati. Ako odmah nakon uzimanja doze lijeka Rozlytrek dođe do povraćanja, bolesnik može ponoviti dozu.

Prilagođavanje doze

Zbrinjavanje nuspojava može zahtijevati privremeni prekid primjene, smanjenje doze ili trajni prekid liječenja lijekom Rozlytrek, u slučaju specifičnih nuspojava (vidjeti Tablicu 4) ili na temelju propisivačeve procjene sigurnosti ili podnošljivosti u pojedinog bolesnika.

Odrasli

Odraslima se doza lijeka Rozlytrek može smanjiti najviše 2 puta, ovisno o podnošljivosti (vidjeti Tablicu 2). Liječenje lijekom Rozlytrek mora se trajno prekinuti ako bolesnici ne mogu podnijeti dozu od 200 mg jedanput na dan.

Tablica 2: Raspored smanjivanja doze u odraslih bolesnika

Raspored smanjivanja doze	Razina doze
Preporučena doza	600 mg jedanput na dan
Prvo smanjenje doze	400 mg jedanput na dan
Drugo smanjenje doze	200 mg jedanput na dan

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 12 ili više godina doza lijeka Rozlytrek može se smanjiti najviše 2 puta, ovisno o podnošljivosti (vidjeti Tablicu 3).

U nekih bolesnika lijek treba primjenjivati intermitentno da bi se postigla preporučena smanjena ukupna tjedna doza za pedijatrijske bolesnike. Liječenje lijekom Rozlytrek mora se trajno prekinuti ako bolesnici ne mogu podnijeti najnižu smanjenu dozu.

Tablica 3: Raspored smanjivanja doze u pedijatrijskih bolesnika

Postupak	Tjelesna površina od 1,11 m ² do 1,50 m ² (jedanput na dan)	Tjelesna površina ≥ 1,51 m ² (jedanput na dan)
Preporučena doza	400 mg	600 mg
Prvo smanjenje doze	300 mg	400 mg
Drugo smanjenje doze	200 mg, 5 dana u svakom tjednu*	200 mg

*5 dana u svakom tjednu: ponedjeljak, srijeda, petak, subota i nedjelja

Preporuke za prilagodbu doze lijeka Rozlytrek u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u slučaju specifičnih nuspojava navedene su u Tablici 4 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tablica 4: Preporuke za prilagodbu doze lijeka Rozlytrek kod nuspojava u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

Nuspojava	Težina*	Prilagodba doze
Kongestivno zatajenje srca	Simptomatsko pri srednjoj ili umjerenj aktivnosti ili naprezanju, uključujući slučajeve u kojima je indicirana intervencija (2. ili 3. stupanj)	<ul style="list-style-type: none"> • Odgoditi primjenu lijeka Rozlytrek dok se nuspojava ne ublaži do $\leq 1.$ stupnja • Nastaviti liječenje smanjenom dozom
	Teško, praćeno simptomima u mirovanju, pri minimalnoj aktivnosti ili naprezanju ili slučajevi u kojima je indicirana intervencija (4. stupanj)	<ul style="list-style-type: none"> • Odgoditi primjenu lijeka Rozlytrek dok se nuspojava ne ublaži do $\leq 1.$ stupnja • Nastaviti liječenje smanjenom dozom ili obustaviti liječenje, sukladno kliničkoj potrebi
Kognitivni poremećaji	Nepodnošljive, ali umjerene promjene koje ometaju aktivnosti svakodnevnog života (nepodnošljivi poremećaji 2. stupnja)	<ul style="list-style-type: none"> • Odgoditi primjenu lijeka Rozlytrek dok se nuspojava ne ublaži do $\leq 1.$ stupnja ili do početne vrijednosti • Nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom, sukladno kliničkoj potrebi
	Teške promjene koje ograničavaju aktivnosti svakodnevnog života (3. stupanj)	<ul style="list-style-type: none"> • Odgoditi primjenu lijeka Rozlytrek dok se nuspojava ne ublaži do $\leq 1.$ stupnja ili do početne vrijednosti • Nastaviti liječenje smanjenom dozom
	Indicirana je hitna intervencija (4. stupanj)	<ul style="list-style-type: none"> • U slučaju dugotrajnih, teških ili nepodnošljivih događaja obustaviti liječenje lijekom Rozlytrek sukladno kliničkoj potrebi
Hiperuricemija	Simptomatska ili 4. stupnja	<ul style="list-style-type: none"> • Uvesti terapiju za snižavanje razine urata • Odgoditi primjenu lijeka Rozlytrek do poboljšanja znakova ili simptoma • Nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom lijeka Rozlytrek
Produljenje QT intervala	QTc interval od 481 do 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Odgoditi primjenu lijeka Rozlytrek dok se nuspojava ne ublaži do početne vrijednosti • Nastaviti liječenje istom dozom
	QTc interval dulji od 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Odgoditi primjenu lijeka Rozlytrek dok se QTc interval ne vrati na početnu vrijednost • Nastaviti liječenje istom dozom ako se utvrde i korigiraju faktori koji uzrokuju produljenje QT intervala • Nastaviti liječenje smanjenom dozom ako se <u>ne</u> utvrde drugi faktori koji uzrokuju produljenje QT intervala
	<i>Torsade de pointes</i> ; polimorfna ventrikularna tahikardija; znakovi/simptomi ozbiljne aritmije	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno obustaviti liječenje lijekom Rozlytrek

Nuspojava	Težina*	Prilagodba doze
Povišene vrijednosti transaminaza	3. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • Odgoditi primjenu lijeka Rozlytrek dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili do početne vrijednosti • Nastaviti liječenje istom dozom ako se nuspojava povuče unutar 4 tjedna • Trajno obustaviti liječenje ako se nuspojava ne povuče unutar 4 tjedna • U slučaju rekurentnih događaja 3. stupnja koji se povuku unutar 4 tjedna nastaviti liječenje smanjenom dozom
	4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • Odgoditi primjenu lijeka Rozlytrek dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili do početne vrijednosti • Nastaviti liječenje smanjenom dozom ako se nuspojava povuče unutar 4 tjedna • Trajno obustaviti liječenje ako se nuspojava ne povuče unutar 4 tjedna • Trajno obustaviti liječenje u slučaju rekurentnih događaja 4. stupnja
	ALT ili AST više od 3x GGN-a, uz istodobnu vrijednost ukupnog bilirubina višu od 2x GGN-a (u odsutnosti kolestaze ili hemolize)	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno obustaviti liječenje lijekom Rozlytrek
Anemija ili neutropenija	3. ili 4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • Odgoditi primjenu lijeka Rozlytrek dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne vrijednosti • Nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom, sukladno kliničkoj potrebi.
Druge klinički relevantne nuspojave	3. ili 4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • Odgoditi primjenu lijeka Rozlytrek dok se nuspojava ne povuče ili ublaži do 1. stupnja ili početne vrijednosti • Nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom ako se nuspojava povuče unutar 4 tjedna • Razmotriti trajnu obustavu liječenja ako se nuspojava ne povuče unutar 4 tjedna • Trajno obustaviti liječenje u slučaju rekurentnih događaja 4. stupnja
*Težina definirana prema verziji 4.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , NCI CTCAE)		

Snažni ili umjereni inhibitori CYP3A

Istodobnu primjenu snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 ili više godina treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Ako se u odraslih istodobna primjena snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A i lijeka Rozlytrek ne može izbjeći, treba je ograničiti na 14 dana, a dozu lijeka Rozlytrek smanjiti kako slijedi:

- na 100 mg jedanput na dan kod primjene sa snažnim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5)
- na 200 mg jedanput na dan kod primjene s umjerenim inhibitorima CYP3A.

Nakon prekida istodobne primjene snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A može se nastaviti s primjenom doze lijeka Rozlytrek koja se koristila prije uvođenja snažnog ili umjerenog inhibitora CYP3A. U slučaju primjene inhibitora CYP3A4 s dugim poluvijekom možda će biti potrebno razdoblje ispiranja (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Rozlytrek u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Entrektinib se nije ispitivao u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Entrektinib se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost entrektiniba u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Rozlytrek je namijenjen za peroralnu primjenu. Tvrde kapsule moraju se progutati cijele i ne smiju se otvarati ni rastapati jer je njihov sadržaj vrlo gorak. Rozlytrek se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2), ali ne smije se uzimati s grejpom ni sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost kod različitih vrsta tumora

Koristan učinak lijeka Rozlytrek utvrđen je u ispitivanjima s jednom skupinom koja su obuhvatila relativno malen uzorak bolesnika čiji su tumori imali fuzije gena *NTRK*. Povoljni učinci lijeka Rozlytrek utvrđeni su na temelju stope ukupnog odgovora i trajanja odgovora kod ograničenog broja različitih vrsta tumora. Učinak se može kvantitativno razlikovati ovisno o vrsti tumora kao i o istodobno prisutnim genskim mutacijama (vidjeti dio 5.1). Zbog toga Rozlytrek treba primjenjivati samo ako ne postoje zadovoljavajuće mogućnosti liječenja (tj. ako nije utvrđena njihova klinička korist ili ako su takve mogućnosti liječenja iscrpljene).

Kognitivni poremećaji

U kliničkim ispitivanjima lijeka Rozlytrek prijavljeni su kognitivni poremećaji, uključujući konfuziju, promjene psihičkog statusa, poremećaj pamćenja i halucinacije (vidjeti dio 4.8). Incidencija tih događaja bila je viša u bolesnika starijih od 65 godina nego u mlađih bolesnika. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma kognitivnih promjena.

Ovisno o težini kognitivnih poremećaja, liječenje lijekom Rozlytrek treba prilagoditi na način opisan u Tablici 4 u dijelu 4.2.

Bolesnike treba informirati o mogućim kognitivnim promjenama tijekom liječenja lijekom Rozlytrek. Bolesnike treba uputiti da u slučaju pojave kognitivnih poremećaja ne upravljaju vozilima ni strojevima sve dok se simptomi ne povuku (vidjeti dio 4.7).

Prijelomi

Prijelomi su prijavljeni u 21,9% (7/32) pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom Rozlytrek u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Koštani prijelomi prijavljeni su u bolesnika mlađih od 12 godina, a bili su lokalizirani u donjim ekstremitetima (uz predilekciju za kuk, bedrenu i goljениčnu kost). Koštani prijelomi u pedijatrijskih bolesnika u načelu su nastupili pri minimalnoj traumi ili bez traume. U tri je bolesnika zabilježeno više od jednog prijeloma, a tri su bolesnika privremeno prekinula liječenje lijekom Rozlytrek zbog prijeloma. Svi su bolesnici nastavili liječenje lijekom Rozlytrek, a prijelomi su zarasli u svim slučajevima osim jednom.

Bolesnike sa znakovima ili simptomima prijeloma (kao što su bol, poremećaj hoda, promjene u pokretljivosti i deformacije) treba procijeniti bez odlaganja.

Hiperuricemija

U bolesnika liječenih entrektinibom opažena je hiperuricemija. Serumske razine mokraćne kiseline treba odrediti prije uvođenja lijeka Rozlytrek i nastaviti ih periodički kontrolirati tijekom liječenja. Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma hiperuricemije. Liječenje lijekovima koji snižuju razine urata treba uvesti u skladu s kliničkom potrebom, a primjenu lijeka Rozlytrek privremeno odgoditi u slučaju znakova i simptoma hiperuricemije. Dozu lijeka Rozlytrek treba prilagoditi na temelju težine nuspojave na način opisan u Tablici 4 u dijelu 4.2.

Kongestivno zatajenje srca

U svim kliničkim ispitivanjima lijeka Rozlytrek prijavljeno je kongestivno zatajenje srca (vidjeti dio 4.8). Te su reakcije opažene u bolesnika sa srčanom bolešću u anamnezi ili bez nje, a povukle su se nakon liječenja diureticima i/ili smanjenja doze/privremenog prekida primjene lijeka Rozlytrek.

U bolesnika sa simptomima ili poznatim faktorima rizika za kongestivno zatajenje srca potrebno je ocijeniti ejskijsku frakciju lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) prije uvođenja lijeka Rozlytrek. Bolesnike koji uzimaju Rozlytrek potrebno je pažljivo nadzirati, a one s kliničkim znakovima i simptomima kongestivnog zatajenja srca, uključujući nedostatak zraka ili edem, treba ocijeniti i liječiti sukladno kliničkoj potrebi.

Ovisno o težini kongestivnog zatajenja srca, liječenje lijekom Rozlytrek treba prilagoditi na način opisan u Tablici 4 u dijelu 4.2.

Produljenje QTc intervala

U kliničkim je ispitivanjima u bolesnika liječenih lijekom Rozlytrek opaženo produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.8).

Primjenu lijeka Rozlytrek treba izbjegavati u bolesnika kojima je početni QTc interval dulji od 450 ms, bolesnika s prirođenim sindromom dugog QTc intervala te u onih koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QTc interval.

Primjenu lijeka Rozlytrek treba izbjegavati u bolesnika koji imaju poremećene vrijednosti elektrolita ili značajnu srčanu bolest, uključujući nedavan infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, nestabilnu anginu i bradiaritmije. Ako prema mišljenju nadležnog liječnika potencijalne koristi lijeka

Rozlytrek u pojedinog bolesnika s bilo kojim od navedenih stanja nadmašuju moguće rizike, potrebno je provoditi dodatno praćenje i razmotriti savjetovanje sa specijalistom.

Preporučuje se provesti ocjenu EKG-a i vrijednosti elektrolita na početku ispitivanja te nakon mjesec dana liječenja lijekom Rozlytrek. Također se preporučuje periodički pratiti nalaze EKG-a i vrijednosti elektrolita tijekom cjelokupnog liječenja lijekom Rozlytrek, sukladno kliničkoj potrebi.

Ovisno o težini produljenja QTc intervala, liječenje lijekom Rozlytrek treba prilagoditi na način opisan u Tablici 4 u dijelu 4.2.

Žene reproduktivne dobi

Rozlytrek može naškoditi plodu kada se primjenjuje u trudnoći. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i do 5 tjedana nakon posljednje doze lijeka Rozlytrek.

Bolesnici muškog spola čije su partnerice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Rozlytrek i još 3 mjeseca nakon posljednje doze (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Interakcije s drugim lijekovima

Istodobna primjena lijeka Rozlytrek sa snažnim ili umjerenim inhibitorom CYP3A povisuje plazmatske koncentracije entrektiniba (vidjeti dio 4.5), što bi moglo povećati učestalost ili težinu nuspojava. U odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 ili više godina potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Rozlytrek sa snažnim ili umjerenim inhibitorom CYP3A. Ako se u odraslih bolesnika istodobna primjena ne može izbjeći, dozu lijeka Rozlytrek treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Tijekom liječenja lijekom Rozlytrek treba izbjegavati konzumaciju grejpa i proizvoda od grejpa.

Istodobna primjena lijeka Rozlytrek sa snažnim ili umjerenim induktorom CYP3A ili P-gp-a snizuje plazmatske koncentracije entrektiniba (vidjeti dio 4.5), što može smanjiti djelotvornost lijeka Rozlytrek, pa je treba izbjegavati.

Nepodnošenje laktoze

Rozlytrek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Boja *Sunset yellow FCF* (E110)

Rozlytrek 200 mg tvrde kapsule sadrže boju *Sunset yellow FCF* (E110), koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak entrektiniba na druge lijekove

Učinak entrektiniba na supstrate CYP enzima

Entrektinib je slab inhibitor CYP3A4. Istodobna primjena entrektiniba u dozi od 600 mg jedanput na dan s peroralnim midazolomom (osjetljivim supstratom CYP3A) u bolesnika je povećala AUC midazolama za 50%, ali je smanjila njegov C_{max} za 21%. Savjetuje se oprez kad se entrektinib primjenjuje istodobno s osjetljivim supstratima CYP3A4 uskog terapijskog raspona (npr. cisapridom, ciklosporinom, ergotaminom, fentanilom, pimozidom, kinidinom, takrolimusom, alfentanilom i sirolimusom), zbog povećanog rizika od nuspojava lijeka.

Učinkat entrektiniba na supstrate P-glikoproteina (P-gp)

Podaci prikupljeni *in vitro* ukazuju na to da entrektinib ima potencijal za inhibiciju P-glikoproteina (P-gp).

Istodobna primjena jedne doze entrektiniba od 600 mg s digoksinom (osjetljivim supstratom P-gp-a) povećala je C_{max} digoksina za 28%, a njegov AUC za 18%. Bubrežni klirens digoksina bio je sličan kada se digoksin primjenjivao sam i u kombinaciji s entrektinibom, što ukazuje na minimalan učinak entrektiniba na bubrežni klirens digoksina.

Učinak entrektiniba na apsorpciju digoksina ne smatra se klinički relevantnim, ali nije poznato je li njegov učinak možda jači na osjetljivije peroralne supstrate P-gp-a kao što je dabigatraneteksilat.

Učinkat entrektiniba na supstrate BCRP-a

U ispitivanjima *in vitro* opažena je inhibicija proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Klinički značaj te inhibicije nije poznat, no preporučuje se oprez kad se osjetljivi peroralni supstrati BCRP-a (npr. metotreksat, mitoksantron, topotekan, lapatinib) primjenjuju istodobno s entrektinibom, zbog rizika od povećane apsorpcije.

Učinkat entrektiniba na supstrate drugih prijenosnika

Podaci prikupljeni *in vitro* pokazali su da entrektinib ima slab potencijal za inhibiciju polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion-transporting polypeptide*) (OATP)1B1. Klinički značaj te inhibicije nije poznat, no preporučuje se oprez kad se osjetljivi peroralni supstrati prijenosnika OATP1B1 (npr. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, repaglinid, bosentan) primjenjuju istodobno s entrektinibom, zbog rizika od povećane apsorpcije.

Učinkat entrektiniba na supstrate enzima koje regulira receptor pregnana X

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da bi entrektinib mogao inducirati enzime koje regulira receptor pregnana X (engl. *pregnane X receptor*, PXR) (npr. obitelj enzima CYP2C i UGT). Istodobna primjena entrektiniba sa supstratima izoenzima CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19 (npr. repaglinidom, varfarinom, tolbutamidom ili omeprazolom) može smanjiti izloženost tim lijekovima.

Oralni kontraceptivi

Trenutno nije poznato može li entrektinib smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva sa sistemskim djelovanjem. Stoga se ženama koje koriste hormonske kontraceptive sa sistemskim djelovanjem preporučuje da uz njih primjenjuju i mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Učinci drugih lijekova na entrektinib

Na temelju podataka prikupljenih *in vitro*, u metabolizmu entrektiniba i stvaranju njegova glavnog aktivnog metabolita M5 prvenstveno sudjeluje enzim CYP3A4.

Učinkat induktora CYP3A ili P-gp-a na entrektinib

Istodobna primjena višestrukih peroralnih doza snažnog induktora CYP3A rifampina s jednom peroralnom dozom entrektiniba smanjila je AUC_{inf} entrektiniba za 77%, a njegov C_{max} za 56%.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu entrektiniba i induktora CYP3A ili P-gp-a (uključujući, između ostaloga, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin, gospinu travu [*Hypericum perforatum*], apalutamid, ritonavir).

Učinkak inhibitora CYP3A ili P-gp-a na entrektinib

Istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4 itrakonazola i jedne peroralne doze entrektiniba povećala je AUC_{inf} entrektiniba za 600%, a njegov C_{max} za 173%.

Istodobnu primjenu snažnih i umjerenih inhibitora CYP3A (uključujući, između ostaloga, ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, grejp ili gorke naranče) treba izbjegavati. Ako se istodobna primjena snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, potrebno je prilagoditi dozu entrektiniba (vidjeti dio 4.2).

Premda se ne očekuje izražen učinak inhibitora P-gp-a na farmakokinetiku entrektiniba, preporučuje se oprez kada se snažni ili umjereni inhibitori P-gp-a (npr. verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoksamin, paroksetin) primjenjuju istodobno s entrektinibom zbog rizika od povećane izloženosti entrektinibu (vidjeti dio 5.2).

Učinkak lijekova koji povisuju želučani pH na entrektinib

Istodobna primjena inhibitora protonске pumpe lanzoprazola i jedne doze entrektiniba od 600 mg smanjila je AUC entrektiniba za 25%, a njegov C_{max} za 23%.

Nije potrebno prilagođavati dozu kada se entrektinib primjenjuje istodobno s inhibitorima protonске pumpe ili drugim lijekovima koji povisuju želučani pH (npr. antagonistima H₂ receptora ili antacidima).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

U žena reproduktivne dobi treba prije početka terapije lijekom Rozlytrek provesti test na trudnoću pod medicinskim nadzorom.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 5 tjedana nakon posljednje doze lijeka Rozlytrek.

Trenutno nije poznato može li entrektinib smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva sa sistemskim djelovanjem (vidjeti dio 4.5). Stoga ženama koje koriste hormonske kontraceptive sa sistemskim djelovanjem treba savjetovati da uz njih primjenjuju i mehaničku metodu kontracepcije.

Muškarci koji imaju partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Rozlytrek (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni entrektiniba u trudnica. Na temelju ispitivanja na životinjama te s obzirom na mehanizam djelovanja, entrektinib može naškoditi plodu kada se primjenjuje u trudnica (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Primjena lijeka Rozlytrek ne preporučuje se tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Bolesnice koje uzimaju Rozlytrek treba upozoriti na moguće štetne učinke na plod. Bolesnice treba uputiti da se u slučaju trudnoće jave liječniku.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se entrektinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenčad.

Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Rozlytrek.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenio učinak entrektiniba na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rozlytrek umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati da u slučaju nastupa kognitivnih nuspojava, sinkope, zamagljenog vida ili omaglice tijekom liječenja lijekom Rozlytrek ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima sve dok se simptomi ne povuku (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bile su umor, konstipacija, disgeuzija, edem, omaglica, proljev, mučnina, dizesteziya, dispneja, anemija, povećana tjelesna težina, povišene vrijednosti kreatinina u krvi, bol, kognitivni poremećaji, povraćanje, kašalj i pireksija. Najčešće ozbiljne nuspojave ($\geq 2\%$) bile su plućna infekcija (5,2%), dispneja (4,6%), poremećaj kognitivne funkcije (3,8%) i pleuralni izljev (2,4%). Liječenje je zbog nuspojave trajno prekinulo 4,4% bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablicama 5 i 6 sažeto su prikazane nuspojave koje su se javile u odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom Rozlytrek u trima kliničkim ispitivanjima provedenima u odraslih (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) i jednom kliničkom ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika (STARTRK-NG). Medijan trajanja izloženosti iznosio je 5,5 mjeseci.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Korištene su sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake kategorije organskih sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema učestalosti.

Tablica 5: Nuspojave koje su se javile u odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom Rozlytrek u kliničkim ispitivanjima (N=504)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Svi stupnjevi (%)	Kategorija učestalosti (svi stupnjevi)	≥ 3. stupanj (%)
Infekcije i infestacije	plućna infekcija ¹	13,1	vrlo često	6,0*
	infekcija mokraćnih putova	12,7	vrlo često	2,6
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	28,2	vrlo često	9,7
	neutropenija ²	11,3	vrlo često	4,4
Poremećaji metabolizma i prehrane	povećanje tjelesne težine	26,4	vrlo često	7,3
	smanjen tek	11,9	vrlo često	0,2
	hiperuricemija	9,1	često	1,8
	dehidracija	7,9	često	1,0
	sindrom tumorske lize	0,2	manje često	0,2*
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija	42,3	vrlo često	0,4
	omaglica ³	39,7	vrlo često	1,2
	dizestezija ⁴	29,0	vrlo često	0,2
	kognitivni poremećaji ⁵	24,2	vrlo često	4,4
	glavobolja	17,5	vrlo često	1,0
	periferna senzorna neuropatija ⁶	15,7	vrlo često	1,0
	ataksija ⁷	15,7	vrlo često	0,8
	poremećaji sna ⁸	13,5	vrlo često	0,4
	poremećaji raspoloženja ⁹	9,1	često	0,6
sinkopa	4,6	često	3,0	
Poremećaji oka	zamagljen vid ¹⁰	11,9	vrlo često	0,4
Srčani poremećaji	kongestivno zatajenje srca ¹¹	3,0	često	2,2
	produljenje QTc intervala na EKG-u	2,0	često	0,6
Krvožilni poremećaji	hipotenzija ¹²	16,5	vrlo često	2,4
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	27,0	vrlo često	5,8*
	kašalj	21,4	vrlo često	0,6
	pleuralni izljev	6,9	često	2,8
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija	42,9	vrlo često	0,4
	proljevi	33,5	vrlo često	2,6
	mučnina	32,1	vrlo često	0,8
	povraćanje	23,2	vrlo često	1,2
	bol u abdomenu	11,1	vrlo često	0,6
	disfagija	10,1	vrlo često	0,4
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti AST-a	17,5	vrlo često	3,6
	povišene vrijednosti ALT-a	16,1	vrlo često	3,4
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ¹³	11,5	vrlo često	1,4
	reakcija fotoosjetljivosti	2,8	često	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	19,6	vrlo često	0,6
	artralgija	19,0	vrlo često	0,6
	mišićna slabost	12,3	vrlo često	1,2
	prijelomi ¹⁴	6,2	često	2,4
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	25,4	vrlo često	0,6
	retencija mokraće ¹⁵	10,9	vrlo često	0,6

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Svi stupnjevi (%)	Kategorija učestalosti (svi stupnjevi)	≥ 3. stupanj (%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor ¹⁶	45,0	vrlo često	5,0
	edem ¹⁷	37,3	vrlo često	1,4
	bol ¹⁸	24,4	vrlo često	1,6
	pireksija	20,0	vrlo često	0,8

* Događaji 3. - 5. stupnja, što uključuje nuspojave sa smrtnim ishodom (uključujući 2 slučaja pneumonije, 2 slučaja dispneje i 1 slučaj sindroma tumorske lize)

¹ Plućna infekcija (bronhitis, infekcija donjih dišnih putova, plućna infekcija, pneumonija, infekcija dišnih putova, infekcija gornjih dišnih putova)

² Neutropenija (neutropenija, smanjen broj neutrofila)

³ Omaglica (omaglica, vrtoglavica, posturalna omaglica)

⁴ Dizestezijska (parestezija, hiperestezijska, hipoestezijska, dizestezijska)

⁵ Kognitivni poremećaji (kognitivni poremećaj, konfuzija, poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, amnezija, promjene psihičkog stanja, halucinacija, delirij, vizualna halucinacija, psihički poremećaj)

⁶ Periferna senzorna neuropatija (neuralgija, periferna neuropatija, periferna motorička neuropatija, periferna senzorna neuropatija)

⁷ Ataksija (ataksija, poremećaj ravnoteže, poremećaj hoda)

⁸ Poremećaji sna (hipersomnija, nesanica, poremećaj spavanja, somnolencija)

⁹ Poremećaji raspoloženja (anksioznost, afektivna labilnost, afektivni poremećaj, agitacija, depresivno raspoloženje, euforično raspoloženje, promijenjeno raspoloženje, nagle promjene raspoloženja, razdražljivost, depresija, dugotrajan depresivni poremećaj, psihomotorička retardacija)

¹⁰ Zamagljen vid (diplopija, zamagljen vid, poremećaj vida)

¹¹ Kongestivno zatajenje srca (akutno zatajenje srca, zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kronično zatajenje srca, smanjena ežekcijska frakcija, edem pluća)

¹² Hipotenzija (hipotenzija, ortostatska hipotenzija)

¹³ Osip (osip, makulopapularni osip, pruritički osip, eritemski osip i papularni osip)

¹⁴ Prijelomi (prijelom gležnja, prijelom vrata bedrene kosti, prijelom bedrene kosti, prijelom lisne kosti, prijelom stopala, prijelom, prijelom nadlaktične kosti, prijelom čeljusti, prijelom donjeg ekstremiteta, patološki prijelom, prijelom rebra, kompresijski prijelom kralježnice, prijelom kralježnice, stresni prijelom, prijelom goljenične kosti, prijelom zapešća)

¹⁵ Retencija mokraće (retencija mokraće, inkontinencija mokraće, odgođen početak mokrenja, poremećaj mokrenja, neodgovorna potreba za mokrenjem)

¹⁶ Umor (umor, astenija)

¹⁷ Edem (edem lica, zadržavanje tekućine, generalizirani edem, lokalizirani edem, edem, periferni edem, periferno oticanje)

¹⁸ Bol (bol u leđima, bol u vratu, bol u mišićima i kostima prsišta, bol u mišićima i kostima, bol u ekstremitetu)

Tablica 6: Nuspojave koje su se javile u pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom Rozlytrek u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Adolescenti ¹ (N=7)	Svi pedijatrijski bolesnici (N=32)
Infekcije i infestacije	vrlo često		infekcija mokraćnih putova (18,8%) plućna infekcija (12,5%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija (57,1%) neutropenija (42,9%)	anemija (59,4%) neutropenija (43,8%)
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povećanje tjelesne težine (57,1%) smanjen tek (14,3%)	povećanje tjelesne težine (50%) smanjen tek (31,3%) dehidracija (25%)
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	disgeuzija (42,9%) dizestezijska (28,6%) poremećaji raspoloženja (28,6%) kognitivni poremećaji (14,3%) glavobolja (14,3%) sinkopa (14,3%) periferna senzorna neuropatija (14,3%) poremećaji sna (14,3%)	glavobolja (31,3%), disgeuzija (21,9%), poremećaji raspoloženja (28,1%) ataksija (15,6%) poremećaji sna (13,3%) omaglica (12,5%) periferna senzorna neuropatija (12,5%)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Adolescenti ¹ (N=7)	Svi pedijatrijski bolesnici (N=32)
Poremećaji oka	vrlo često	zamagljen vid (14,3%)	
Krvožilni poremećaji	vrlo često	hipotenzija (14,3%)	hipotenzija (18,8%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	vrlo često	dispneja (28,6%) kašalj (28,6%)	dispneja (18,8%) kašalj (50%) pleuralni izljev (12,5%)
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina (71,4%) bol u abdomenu (28,6%), konstipacija (28,6%)	mučnina (46,9%) bol u abdomenu (28,1%) konstipacija (43,8%) povraćanje (34,4%) proljev (37,5%)
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	povišene vrijednosti AST-a (57,1%) povišene vrijednosti ALT-a (42,9%)	povišene vrijednosti AST-a (50%) povišene vrijednosti ALT-a (50%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često		osip (25%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija (14,3%) mialgija (14,3%)	prijelomi (21,9%)
	vrlo često	mišićna slabost (28,6)	mišićna slabost (18,8%)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često	povišene vrijednosti kreatinina u krvi (57,1%)	povišene vrijednosti kreatinina u krvi (43,8%) retencija mokraće (21,9%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor (42,9%), bol (57,1%), pireksija (57,1%)	umor (43,8%) bol (46,9%) pireksija (56,3%) edem (18,8%)

% se odnosi na sve stupnjeve
¹Adolescenti (12 do <18 godina): Prijavljene reakcije ≥3. stupnja bile su neutropenija i glavobolja

Opis odabranih nuspojava

Kognitivni poremećaji

U kliničkim je ispitivanjima prijavljen niz različitih kognitivnih simptoma (vidjeti dio 4.4). Oni su uključivali događaje koji su bili prijavljeni kao kognitivni poremećaji (6,3%), konfuzija (7,3%), poremećaji pažnje (3,8%), poremećaj pamćenja (4,2%), amnezija (2,8%), promjene psihičkog stanja (1,2%), halucinacije (1,0%), delirij (0,8%), vizualne halucinacije (0,4%) i psihički poremećaj (0,2%). U 4,4% bolesnika prijavljeni su kognitivni poremećaji 3. stupnja težine. Učestalost navedenih nuspojava bila je veća u odraslih bolesnika koji su na početku ispitivanja imali bolest u središnjem živčanom sustavu (SŽS) (29,7%) nego u onih bez bolesti u SŽS-u (23,1%). Medijan vremena do nastupa kognitivnih poremećaja iznosio je 0,92 mjeseca.

Prijelomi

Prijelomi su zabilježeni u 5,3% (25/475) odraslih i 21,8% (7/32) pedijatrijskih bolesnika. Ocjena zahvaćenosti tumorom na mjestu prijeloma općenito nije bila adekvatna, ali su u nekih odraslih bolesnika prijavljene radiološke abnormalnosti koje bi mogle ukazivati na zahvaćenost tumorom. U 2 pedijatrijska bolesnika došlo je do obostranih prijeloma vrata bedrene kosti. I u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika najčešći su bili prijelomi kuka ili drugi prijelomi donjih ekstremiteta (npr.

trupa bedrene ili goljениčne kosti). Ni u jednog bolesnika nije trajno obustavljeno liječenje lijekom Rozlytrek zbog prijeloma.

U odraslih su bolesnika neki prijelomi nastupili u kontekstu pada ili neke druge traume na zahvaćenom području. Medijan vremena do prijeloma u odraslih bolesnika iznosio je 3,4 mjeseca (raspon: 0,26 - 18,5 mjeseci). Liječenje lijekom Rozlytrek privremeno je prekinuto u 36,0% odraslih bolesnika koji su pretrpjeli prijelom.

U pedijatrijskih su bolesnika svi prijelomi nastupili pri minimalnoj traumi ili bez traume. Ukupno je prijavljeno 11 nuspojava prijeloma u 7 pedijatrijskih bolesnika. Medijan vremena do prijeloma u pedijatrijskih bolesnika iznosio je 4,3 mjeseca (raspon: 2,46 - 7,39 mjeseci). Liječenje lijekom Rozlytrek privremeno je prekinuto u 42,9% (3/7) pedijatrijskih bolesnika koji su pretrpjeli prijelom. Tri su prijeloma bila 2. stupnja, a 4 prijeloma 3. stupnja težine. Tri prijeloma 3. stupnja bili su ozbiljni događaji. Ni u jednom slučaju nije prijavljena zahvaćenost tumorom na mjestu prijeloma. Prijelomi su zarasli u svim slučajevima osim jednom.

Ataksija

Ataksija (uključujući događaje ataksije, poremećaja ravnoteže i poremećaja hoda) prijavljena je u 15,7% bolesnika. Medijan vremena do nastupa ataksije bio je 0,4 mjeseci (raspon: 0,03 - 28,19 mjeseci), a medijan trajanja iznosio je 0,7 mjeseci (raspon: 0,03 - 11,99 mjeseci). Većina bolesnika (67,1%) oporavila se od ataksije. Nuspojave povezane s ataksijom bile su češće u starijih bolesnika (23,8%) nego u onih mlađih od 65 godina (12,8%).

Sinkopa

Sinkopa je prijavljena u 4,6% bolesnika. U nekih su bolesnika uz sinkopu istodobno prijavljeni hipotenzija, dehidracija ili produljenje QTc intervala, dok u drugih bolesnika nije prijavljena istodobna prisutnost drugih povezanih stanja.

Produljenje QTc intervala

U 17 od 504 bolesnika (4,0%) koja su primala entrektinib u kliničkim ispitivanjima i u kojih je provedena najmanje jedna EKG ocjena nakon početka ispitivanja zabilježeno je produljenje QTcF intervala za > 60 ms nakon početka liječenja entrektinibom, a u 12 bolesnika (2,8%) QTcF interval iznosio je \geq 500 ms (vidjeti dio 4.4).

Periferna senzorna neuropatija

Periferna senzorna neuropatija prijavljena je u 15,7% bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 0,49 mjeseci (raspon: 0,03 - 20,93 mjeseca), a medijan trajanja 0,8 mjeseci (raspon: 0,07 - 6,01 mjeseci). Većina bolesnika (55,7%) oporavila se od periferne neuropatije.

Poremećaji oka

Poremećaji oka prijavljeni u kliničkim ispitivanjima uključivali su zamagljen vid (8,5%), dvoslike (2,6%) i poremećaj vida (1,6%). Medijan vremena do nastupa poremećaja oka iznosio je 1,9 mjeseci (raspon: 0,03 - 21,59 mjeseci). Medijan trajanja poremećaja oka iznosio je 1 mjesec (raspon: 0,03 - 14,49 mjeseci). Većina bolesnika (61,7%) oporavila se od poremećaja oka kao nuspojave.

Pedijatrijska populacija

Ukupan sigurnosni profil lijeka Rozlytrek u pedijatrijskoj populaciji sličan je sigurnosnom profilu u odraslih.

Sigurnost lijeka Rozlytrek u pedijatrijskih bolesnika utvrđena je na temelju ekstrapolacije podataka iz triju otvorenih, kliničkih ispitivanja s jednom skupinom, provedenih u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima pozitivnima na fuzije gena *NTRK* (*ALKA*, *STARTRK-1* i *STARTRK-2*) i podataka prikupljenih u 32 pedijatrijska bolesnika (30 bolesnika uključenih u ispitivanje *STARTRK-NG* i 2 bolesnika uključena u ispitivanje *STARTRK-2*). Među njima su 2 bolesnika bila mlađa od 2 godine, 23 bolesnika bila su u dobi od 2 do 11 godina, a 7 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina.

Nuspojave i odstupanja u laboratorijskim nalazima 3. ili 4. stupnja težine koji su se javljali češće u pedijatrijskih nego u odraslih bolesnika (najmanje 5% veća incidencija) bili su neutropenija (28,1% naspram 3,4%), povećanje tjelesne težine (21,9% naspram 6,9%), glavobolja (6,3% naspram 0,6%) i koštani prijelomi (12,5% naspram 1,9%).

Podaci o sigurnosti primjene u adolescenata su ograničeni, no sigurnosni profil u adolescenata sličan je sveukupnom sigurnosnom profilu lijeka Rozlytrek. Nuspojave ≥ 3 . stupnja prijavljene u adolescenata bile su neutropenija i glavobolja.

Starije osobe

Od 504 bolesnika koja su primala entrektinib u svim kliničkim ispitivanjima, njih 130 (25,8%) bilo je u dobi od 65 ili više godina, a 34 bolesnika (6,7%) imala su 75 ili više godina. Ukupan profil sigurnosti entrektiniba u starijih bolesnika sličan je onom opaženom u bolesnika mlađih od 65 godina. Nuspojave koje su se češće javljale u starijih bolesnika nego u onih mlađih od 65 godina bile su omaglica (48,5% naspram 36,6%), povišene vrijednosti kreatinina u krvi (31,5% naspram 23,3%), hipotenzija (21,5% naspram 14,7%) i ataksija (23,8% naspram 12,8%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo nadzirati i uvesti potpuno liječenje. Nema poznatog protulijeka za entrektinib.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori proteinske kinaze, ATK oznaka: L01XE56

Mehanizam djelovanja

Entrektinib je inhibitor tropomiozinskih receptorskih tirozinskih kinaza *TRKA*, *TRKB* i *TRKC* (koje kodiraju *NTRK1*, *NTRK2* odnosno *NTRK3* geni za neurotrofne receptorske tirozinske kinaze [*NTRK*]), protoonkogenske proteinske tirozinske kinaze *ROS* (*ROS1*) i kinaze anaplastičnog limfoma (*ALK*), čije se vrijednost IC_{50} kreću od 0,1 do 2 nM. Glavni aktivni metabolit entrektiniba, M5, pokazao je sličnu potentnost i aktivnost protiv *TRK*, *ROS1* i *ALK in vitro*.

Fuzijski proteini koji sadrže kinaznu domenu *TRK*, *ROS1* ili *ALK* podržavaju tumorogeni potencijal hiperaktivacijom putova nizvodne signalizacije, koja dovodi do neograničene stanične proliferacije. Entrektinib je *in vitro* i *in vivo* ostvario inhibiciju staničnih linija raka dobivenih od različitih vrsta tumora s fuzijama gena *NTRK*, *ROS1* i *ALK*, uključujući supkutane i intrakranijalne tumore.

Prethodno liječenje drugim lijekovima koji inhibiraju iste kinaze može dovesti do rezistencije na entrektinib. Mutacije u kinaznoj domeni TRK koje uzrokuju rezistenciju utvrđene nakon prekida liječenja entrektinibom uključuju *NTRK1* (G595R, G667C) i *NTRK3* (G623R, G623E i G623K). Mutacije u kinaznoj domeni ROS1 koje uzrokuju rezistenciju utvrđene nakon prekida liječenja entrektinibom uključuju G2032R, F2004C i F2004I.

Molekularni uzroci primarne rezistencije na entrektinib nisu poznati. Stoga nije poznato utječe li na djelotvornost TRK inhibicije istodobna prisutnost onkogene pogonske mutacije (engl. *oncogenic driver*) uz fuziju gena *NTRK*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Solidni tumori pozitivni na fuzije gena NTRK

Djelotvornost u odraslih bolesnika

Djelotvornost lijeka Rozlytrek ocjenjivala se u objedinjenoj podskupini odraslih bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim solidnim tumorima i fuzijama gena *NTRK* koji su bili uključeni u jedno od triju, otvorenih kliničkih ispitivanja s jednom skupinom (ALKA, STARTRK-1 i STARTRK-2). Za uključivanje u tu objedinjenu podskupinu bolesnici su morali imati potvrđene solidne tumore pozitivne na fuzije gena *NTRK*, mjerljivu bolest prema verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) i najmanje 6 mjeseci praćenja nakon prve doze lijeka Rozlytrek te prethodno nisu smjeli primati inhibitore TRK (nisu bili uključeni bolesnici za koje se znalo da imaju istodobne pogonske mutacije). Bolesnike s primarnim tumorima SŽS-a ocjenjivalo se zasebno, na temelju Kriterija za ocjenu odgovora kod neuroonkoloških bolesti (engl. *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO). Bolesnici su primali Rozlytrek u peroralnoj dozi od 600 mg jedanput na dan do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija.

Djelotvornost se ocjenjivala u 74 odrasla bolesnika sa solidnim tumorima i fuzijama gena *NTRK* koja su bila uključena u navedena ispitivanja. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su sljedeće: 47,3% bolesnika bili su muškarci; medijan dobi iznosio je 57 godina (raspon: 21 do 83 godine), s 35% bolesnika starijih od 65 godina i 14,9% starijih od 75 godina; 70% bolesnika bili su bijelci, 17,6% Azijci, a njih 5,5% bilo je hispanoameričkog ili latinoameričkog podrijetla; 59,7% bolesnika nikad nije pušilo. Funkcionalni ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) status bolesnika na početku ispitivanja iznosio je 0 (40,5%), 1 (45,9%) ili 2 (13,5%). Većina je bolesnika (97,3%) imala metastatsku bolest (najčešća su metastatska sjela bila pluća [60,8%], limfni čvorovi [52,7%] i mozak [25,7%]), 2,7% bolesnika imalo je lokalno uznapredovalu bolest; 86,5% bolesnika prethodno je primilo liječenje za svoj rak, uključujući kirurški zahvat (82,4%), radioterapiju (63,5%) i kemoterapiju (81,1%), dok 27% bolesnika prethodno nije primalo sistemsku terapiju za metastatsku bolest. Najčešći oblici raka bili su sarkom (21,6%), rak pluća (17,6%), tumori žlijezda slinovnica (17,6%), rak štitnjače (9,5%), kolorektalni rak (9,5%) i rak dojke (8,1%). Većina bolesnika (97,3%) imala je fuziju gena *NTRK* utvrđenu sekvenciranjem nove generacije (engl. *next-generation sequencing*, NGS), dok je 2,7% bolesnika imalo fuziju gena *NTRK* utvrđenu drugim testovima utemeljenima na detekciji nukleinskih kiselina. Ukupan medijan trajanja praćenja od primitka prve doze iznosio je 14,2 mjeseca.

Rezultati za djelotvornost u bolesnika sa solidnim tumorima pozitivnima na fuzije gena *NTRK* sažeto su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7: Ukupna djelotvornost prema ocjeni BICR-a u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima pozitivnima na fuzije gena *NTRK*

Mjere ishoda za djelotvornost	Rozlytrek N = 74
Primarne mjere ishoda (prema ocjeni BICR-a; RECIST 1.1)	
Stopa objektivnog odgovora	
Broj odgovora	47/74
ORR% (95% CI)	63,5% (51,5; 74,4)
Potpun odgovor, n (%)	5 (6,8%)
Djelomičan odgovor, n (%)	42 (56,8%)
Trajanje odgovora	
Broj (%) bolesnika s događajima	21/47 (44,7%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	12,9 (9,3; NO)
Odgovor održan 6 mjeseci, % (95% CI)	71% (58; 85)
Odgovor održan 9 mjeseci, % (95% CI)	65% (51; 80)
Odgovor održan 12 mjeseci, % (95% CI)	55% (39; 72)
NO = ne može se ocijeniti. Intervali pouzdanosti (engl. <i>confidence intervals</i> , CI) izračunati su Clopper-Pearsonovom metodom. *Medijan i percentili procijenjeni su Kaplan-Meierovom metodom.	

Stopa objektivnog odgovora i trajanje odgovora prema tipu tumora u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima pozitivnima na fuzije gena *NTRK* prikazana je u Tablici 8 u nastavku.

Tablica 8: Djelotvornost prema tipu tumora u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima pozitivnima na fuzije gena *NTRK*

Tip tumora	Bolesnici (N=74)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Raspon (mjeseci)
Sarkom	16	9 (56,3)	(29,9; 80,3)	2,8; 15,1
Rak pluća nemalih stanica	13	9 (69,2)	(38,6; 90,9)	1,4*; 25,9*
Rak žlijezda slinovnica (MASC)	13	12 (92,3)	(64,0; 99,8)	2,8; 22,1*
Rak dojke (sekretorni)	4	4 (100)	(39,8; 100)	5,5; 20,2*
Rak dojke (nesekretorni)	2	NO, PR	NP	4,2
Rak štitnjače	7	3 (42,9)	(9,9; 81,6)	5,6; 10,9*
Kolorektalni rak	7	2 (28,6)	(3,7; 71)	7,9*; 15,2
Neuroendokrini rak	4	2 (50,0)	(6,8; 93,2)	1,9*; 9,2*
Rak gušterače	3	2 (66,7)	(9,4; 99,2)	7,1; 12,9
Rak jajnika	1	Bez CR-a/PD-a	NP	26,0*
Karcinom endometrija	1	PR	NP	26,0*
Kolangiokarcinom	1	PR	NP	9,3
Rak probavnog sustava (drugi)	1	PR	NP	5,6*
Neuroblastom	1	NO	NP	NP
* Cenzurirano ORR: stopa objektivnog odgovora; DOR: trajanje odgovora; MASC (engl. <i>mammary analogue secretory carcinoma</i>) = sekretorni karcinom nalik karcinomu mliječnih žlijezda; NP = nije primjenjivo zbog malog broja ili izostanka odgovora; CR (engl. <i>complete response</i>) = potpun odgovor; PR (engl. <i>partial response</i>) = djelomičan odgovor; PD (engl. <i>progressive disease</i>) = progresija bolesti; NO = ne može se ocijeniti.				

Budući da su oblici raka pozitivni na fuzije gena *NTRK* rijetki, ispitivali su se bolesnici s različitim vrstama tumora, za neke od kojih je postojao samo ograničen broj bolesnika, zbog čega procijenjeni ORR za pojedinu vrstu tumora nije posve pouzdan. ORR u ukupnoj populaciji možda ne odražava očekivani odgovor kod pojedine specifične vrste tumora.

ORR u 30 bolesnika kod kojih je prije liječenja lijekom Rozlytrek provedena opsežna molekularna karakterizacija iznosio je 56,7% (37,4; 74,5); među njima je ORR u 24 bolesnika koja su uz fuziju gena *NTRK* imala i druge genske mutacije iznosio 50% (29,1;70,9), dok je ORR u 6 bolesnika bez drugih genskih mutacija iznosio 83,3% (35,9; 99,6).

Intrakranijalni odgovor

Ocjenom BICR-a utvrđena je podskupina od 16 odraslih bolesnika koji su na početku ispitivanja imali metastaze u SŽS-u, uključujući 8 bolesnika s mjerljivim lezijama u SŽS-u. Intrakranijalni odgovor (IK) prema ocjeni BICR-a na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija zabilježen je u 5 od tih 8 bolesnika (1 potpun odgovor i 4 djelomična odgovora), što znači da je ORR iznosio 62,5% (95% CI: 24,5; 91,5), a trajanje odgovora nije se moglo ocijeniti (5,0; NO). Četiri od tih 8 bolesnika primilo je intrakranijalnu radioterapiju mozga unutar 2 mjeseca prije početka liječenja lijekom Rozlytrek.

Primarni tumor SŽS-a

U sva je tri ispitivanja ukupno sedam odraslih bolesnika s primarnim tumorima SŽS-a liječeno lijekom Rozlytrek uz minimalno 6 mjeseci praćenja. Jedan od tih sedam odraslih bolesnika ostvario je objektivni odgovor prema ocjeni BICR-a na temelju Kriterija za ocjenu odgovora kod neuroonkoloških bolesti (engl. *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO).

Djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika

Djelotvornost lijeka Rozlytrek u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 ili više godina utvrđena je na temelju ekstrapolacije podataka iz triju otvorenih, kliničkih ispitivanja s jednom skupinom provedenih u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima pozitivnima na fuzije gena *NTRK* (*ALKA*, *STARTRK-1* i *STARTRK-2*) i podataka o djelotvornosti i farmakokinetici prikupljenih u pedijatrijskih bolesnika uključenih u ispitivanje *STARTRK-NG*. Najbolji ukupan odgovor prema ocjeni BICR-a u 5 pedijatrijskih bolesnika (svi su bolesnici bili mlađi od 12 godina i bili praćeni više od 6 mjeseci; 3 bolesnika imala su solidni tumor, a 2 bolesnika primarni tumor u SŽS-u) uključivao je 2 potpuna odgovora (epiteloidni glioblastom i infantilni fibrosarkom) i 3 djelomična odgovora (gliom visokog stupnja, infantilni fibrosarkom i metastatski melanom). Četiri od pet pedijatrijskih bolesnika i dalje je imalo odgovor na dan prestanka prikupljanja podataka (vidjeti dio 4.2).

ROS1-pozitivan NSCLC

Djelotvornost lijeka Rozlytrek ocjenjivala se u objedinjenoj podskupini bolesnika s *ROS1*-pozitivnim metastatskim NSCLC-om koji su primali Rozlytrek u peroralnoj dozi od 600 mg jedanput na dan, a bili su uključeni u jedno od tri multicentrična, otvorena klinička ispitivanja s jednom skupinom (*ALKA*, *STARTRK-1* i *STARTRK-2*). Za uključivanje u tu objedinjenu podskupinu bolesnici su morali imati histološki potvrđen rekurentni ili metastatski *ROS1*-pozitivan NSCLC, funkcionalni ECOG status ≤ 2 , mjerljivu bolest prema verziji 1.1 RECIST kriterija i ≥ 6 mjeseci praćenja te prethodno nisu smjeli primiti inhibitor *ROS1*. U svih je bolesnika na početku ispitivanja provedena ocjena na lezije u SŽS-u.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ORR i DOR prema ocjeni BICR-a na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su PFS, OS te u bolesnika koji su na početku ispitivanja imali metastaze u SŽS-u IK-ORR i IK-DOR (također prema ocjeni BICR-a na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija).

Djelotvornost se ocjenjivala u 161 bolesnika s *ROS1*-pozitivnim NSCLC-om. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su sljedeće: 35,4% bolesnika bili su muškarci; medijan dobi iznosio je 54 godine (raspon: 20 do 86 godina); 24,2% bolesnika bilo je starije od 65 godina, a 4,3% bolesnika starije od 75 godina; 44,1% bolesnika bili su bijelci, 45,3% Azijci, 4,3% crnci, a 2,6% bolesnika bilo je hispanoameričkog ili latinoameričkog podrijetla; 62,7% bolesnika nikad nije pušilo. Funkcionalni ECOG status bolesnika na početku ispitivanja iznosio je 0 (41%), 1 (49,1%) ili 2 (9,9%). Većina je bolesnika (98,1%) imala metastatsku bolest (najčešća sijela bila su limfni čvorovi [69,6%], pluća

[50,3%] i mozak [32,9%]), dok je 1,9% bolesnika imalo lokalno uznapredovalu bolest, a 37,3% bolesnika prethodno nije primalo sistemsku terapiju za metastatsku bolest. Pozitivan nalaz na *ROSI* utvrđen je NGS-om u 83% bolesnika, fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH) u 9% bolesnika i polimeraznom lančanom reakcijom reverznom transkriptazom (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) u 8% bolesnika. Ukupan medijan trajanja praćenja od primitka prve doze iznosio je 15,8 mjeseci.

Rezultati za djelotvornost u bolesnika s *ROSI*-pozitivnim NSCLC-om sažeto su prikazani u Tablici 9.

Tablica 9: Ukupna djelotvornost prema ocjeni BICR-a u bolesnika s *ROSI*-pozitivnim NSCLC-om

Mjera ishoda za djelotvornost	Rozlytrek N = 161
Primarne mjere ishoda (prema ocjeni BICR-a, RECIST 1.1)	
Stopa objektivnog odgovora	
Broj odgovora	108/161
ORR% (95% CI)	67,1% (59,25; 74,27)
Potpun odgovor, n (%)	14 (8,7%)
Djelomičan odgovor, n (%)	94 (58,4%)
Trajanje odgovora*	
Broj (%) bolesnika s događajima	48/108 (44,4%)
Raspon (mjeseci)	1,8** - 42,3**
Odgovor održan 6 mjeseci, % (95% CI)	83% (76; 90)
Odgovor održan 9 mjeseci, % (95% CI)	75% (67; 84)
Odgovor održan 12 mjeseci, % (95% CI)	63% (53; 73)
Sekundarne mjere ishoda (prema ocjeni BICR-a, RECIST 1.1)	
PFS	
Broj (%) bolesnika s događajima	82/161 (50,9%)
6-mjesečni PFS, % (95% CI)	77% (70; 84)
9-mjesečni PFS, % (95% CI)	66% (58; 74)
12-mjesečni PFS, % (95% CI)	55% (47; 64)
Ukupno preživljenje*	
Broj (%) bolesnika s događajima	38/161 (23,6%)
6-mjesečni OS, % (95% CI)	91% (87; 96)
9-mjesečni OS, % (95% CI)	86% (81; 92)
12-mjesečni OS, % (95% CI)	81% (74; 87)
NP = ne može se procijeniti. Intervali pouzdanosti (CI) izračunati su Clopper-Pearsonovom metodom. *Stope bez događaja procijenjene su Kaplan-Meierovom metodom. **Cenzurirano	

Među bolesnicima s *ROSI*-pozitivnim NSCLC-om koji su bili pogodni za ocjenu djelotvornosti i praćeni tijekom ≥ 12 mjeseci (N=94), ORR je iznosio 73,4% (95% CI: 63,3; 82), medijan trajanja odgovora bio je 16,5 mjeseci (95% CI: 14,6; 28,6), a medijan PFS-a 16,8 mjeseci (95% CI: 12; 21,4).

Intrakranijalni odgovor

Ocjenom BICR-a utvrđena je podskupina od 46 bolesnika s *ROSI*-pozitivnim NSCLC-om koji su na početku ispitivanja imali metastaze u SŽS-u, uključujući 24 bolesnika s mjerljivim lezijama u SŽS-u. Intrakranijalni odgovor prema ocjeni BICR-a na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija prijavljen je u 19 od ta 24 bolesnika (3 potpuna odgovora i 16 djelomičnih odgovora), što znači da je ORR iznosio 79,2% (95% CI: 57,8; 92,9). Postotak bolesnika (95% CI) kod kojih je odgovor trajao ≥ 6 mjeseci, ≥ 9 mjeseci i ≥ 12 mjeseci iznosio je 76% (56; 97), 62% (38; 86) odnosno 55% (29; 80) (Kaplan-

Meierove procjene). Devet od ta 24 bolesnika primilo je intrakranijalnu radioterapiju mozga unutar 2 mjeseca prije početka liječenja lijekom Rozlytrek.

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rozlytrek u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju lokalno uznapredovalih ili metastatskih solidnih tumora pozitivnih na fuzije gena *NTRK* (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri entrektiniba i njegova glavnog aktivnog metabolita (M5) opisani su u bolesnika sa solidnim tumorima pozitivnima na fuzije gena *NTRK* i *ROS1*-pozitivnim NSCLC-om te u zdravih ispitanika. Farmakokinetika entrektiniba i metabolita M5 linearna je te neovisna o dozi i vremenu. Stanje dinamičke ravnoteže uz svakodnevnu primjenu lijeka Rozlytrek postiže se unutar tjedan dana za entrektinib odnosno dva tjedna za M5.

Prema podacima *in vitro*, entrektinib je slab supstrat P-gp-a. Točan doprinos P-gp-a *in vivo* nije poznat. M5 je supstrat P-gp-a. Entrektinib nije supstrat BCRP-a, ali M5 jest. Entrektinib i M5 nisu supstrati prijenosnika OATP1B1 i OATP1B3.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jedne doze od 600 mg lijeka Rozlytrek nakon obroka u bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na fuzije gena *NTRK* i pozitivnim na *ROS1*, entrektinib se brzo apsorbirao, dostigavši maksimalne plazmatske koncentracije (T_{max}) nakon približno 4 - 6 sati. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, kod primjene entrektiniba u dozi od 600 mg jedanput na dan stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 5 dana.

Nije opažen klinički značajan učinak hrane na bioraspodjivost entrektiniba.

Distribucija

Entrektinib i njegov glavni aktivni metabolit M5 u velikoj se mjeri vezuju za proteine u plazmi ljudi neovisno o koncentraciji lijeka. Entrektinib i M5 u sličnoj su se mjeri vezivali za proteine u plazmi ljudi te je pri klinički značajnoj koncentraciji njihov vezani udio iznosio > 99%.

Nakon primjene jedne peroralne doze entrektiniba, geometrijska srednja vrijednost volumena distribucije (V_z/F) iznosila je 600 l, što ukazuje na opsežnu distribuciju lijeka. Entrektinib je u stanju dinamičke ravnoteže pokazao omjer koncentracija lijeka u mozgu i plazmi od 0,4 do 2,2 kod različitih životinjskih vrsta (miševa, štakora i pasa) pri klinički značajnim razinama sistemske izloženosti.

Biotransformacija

Entrektinib se prvenstveno metabolizira posredstvom CYP3A4 (~76%). U njegovu metabolizmu u manjoj mjeri sudjeluje i nekoliko drugih CYP enzima te UGT1A4, čiji se ukupan udio u metabolizmu procjenjuje na < 25%. Aktivni metabolit M5 (koji nastaje posredstvom CYP3A4) te izravni

N-glukoronidni konjugat M11 (koji nastaje posredstvom UGT1A4) dva su glavna utvrđena metabolita entrektiniba u cirkulaciji.

Eliminacija

Prema populacijskom farmakokinetičkom modelu, procijenjena srednja vrijednost akumulacije u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene entrektiniba u dozi od 600 mg jedanput na dan iznosila je 1,89 (\pm 0,381) za entrektinib te 2,01 (\pm 0,437) za M5. Nakon peroralne primjene jedne doze radioizotopom [^{14}C] označenog entrektiniba 83% radioaktivnosti izlučilo se kroz feces (36% doze u obliku neizmijenjenog entrektiniba i 22% u obliku metabolita M5), uz minimalno izlučivanje kroz mokraću (3%).

Entrektinib i M5 čine približno 73% radioaktivnosti u sistemskoj cirkulaciji pri maksimalnoj koncentraciji (C_{max}) te približno polovicu ukupne vrijednosti AUC_{INF} radioaktivnog materijala.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjeni prividni klirens (CL/F) iznosio je 19,6 l/h za entrektinib te 52,4 l/h za M5. Procijenjeno poluvrijeme eliminacije iznosi 20 sati za entrektinib te 40 sati za M5.

Linearnost/nelinearnost

Entrektinib ima linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 100 mg do 600 mg.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Podaci dobiveni populacijskim farmakokinetičkim analizama pokazuju da se u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 ili više godina dozom lijeka Rozlytrek od 400 mg jedanput na dan kod tjelesne površine u rasponu od 1,11 m² do 1,50 m² te dozom lijeka Rozlytrek od 600 mg jedanput na dan kod tjelesne površine \geq 1,51 m² postiže slična sistemska izloženost kao i kod primjene 600 mg lijeka Rozlytrek jedanput na dan u odraslih.

Starije osobe

Farmakokinetička analiza nije ukazala na razlike u izloženosti entrektinibu između bolesnika starijih od 65 godina i mlađih odraslih osoba.

Oštećenje bubrežne funkcije

Kroz mokraću se u neizmijenjenom obliku izlučuju zanemarive količine entrektiniba i njegova aktivnog metabolita M5 (~3% doze), što pokazuje da bubrežni klirens igra malu ulogu u eliminaciji entrektiniba. Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, oštećenje bubrežne funkcije nema značajnog učinka na farmakokinetiku entrektiniba. Utjecaj teškog oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku entrektiniba nije poznat.

Oštećenje jetrene funkcije

Budući da se entrektinib prvenstveno eliminira metabolizmom u jetri, oštećenje jetrene funkcije može povećati plazmatske koncentracije entrektiniba i/ili njegova glavnog aktivnog metabolita M5. Dostupni su ograničeni klinički podaci za bolesnike s oštećenjem jetrene funkcije.

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici entrektiniba u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Utjecaj umjerenog do teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku entrektiniba nije poznat.

Učinci dobi, tjelesne težine, rase i spola

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici entrektiniba na temelju dobi (4 - 86 godina), spola, rase (Azijci, crnci i bijelci) i tjelesne težine (32 - 130 kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal entrektiniba.

Genotoksičnost

Entrektinib se nije pokazao mutagenim u *in vitro* testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test), ali je pokazao potencijal za abnormalnu segregaciju kromosoma (aneugenost) u kulturama limfocita iz ljudske periferne krvi. Entrektinib nije bio klastogen ni aneugen u *in vivo* mikronukleusnom testu provedenom na štakorima i nije uzrokovao oštećenje DNK u kometnom testu na štakorima.

Poremećaj plodnosti

Nisu provedena posebna ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenio učinak entrektiniba na plodnost. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenima na štakorima i psima nisu opaženi štetni učinci entrektiniba na reproduktivne organe mužjaka i ženki pri izloženosti približno 2,4 odnosno 0,6 puta većoj od one koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze (na temelju AUC-a).

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju embriofetalnog razvoja provedenom na štakorima opažene su toksičnost za majku (smanjen prirast tjelesne težine i unos hrane) te malformacije ploda (uključujući poremećaje zatvaranja dijelova tijela te malformacije kralježaka i rebra) kod primjene entrektiniba u dozi od 200 mg/kg na dan, kojom se postiže približno dvostruko veća izloženost od one u ljudi nakon primjene preporučene doze (na temelju AUC-a). Smanjenje tjelesne težine ploda ovisno o odgovoru na dozu (niska, srednja i visoka doza) i smanjeno okoštavanje skeleta (srednja i visoka doza) opaženi su pri izloženosti < 2 puta većoj od one koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze (na temelju AUC-a).

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

Toksičnosti povezane s entrektinibom opažene u ispitivanjima ponovljenih doza na odraslim štakorima i psima te juvenilnim štakorima uključivale su učinke na SŽS (konvulzije, poremećaj hoda, tremor) pri razini izloženosti $\geq 0,2$ puta izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze (na temelju C_{max}) te učinke na kožu (kraste/rane) i smanjene vrijednosti parametara crvene krvne slike pri razini izloženosti $\geq 0,1$ puta izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze (na temelju AUC-a). U odraslih štakora i pasa opaženi su učinci na jetru (povišene vrijednosti ALT-a i hepatocelularna nekroza) pri razini izloženosti $\geq 0,6$ puta izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze (na temelju AUC-a). U pasa je opažen i proljev pri razini izloženosti $\geq 0,1$ puta izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze (na temelju AUC-a) te produljenja QT/QTc intervala pri razini izloženosti $\geq 0,1$ puta izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze (na temelju C_{max}).

Toksikološko ispitivanje na juvenilnim štakorima

U 13-tjednom toksikološkom ispitivanju na juvenilnim štakorima životinje su dozu primale svakodnevno od 7. do 97. dana nakon okota (što približno odgovara razdoblju od rođenja do odrasle dobi u ljudi). Uz učinke na SŽS, ptozu i učinke na kožu, u razdobljima doziranja i oporavka opažene su smanjene vrijednosti parametara crvene krvne slike te učinci na rast i razvoj, uključujući smanjen prirast tjelesne težine i odgođeno spolno sazrijevanje (kod primjene doze od ≥ 4 mg/kg na dan, kojom se postiže izloženost približno 0,1 puta izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze [na

temelju AUC-a]). Opaženi su neurobihevioralni deficiti utvrđeni opservacijskom ocjenom funkcioniranja (smanjena širina raskoraka doskočnih nogu [engl. *landing foot splay*] te smanjena snaga hvata [engl. *grip strength*] prednjih i stražnjih nogu koja se manifestirala u nešto starijoj dobi) i ocjenom učenja i pamćenja (kod primjene doze od ≥ 8 mg/kg na dan, kojom se postiže izloženost približno 0,2 puta izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze [na temelju AUC-a]) te skraćanje bedrene kosti (kod primjene doze od ≥ 16 mg/kg na dan, kojom se postiže izloženost približno 0,3 puta izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze [na temelju AUC-a]).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

tartaratna kiselina
laktoza
hipromeloza
krospovidon
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172 – tvrda kapsula od 100 mg)
Boja *Sunset yellow FCF* (E110 – tvrda kapsula od 200 mg)

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol
Boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Rozlytrek 100 mg tvrde kapsule

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) koje sadrže 30 tvrdih kapsula, sa zatvaračem za evidenciju otvaranja sigurnim za djecu i silika gelom kao sredstvom za sušenje uklopljenim u zatvarač.

Rozlytrek 200 mg tvrde kapsule

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) koje sadrže 90 tvrdih kapsula, sa zatvaračem za evidenciju otvaranja sigurnim za djecu i silika gelom kao sredstvom za sušenje uklopljenim u zatvarač.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno okarakterizirala djelotvornost entrektiniba u bolesnika s bolešću u SŽS-u na početku liječenja, nositelj odobrenja treba provesti i predati rezultate randomiziranog kontroliranog ispitivanja naspram krizotiniba u prethodno neliječenih bolesnika s <i>ROS1</i> -pozitivnim NSCLC-om. Primarna mjera ishoda bit će PFS u podskupini bolesnika s metastazama u SŽS-u na početku ispitivanja. Izvješće o kliničkom ispitivanju treba predati do:	31. prosinca 2027.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a stavku 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno potvrdila djelotvornost entrektiniba neovisno o histološkom tipu tumora u odraslih i pedijatrijskih bolesnika, nositelj odobrenja treba predati analizu objedinjenih podataka za povećan uzorak bolesnika pozitivnih na fuzije gena <i>NTRK</i> iz ispitivanja STARTRK-2 i STARTRK-NG, koja su u tijeku, kao i bilo kojeg dodatnog kliničkog ispitivanja koje se provodi prema usuglašenom planu ispitivanja. Nositelj odobrenja treba predati rezultate interim analize sigurnosti i djelotvornosti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika pogodnih za ocjenu djelotvornosti kod <i>NTRK</i> , uključujući adolescente koji su dostupni prema integriranom planu statističkih analiza.	31. ožujka 2027.
Kako bi se dodatno istražio utjecaj prisutnosti/odsutnosti drugih molekularnih promjena na djelotvornost entrektiniba, nositelj odobrenja treba predati rezultate genomskog profiliranja tumora na uzorcima plazme i/ili tkiva ako je moguće na početku ispitivanja i u trenutku progresije bolesti, zajedno s pripadajućim kliničkim ishodima prema histološkom tipu tumora za bolesnike iz ažurirane analize objedinjenih podataka.	31. ožujka 2027.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Rozlytrek 100 mg tvrde kapsule
entrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg entrektiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1460/001

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

rozlytrek 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Rozlytrek 100 mg tvrde kapsule
entrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg entrektiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

30 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Rozlytrek 200 mg tvrde kapsule
entrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg entrektiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i azo-boju *Sunset yellow FCF* (E110). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

90 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1460/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

rozlytrek 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Rozlytrek 200 mg tvrde kapsule
entrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg entrektiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i azo-boju *Sunset yellow FCF* (E110). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

90 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Rozlytrek 100 mg tvrde kapsule Rozlytrek 200 mg tvrde kapsule entrektinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rozlytrek i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rozlytrek
3. Kako uzimati Rozlytrek
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rozlytrek
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rozlytrek i za što se koristi

Što je Rozlytrek

Rozlytrek je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar entrektinib.

Za što se Rozlytrek koristi

Rozlytrek se koristi za liječenje:

- odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina sa solidnim tumorom (rakom) u različitim dijelovima tijela uzrokovanim promjenom u genu za neurotrofni receptorsku tirozinsku kinazu (engl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK*), ili
- odraslih osoba oboljelih od jedne vrste raka pluća, koji se zove rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer, NSCLC*), a uzrokuje ga promjena u genu *ROS1*.

Solidni tumor pozitivan na fuzije gena *NTRK*

Koristi se ako:

- je test pokazao da stanice Vašeg raka imaju promjenu u genima koji se zovu *NTRK* te da se rak proširio unutar zahvaćenog organa ili na druge organe u tijelu, ili ako bi kirurški zahvat radi odstranjivanja raka vjerojatno doveo do teških komplikacija (pogledajte odlomak „Kako Rozlytrek djeluje“ u nastavku), te
- niste bili liječeni lijekovima koji se zovu inhibitori *NTRK*
- druge terapije nisu djelovale ili nisu prikladne za Vas

ROS1-pozitivan rak pluća nemalih stanica (NSCLC)

Koristi se ako je Vaš rak pluća:

- ROS1-pozitivan – to znači da stanice raka imaju promjenu u genu koji se zove *ROS1* (pogledajte odlomak „Kako Rozlytrek djeluje“ u nastavku)
- te se proširio (metastazirao) u druge dijelove tijela
- a dosad niste liječeni lijekovima koji se zovu inhibitori ROS1

Kako Rozlytrek djeluje

Rozlytrek djeluje tako što blokira djelovanje abnormalnih enzima uzrokovano promjenom u genima *NTRK* ili *ROS1* koji su odgovorni za stvaranje tih enzima. Takvi neispravni enzimi potiču rast stanica raka.

Rozlytrek može usporiti ili zaustaviti rast raka. Također može pomoći smanjiti veličinu raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rozlytrek

Nemojte uzeti Rozlytrek

- ako ste alergični na entrektinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego uzmete Rozlytrek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Rozlytrek:

- ako ste nedavno doživjeli gubitak pamćenja, smetenost, halucinacije ili promjene psihičkog stanja
- ako ste u prošlosti imali prijelome kostiju ili stanja koja mogu povećati Vaš rizik od prijeloma kostiju, a zovu se osteoporoza ili osteopenija
- ako imate zatajenje srca (nesposobnost srca da pumpa krv dostatno da opskrbi tijelo kisikom) – znakovi mogu uključivati kašalj, nedostatak zraka te oticanje nogu ili ruku
- ako imate ili ste imali srčane tegobe ili poremećaj srčane provodljivosti koji se zove produljen QTc interval - to je vidljivo na elektrokardiogramu (EKG-u), ili niske razine elektrolita (kalija, magnezija, kalcija ili fosfora) u krvi
- ako imate nasljedni poremećaj koji se zove nepodnošenje galaktoze, prirodni nedostatak laktaze ili malapsorpcija glukoze i galaktoze

Drugi lijekovi i Rozlytrek

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, Rozlytrek može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Isto tako neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Rozlytrek.

Osobito je važno da kažete liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove za gljivične infekcije (antimikotike) – kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol
- lijekove koji se koriste za liječenje sindroma stečenog nedostatka imuniteta (AIDS) / infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) – kao što su ritonavir ili sakvinavir
- biljni lijek za depresiju – gospinu travu
- lijekove za sprječavanje napadaja (antiepileptike) – kao što su fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital
- lijekove za tuberkulozu – kao što su rifampicin i rifabutin

- lijekove za liječenje solidnih tumora i raka krvi – topotekan, lapatinib, mitoksantron, apalutamid, metotreksat
- lijek za glavobolje migrenskog tipa – ergotamin
- lijek za ublažavanje jake boli – fentanil
- lijek za psihičku bolest (psihoze) ili ublažavanje nevoljnih pokreta i zvukova (Touretteov sindrom) – pimozid
- lijek za nepravilni srčani ritam – kinidin
- lijekove koji sprječavaju nastanak krvnih ugrušaka – varfarin, dabigatraneteksilat
- lijekove za želučani refluks (žgaravicu) – cisaprid, omeprazol
- lijekove koji snižuju razinu kolesterola u krvi – atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin
- lijekove koji potiskuju imunski sustav tijela kako bi spriječili da tijelo odbaci presađeni organ – sirolimus, takrolimus, ciklosporin
- lijekove za depresiju – paroksetin, fluvoksamin
- lijekove za snižavanje razine šećera u krvi – repaglinid, tolbutamid
- lijekove za visok krvni tlak – bosentan, felodipin, nifedipin, verapamil.

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što uzmete Rozlytrek.

Rozlytrek s hranom i pićem

Nemojte piti sok od grejpa niti jesti grejp ili gorke naranče dok se liječite lijekom Rozlytrek jer to može povećati količinu lijeka u krvi do štetne razine.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Žene i kontracepcija

Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek jer on može naškoditi djetetu. Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 5 tjedana po njegovu završetku.

Nije poznato može li Rozlytrek smanjiti učinak kontracepcijskih sredstava (pilula ili hormonskih implantata). Trebate koristiti još jednu pouzdanu metodu kontracepcije, kao što je mehanička barijera (npr. prezervativ), kako ne biste zatrudnjeli dok uzimate Rozlytrek i još 5 tjedana nakon završetka liječenja.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije za Vas i Vašeg partnera.

Muškarci i kontracepcija

Vaša partnerica ne smije zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek jer on može naškoditi djetetu. Ako Vaša partnerica može zatrudnjeti, morate koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca po njegovu završetku. Razgovarajte sa svojim liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije za Vas i Vašu partnericu.

Trudnoća

- Nemojte uzimati Rozlytrek ako ste trudni jer on može naškoditi Vašem djetetu.
- Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom ili unutar 5 tjedana nakon uzimanja posljednje doze, odmah o tome obavijestite liječnika.

Dojenje

Nemojte dojiti dok uzimate ovaj lijek. Naime, nije poznato izlučuje li se Rozlytrek u majčino mlijeko pa bi mogao naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Rozlytrek može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Rozlytrek može uzrokovati:

- zamagljen vid
- omaglicu
- nesvjesticu (gubitak svijesti)
- umor
- promjene psihičkog stanja, smetenost ili halucinacije (vidite stvari kojih nema)

Ako se to dogodi, ne smijete upravljati vozilima, voziti bicikl ni raditi s teškim strojevima sve dok se simptomi ne povuku. Pitajte liječnika ili ljekarnika smijete li upravljati vozilima i raditi sa strojevima.

Rozlytrek sadrži:

- **laktozu** (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.
- **boju *Sunset yellow FCF* (E 110), ali samo u tvrdim kapsulama od 200 mg.** Ova boja može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Rozlytrek

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Odrasli

- Preporučena doza je 3 kapsule od 200 mg jedanput na dan (ukupno 600 mg).
- Ako se budete osjećali loše, liječnik će Vam možda smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili posve obustaviti liječenje.

Djeca

- Rozlytrek se može primjenjivati u djece u dobi od 12 ili više godina.
- Liječnik će odrediti odgovarajuću dozu lijeka, ovisno o visini i težini djeteta.

Kako uzimati lijek

Rozlytrek se uzima kroz usta, s hranom ili bez nje. Svaku kapsulu progutajte cijelu. Kapsule nemojte otvarati ni rastapati jer je njihov sadržaj vrlo gorak.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka Rozlytrek

Ako povratite odmah nakon uzimanja doze lijeka Rozlytrek, uzmite novu dozu.

Ako uzmete više lijeka Rozlytrek nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Rozlytrek nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka i ovu uputu.

Ako zaboravite uzeti Rozlytrek

- Ako je do sljedeće doze preostalo više od 12 sati, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite.

- Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, nemojte uzeti propuštenu dozu, već uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati Rozlytrek

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora s liječnikom. Važno je da Rozlytrek uzimate svakodnevno, onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka mogu se javiti sljedeće nuspojave.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako nakon uzimanja lijeka Rozlytrek primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava. Liječnik će Vam možda smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili posve obustaviti liječenje ako imate:

- kašalj, nedostatak zraka i oticanje nogu ili ruku (zadržavanje tekućine). To mogu biti znakovi srčanih tegoba.
- smetenost, promjene raspoloženja, poteškoće s pamćenjem ili halucinacije (vidite stvari kojih nema)
- omaglicu, ošamućenost ili nepravilne ili ubrzane otkucaje srca, jer to mogu biti znakovi poremećaja srčanog ritma
- bol u zglobovima, bol u kostima, koštane deformacije ili promjene u sposobnosti kretanja
- bubrežne tegobe ili artritis, jer bi oni mogli biti posljedica visokih razina mokraćne kiseline u krvi

Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- umor
- zatvor
- promjene osjeta okusa
- nestabilnost ili omaglica
- oticanje
- proljev
- mučnina
- poremećaj osjeta dodira koji se očituje kao svrbež, trnci ili osjećaj žarenja
- nedovoljan broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- nedostatak zraka
- povećanje tjelesne težine
- povišena razina kreatinina u krvi (tvari koja se obično izlučuje kroz bubrege u mokraću)
- bol, uključujući bol u leđima, bol u vratu, bol u mišićima i kostima, bol u udovima
- povraćanje
- kašalj
- vrućica

- bol u mišićima
- bol u zglobovima
- glavobolja
- nizak krvni tlak
- povišene razine određenih jetrenih enzima u krvi (ALT/ AST)
- neuobičajen neugodan osjećaj u rukama ili nogama
- gubitak mišićne koordinacije, nestabilnost pri hodu
- poremećaj uobičajenih obrazaca spavanja
- plućna infekcija
- infekcija mokraćnih putova
- mišićna slabost
- smanjen tek
- zamagljen vid
- osip
- smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu neutrofili
- bol u trbuhu
- nemogućnost potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura
- otežano gutanje

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- poremećaji raspoloženja
- dehidracija
- tekućina u plućima
- nesvjestica
- pojačana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- promjene razina određenih kemijskih spojeva u krvi uzrokovane brзом razgradnjom tumorskih stanica, koje mogu uzrokovati oštećenje organa, uključujući bubrege, srce i jetru

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rozlytrek

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rozlytrek sadrži

Djelatna tvar je entrektinib.

Rozlytrek 100 mg: jedna kapsula sadrži 100 mg entrektiniba.

Rozlytrek 200 mg: jedna kapsula sadrži 200 mg entrektiniba.

Drugi sastojci su:

- *Sadržaj kapsule:* tartaralna kiselina, laktoza (pogledajte odlomak „Rozlytrek sadrži laktozu“ u dijelu 2), hipromeloza, krosповidon, mikrokristalična celuloza, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
- *Ovojnica kapsule:* hipromeloza, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172; za Rozlytrek kapsulu od 100 mg), boja *sunset yellow FCF* (E110; za Rozlytrek kapsulu od 200 mg). Pogledajte odlomak „Rozlytrek sadrži boju *Sunset yellow FCF* (E110)“ u dijelu 2.
- *Tinta za označavanje:* šelak, propilenglikol, boja *indigo carmine aluminium lake* (E132).

Kako Rozlytrek izgleda i sadržaj pakiranja

Rozlytrek 100 mg tvrde kapsule su neprozirne žute kapsule, koje na tijelu imaju plavom tintom otisnutu oznaku ENT 100.

Rozlytrek 200 mg tvrde kapsule su neprozirne narančaste kapsule, koje na tijelu imaju plavom tintom otisnutu oznaku ENT 200.

Kapsule dolaze u bočicama koje sadrže:

- 30 tvrdih kapsula lijeka Rozlytrek od 100 mg ili
- 90 tvrdih kapsula lijeka Rozlytrek od 200 mg

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Roche Products (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 Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.