

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Rozlytrek 100 mg hörð hylki
Rozlytrek 200 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Rozlytrek 100 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af entrectinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 65 mg af laktósa.

Rozlytrek 200 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af entrectinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 130 mg af laktósa og 0,6 mg af azólitarefninu sunset yellow FCF (E110).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Rozlytrek 100 mg hörð hylki

Stærð 2 (18 mm á lengd), hart hylki með gulum ógegnisæjum bol og loki, með ENT 100 prentuðu með bláum lit á bolinn.

Rozlytrek 200 mg hörð hylki

Stærð 0 (21,7 mm á lengd), hart hylki með appelsínugulum ógegnisæjum bol og loki, með ENT 200 prentuðu með bláum lit á bolinn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rozlytrek sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga og barna 12 ára og eldri með æxli sem tjá NTR-kínasa (*NTRK*, neurotrophic tyrosine receptor kinase) genasamruna,

- sem eru með sjúkdóm sem er staðbundinn og langt genginn, eða með meinvörpum, eða þar sem líklegt er að skurðaðgerð hafi alvarlegar afleiðingar fyrir heilsufar sjúklingsins, og
- sem ekki hafa áður fengið meðferð með *NTRK*-hemli
- þar sem engir viðunandi meðferðarkostir eru tiltækir (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Rozlytrek sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með langt gengið *ROS1*-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og ekki hefur áður verið meðhöndlað með *ROS1*-hemlum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu lækna með reynslu af notkun krabbameinslyfja eiga að hefja meðferð með Rozlytrek.

Val sjúklinga

Æxli jákvæð fyrir NTR-kínasa genasamruna

Nauðsynlegt er að nota gildaða greiningaraðferð til að velja sjúklinga með æxli jákvæð fyrir *NTR*-kínasa genasamruna. Ganga verður úr skugga um að jákvæð greining á *NTR*-kínasa genasamruna liggja fyrir áður en meðferð með Rozlytrek er hafin (sjá kafla 5.1).

ROS1-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Nauðsynlegt er að nota gildaða greiningaraðferð til að velja sjúklinga með *ROS1*-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Ganga verður úr skugga um jákvæð greining á *ROS1* liggja fyrir áður en meðferð með Rozlytrek er hafin (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum er 600 mg af entrectinibi einu sinni á dag.

Börn

Ráðlagður skammtur handa börnum 12 ára og eldri er 300 mg/m² líkamsyfirborðs af entrectinibi einu sinni á dag (sjá töflu 1).

Tafla 1: Ráðlögð skömmtun handa börnum

Líkamsyfirborð (BSA)	Skammtur einu sinni á dag
1,11 m ² til 1,50 m ²	400 mg
≥1,51 m ²	600 mg

Meðferðarlengd

Ráðlagt er að veita sjúklingum meðferð með Rozlytrek þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanleg eituráhrif koma fram.

Skammtar sem dragast eða gleymast

Ef skammtur af Rozlytrek er ekki tekinn á réttum tíma á að taka hann þegar munað er eftir því, nema minna en 12 klukkustundir séu þangað til taka á næsta skammt. Ef kastað er upp strax eftir að skammtur af Rozlytrek er tekinn á að taka annan skammt.

Skammtabreytingar

Viðbrögð við aukaverkunum geta kallað á að gert sé hlé á meðferð með Rozlytrek, skammtar séu minnkaðir eða meðferðinni sé hætt fyrir fullt og allt, ef tiltekna aukaverkanir koma fram (sjá töflu 4) eða eftir mat lækis, sem ávísar lyfinu, á öryggi og þol sjúklingsins gagnvart lyfinu.

Fullorðnir

Hjá fullorðnum má minnka skammta af Rozlytrek allt að 2 sinnum, eftir því hvernig sjúklingurinn þolir lyfið (sjá töflu 2). Hætta á meðferð með Rozlytrek fyrir fullt og allt ef sjúklingar þola ekki 200 mg skammta einu sinni á dag.

Tafla 2: Skammtaminnkun hjá fullorðnum sjúklingum

Skammtaminnkun	Skammtur
Ráðlagður skammtur	600 mg einu sinni á dag
Fyrsta skammtaminnkun	400 mg einu sinni á dag
Önnur skammtaminnkun	200 mg einu sinni á dag

Börn

Hjá börnum 12 ára og eldri má minnka skammta af Rozlytrek allt að 2 sinnum, eftir því hvernig sjúklingurinn þolir lyfið (sjá töflu 3).

Fyrir suma sjúklinga þarf að beita slitróttri skömmtun til að ná ráðlagðri minnkun vikulegra skammta handa börnum. Hætta á meðferð með Rozlytrek fyrir fullt og allt ef sjúklingar þola ekki minnsta ráðlagðan skammt.

Tafla 3: Skammtaminnkun hjá börnum

Aðgerð		Líkamsyfirborð 1,11 m ² til 1,50 m ² (einu sinni á dag)	Líkamsyfirborð ≥1,51 m ² (einu sinni á dag)
Ráðlagður skammtur		400 mg	600 mg
Fyrsta skammtaminnkun		300 mg	400 mg
Önnur skammtaminnkun		200 mg, 5 daga í hverri viku*	200 mg
*5 daga í hverri viku: mánudag, miðvikudag, föstudag, laugardag og sunnudag			

Ráðleggingar um breytingar skammta af Rozlytrek hjá fullorðnum og börnum vegna tiltekinna aukaverkana eru í töflu 4 (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Tafla 4: Ráðleggingar um breytingar skammta af Rozlytrek vegna aukaverkana hjá fullorðnum og börnum

Aukaverkun	Alvarleiki*	Skammtabreyting
Blóðfylluhjartabilun	Einkenni við hóflega eða miðlungi mikla virkni eða áreynslu, þ.m.t. tilvik sem eru ábending fyrir inngrip (2. eða 3. stig)	<ul style="list-style-type: none"> Gera á hlé á skömmtun Rozlytrek þar til ástandið hefur batnað þannig að það sé 1. stigs eða betra Halda á meðferð áfram með minnkuðum skammti
	Veruleg, með einkennum í hvíld, við lágmarksvirkni eða áreynslu eða tilvik sem eru ábending fyrir inngrip (4. stig)	<ul style="list-style-type: none"> Gera á hlé á skömmtun Rozlytrek þar til ástandið hefur batnað þannig að það sé 1. stigs eða betra Halda á meðferð áfram með minnkuðum skammti eða hætta meðferð, eftir því sem er klínískt viðeigandi
Vitsmunatengdir kvillar	Illþolanlegar en miðlungi alvarlegar breytingar, sem trufla athafnir daglegs lífs (illþolanlegt 2. stig)	<ul style="list-style-type: none"> Gera á hlé á skömmtun Rozlytrek þar til ástandið hefur batnað þannig að það sé 1. stigs eða betra eða er orðið eins og við upphaf meðferðar Halda á meðferð áfram með sama skammti eða minnkuðum skammti, eftir því sem klínískt tilefni er til

Aukaverkun	Alvarleiki*	Skammtabreyting
	Verulegar breytingar sem takmarka athafnir daglegs lífs (3. stig)	<ul style="list-style-type: none"> Gera á hlé á skömmun Rozlytrek þar til ástandið hefur batnað þannig að það sé 1. stigs eða betra eða er orðið eins og við upphaf meðferðar Halda á meðferð áfram með minnkuðum skammti
	Tilvik sem krefst bráðainngrips (4. stig)	<ul style="list-style-type: none"> Í viðvarandi, alvarlegum eða illþolandi tilvikum á að hætta notkun Rozlytrek ef það er klínískt viðeigandi
Þvagsýrudreyri	Með einkennum eða 4. stig	<ul style="list-style-type: none"> Hefja á lyfjameðferð til að minnka þvagsýru í blóði Gera á hlé á skömmun Rozlytrek þar til teikn og einkenni hafa batnað Hefja á meðferð á ný með sama eða minnkuðum skammti
	QTc 481 til 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Gera á hlé á skömmun Rozlytrek þar til ástandið er orðið eins og við upphaf meðferðar Halda á meðferð áfram með sama skammti
Lenging QT-bils	QTc lengra en 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Gera á hlé á skömmun Rozlytrek þar til QTc-bil er orðið eins og við upphaf meðferðar Halda á meðferð áfram með sama skammti ef aðrir þættir sem valda lengingu QT-bils hafa greinst og verið leiðréttir Halda á meðferð áfram með minnkuðum skammti ef <u>ekki</u> hafa greinst aðrir þættir sem valda lengingu QT-bils
	<i>Torsade de pointes</i> ; fjölbrigða sleglahraðsláttur (polymorphic ventricular tachycardia); teikn/einkenni alvarlegrar hjartsláttartruflunar	<ul style="list-style-type: none"> Hætta á notkun Rozlytrek fyrir fullt og allt
Hækkuð gildi transamínasa	3. stig	<ul style="list-style-type: none"> Gera á hlé á skömmun Rozlytrek þar til ástandið er orðið 1. stigs eða betra eða eins og við upphaf meðferðar Halda á meðferð áfram með sama skammti ef ástandið hefur batnað innan 4 vikna Hætta á notkun lyfsins fyrir fullt og allt ef ástandið hefur ekki batnað innan 4 vikna Halda á meðferð áfram með minnkuðum skammti ef endurtekin 3. stigs tilvik batna innan 4 vikna

Aukaverkun	Alvarleiki*	Skammtabreyting
	4. stig	<ul style="list-style-type: none"> Gera á hlé á skömmtun Rozlytrek þar til ástandið er orðið 1. stigs eða betra eða eins og við upphaf meðferðar Halda á meðferð áfram með sama skammti ef ástandið hefur batnað innan 4 vikna Hætta á notkun lyfsins fyrir fullt og allt ef ástandið hefur ekki batnað innan 4 vikna Hætta á notkun Rozlytrek fyrir fullt og allt við endurtekin 4. stigs tilvik
	ALAT eða ASAT hærri en 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda ásamt heildargallrauða hærri en 2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda (án gallteppu eða blóðlýsu)	<ul style="list-style-type: none"> Hætta á notkun Rozlytrek fyrir fullt og allt
Blóðleysi eða daufkyrningafæð	3. eða 4. stig	<ul style="list-style-type: none"> Gera á hlé á skömmtun Rozlytrek þar til ástandið hefur batnað þannig að það sé 2. stigs eða betra eða eins og við upphaf meðferðar Halda á meðferð áfram með sama skammti eða minnkuðum skammti, eftir því sem klínískt tilefni er til
Aðrar aukaverkanir sem skipta máli klínískt	3. eða 4. stig	<ul style="list-style-type: none"> Gera á hlé á skömmtun Rozlytrek þar til aukaverkunin hverfur eða batnar eða ástandið er orðið 1. stigs eða betra eða eins og við upphaf meðferðar Halda á meðferð áfram með sama skammti eða minnkuðum skammti ef ástandið hefur batnað innan 4 vikna Íhuga á að hætta notkun lyfsins fyrir fullt og allt ef aukaverkunin hefur ekki batnað innan 4 vikna Hætta á notkun lyfsins fyrir fullt og allt við endurtekin 4. stigs tilvik
* Alvarleiki skilgreindur samkvæmt viðmiðum Bandarísku krabbameinsstofnunarinnar fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), útgáfu 4.0		

Öflugir eða miðlungi öflugir CYP3A-hemlar

Forðast á samhliða notkun öflugra eða miðlungi öflugra CYP3A-hemla hjá fullorðnum og börnum 12 ára og eldri (sjá kafla 4.4).

Ef ekki er hægt að forðast samhliða notkun hjá fullorðnum á að takmarka notkun öflugra eða miðlungi öflugra CYP3A-hemla samhliða Rozlytrek við 14 daga og minnka skammta af Rozlytrek sem hér segir:

- 100 mg einu sinni á dag við notkun samhliða öflugum CYP3A-hemlum (sjá kafla 4.5)
- 200 mg einu sinni á dag við notkun samhliða miðlungi öflugum CYP3A-hemlum.

Eftir að samhliða notkun öflugra eða miðlungi öflugra CYP3A-hemla hefur verið hætt er hægt að hefja aftur notkun þeirra skammta af Rozlytrek sem teknir voru áður en notkun öflugra eða miðlungi öflugra CYP3A-hemla hófst. Nauðsynlegt getur verið að bíða meðan CYP3A4-hemlar með langan helmingunartíma hreinsast úr líkamanum (wash out period) (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum handa sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á notkun entrectinibs hjá sjúklingum með miðlungi eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á notkun entrectinibs hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun entrectinibs hjá börnum yngri en 12 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Rozlytrek er til inntöku. Gleypa á hörðu hylkin heil og ekki má opna þau eða leysa þau upp, þar sem innihald þeirra er mjög beiskt á bragðið. Taka má Rozlytrek með eða án fæðu (sjá kafla 5.2), en ekki ætti að taka lyfið samhliða neyslu greipaldins eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verkun á mismunandi tegundir krabbameins

Sýnt hefur verið fram á ávinning af Rozlytrek í rannsóknum á tiltölulega litlum hópum sjúklinga með æxli sem tjá *NTR-kínasa* genasamruna, sem allir fengu sömu meðferð. Sýnt hefur verið fram á hagstæð áhrif Rozlytrek á grundvelli heildarsvörunartíðni og svörunarlengdar við meðferð við takmörkuðum fjölda tegunda af krabbameini. Áhrifin geta verið mismikil að magni til, eftir tegund krabbameins og breytingum á erfðaeefni sem þeim fylgja (sjá kafla 5.1). Af þessum ástæðum á eingöngu að nota Rozlytrek ef engin önnur viðunandi meðferðarúrræði eru tiltæk (þ.e. ef ekki hefur verið sýnt fram á klínískan ávinning eða önnur meðferðarúrræði hafa verið tæmd).

Vitsmunalegir kvillar

Tilkynnt hefur verið um vitsmunalega kvilla, þ.m.t. rugl, breytingar á andlegu ástandi, minnisskerðingu og ofskynjanir, í klínískum rannsóknum á Rozlytrek (sjá kafla 4.8). Tíðni slíkra tilvika var meiri hjá sjúklingum eldri en 65 ára en hjá yngri sjúklingum. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til vitsmunalegra breytinga.

Breyta á meðferð með Rozlytrek eins og lýst er í töflu 4 í kafla 4.2, eftir alvarleika vitsmunalegra kvilla.

Veita á sjúklingum ráðgjöf varðandi hugsanlegar vitsmunalegar breytingar við meðferð með Rozlytrek. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að ef þeir finna fyrir vitsmunatengdum kvillum skuli þeir hvorki aka né stjórna vélum fyrir en einkenni eru gengin til baka (sjá kafla 4.7).

Beinbrot

Tilkynnt hefur verið um beinbrot hjá 21,9% barna (7/32) sem fengu meðferð með Rozlytrek í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Tilkynnt var um beinbrot á neðri útlimum hjá börnum yngri en 12 ára (einkum á mjöðm, lærlegg eða sköflungi). Beinbrot hjá börnum urðu yfirleitt með litlum eða engum áverkum. Hjá þremur sjúklingum urðu beinbrot oftast en einu sinni og hjá þremur sjúklingum var gert hlé á meðferð með Rozlytrek vegna beinbrots. Öll börnin héldu áfram meðferð með Rozlytrek og öll beinbrot nema eitt gréru.

Meta á sjúklinga með teikn eða einkenni beinbrota (t.d. verk, breytt göngulag, breyttan hreyfanleika, aflögun) eins fljótt og kostur er.

Þvagsýrudreyri

Þvagsýrudreyri hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið entrectinib. Mæla á sermisgildi þvagsýru áður en meðferð með Rozlytrek er hafin og reglulega meðan á henni stendur. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna þvagsýrudreyra. Hefja á meðferð með lyfjum sem minnka þvagsýru í blóði ef klínískt tilefni er til og gera hlé á meðferð með Rozlytrek ef teikn eða einkenni þvagsýrudreyra koma fram. Breyta á skömmtum af Rozlytrek eftir alvarleika ástandsins, eins og lýst er í töflu 4 í kafla 4.2.

Blóðfylluhjartabilun (congestive heart failure)

Tilkynnt hefur verið um blóðfylluhjartabilun í klínískum rannsóknum á Rozlytrek (sjá kafla 4.8). Slík viðbrögð sáust hjá sjúklingum bæði með og án sögu um hjartasjúkdóma og gengu til baka við meðferð með þvagræsilyfjum og/eða skammtaminnkun/hléi á meðferð með Rozlytrek.

Meta á útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) áður en meðferð með Rozlytrek er hafin hjá sjúklingum með einkenni eða þekkt áhættuþætti blóðfylluhjartabilunar. Fylgjast á vandlega með sjúklingum sem fá Rozlytrek og meta og meðhöndla þá sem sýna klínísk teikn og einkenni blóðfylluhjartabilunar, þ.m.t. mæði eða bjúg, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Breyta á meðferð með Rozlytrek eins og lýst er í töflu 4 í kafla 4.2, eftir alvarleika blóðfylluhjartabilunarinnar.

Lenging QTc-bils

Lenging QTc-bils hefur sést hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Rozlytrek í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Forðast á notkun Rozlytrek hjá sjúklingum með QTc-bil lengra en 450 ms við upphaf meðferðar, sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QTc-bils og hjá sjúklingum sem nota lyf sem vitað er að lengja QTc-bil.

Forðast á notkun Rozlytrek handa sjúklingum með röskun á blóðsöltum eða verulegan hjartasjúkdóm, þ.m.t. nýlegt drep í hjartavöðva, blóðfylluhjartabilun, óstöðug hjartaöng eða hægsláttartruflanir. Ef hugsanlegur ávinningur af Rozlytrek fyrir sjúkling með einhvernt af þessum kvillum vegur þyngra en hugsanleg áhætta, að mati læknisins sem annast meðferðina, á að viðhafa frekara eftirlit og íhuga að leita álits sérfræðings.

Ráðlagt er að meta hjartarafrit og blóðsölt við upphaf meðferðar og eftir 1 mánaðar meðferð með Rozlytrek. Einnig er ráðlagt að fylgjast reglulega með hjartarafriti og blóðsöltum eftir því sem klínískt tilefni er til meðan á meðferð með Rozlytrek stendur.

Breyta á meðferð með Rozlytrek eins og lýst er í töflu 4 í kafla 4.2, eftir alvarleika lengingar QTc-bils.

Konur sem geta orðið þungaðar

Rozlytrek getur valdið fósturskemmdum ef það er notað á meðgöngu. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í allt að 5 vikur eftir að þær fá síðasta skammt af Rozlytrek.

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri þurfa að nota mjög öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Rozlytrek stendur og í 3 mánuði eftir að þeir fá síðasta skammt af lyfinu (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Milliverkanir

Gjöf Rozlytrek samhliða öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A-hemlum eykur þéttni entrectinibs í plasma (sjá kafla 4.5), sem gæti aukið tíðni eða alvarleika aukaverkana. Forðast á að gefa fullorðnum og börnum 12 ára og eldri Rozlytrek samhliða öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A-hemlum. Ef óhjákvæmilegt er að gefa fullorðnum sjúklingum þessi lyf samhliða á að minnka skammta af Rozlytrek (sjá kafla 4.2).

Forðast á að neyta greipaldins eða greipaldinsafa meðan á meðferð með Rozlytrek stendur.

Gjöf Rozlytrek samhliða öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A-örvum eða P-glykóprótein (P-gp) örvum minnkar þéttni entrectinibs í plasma (sjá kafla 4.5), sem gæti dregið úr verkun Rozlytrek og ber að forðast slíka notkun.

Laktósaóþol

Rozlytrek inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa og galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, eiga ekki að nota þetta lyf.

Sunset yellow FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg hörð hylki innihalda litarefnið sunset yellow FCF (E110), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif entrectinibs á önnur lyf

Áhrif entrectinibs á hvarfefni fyrir CYP

Entrectinib er vægur hemill á virkni CYP3A4. Samhliða gjöf entrectinibs 600 mg einu sinni á dag og mídazólams til inntöku (næmt hvarfefni fyrir CYP3A) jók AUC fyrir mídazólam um 50% en minnkaði C_{max} fyrir mídazólam um 21%. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar entrectinib er gefið samhliða næmum hvarfefnum fyrir CYP3A4 með þröngt meðferðarbil (therapeutic range) (t.d. cisapríð, cíklósporín, ergotamín, fentanýl, pí mózíð, kínídín, tacrolimus, alfentanil og sirolimus), vegna aukinnar hættu á aukaverkunum.

Áhrif entrectinibs á hvarfefni fyrir P-gp

In vitro gögn benda til þess að entrectinib hafi hamlandi áhrif á P-glykóprótein (P-gp).

Samhliða gjöf staks 600 mg skammts af entrectinibi og digoxíns (næmt hvarfefni fyrir P-gp) jók C_{max} fyrir digoxín um 28% og AUC um 18%. Úthreinsun digoxíns um nýru var svipuð, hvort sem digoxín var gefið eitt sér eða samhliða entrectinibi, sem bendir til að áhrif entrectinibs á úthreinsun digoxíns um nýru séu hverfandi.

Áhrif entrectinibs á frásog digoxíns eru ekki talin skipta máli klínískt, en ekki er vitað hvort áhrif entrectinibs geti verið meiri á önnur hvarfefni P-gp sem tekin eru inn og eru viðkvæmari fyrir slíku, svo sem dabígafran etexílat.

Áhrif entrectinibs á hvarfefni fyrir BCRP

Hindrun á virkni BCRP sást í *in vitro* rannsóknum.

Klínískt mikilvægi þessarar hindrunar er ekki þekkt, en ráðlagt er að gæta varúðar þegar næm hvarfefni fyrir BCRP, sem tekin eru inn (t.d. metótrexat, mítóxantrón, tóþótekan, lapatinib) eru gefin samhliða entrectinibi, vegna hættu á auknu frásogi.

Áhrif entrectinibs á hvarfefni fyrir önnur flutningskerfi

In vitro gögn benda til þess að entrectinib hafi væg hamlandi áhrif á OATP (organic anion-transporting polypeptide) 1B1. Klínískt mikilvægi þessarar hindrunar er ekki þekkt, en ráðlagt er að gæta varúðar þegar næm hvarfefni fyrir OATP1B1, sem tekin eru inn (t.d. atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín, repagliníð, bósentan) eru gefin samhliða entrectinibi, vegna hættu á auknu frásogi.

Áhrif entrectinibs á hvarfefni ensíma sem stjórnast af PXR (pregnane X viðtaka)

In vitro rannsóknir benda til þess að entrectinib geti örvað ensím sem stjórnast af pregnane X viðtaka (PXR) (t.d. CYP2C-ensím fjölskyldan og UGT). Samhliða gjöf entrectinibs og hvarfefna fyrir CYP2C8, CYP2C9 eða CYP2C19 (t.d. repagliníð, warfarín, tolbutamíð eða ómeprazol) getur dregið úr útsetningu fyrir þessum lyfjum.

Getnaðarvarnalyf til inntöku

Enn er ekki vitað hvort entrectinib getur dregið úr verkun altækra hormónagetnaðarvarna. Því er konum sem nota altækar hormónagetnaðarvarnir ráðlagt að bæta við annars konar getnaðarvörnum sem ekki byggja á hormónum (sjá kafla 4.6).

Áhrif annarra lyfja á entrectinib

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* rannsókna er CYP3A4 aðalensímið við umbrot entrectinibs og myndun helsta virka umbrotsefnisins, M5.

Áhrif CYP3A- eða P-gp-örva á entrectinib

Samhliða inntaka endurtekinna skammta af rifampín, sem er öflugur CYP3A-örvi, og stakra skammta af entrectinibi minnkaði AUC_{inf} fyrir entrectinib um 77% og C_{max} um 56%.

Forðast á að nota entrectinib samhliða CYP3A/P-gp-örvum (þ.m.t. karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín, rifabútín, rifampicín, jóhannesarjurt - *Hypericum perforatum*, apalutamíð, rítonavír, ekki tæmandi upptalning).

Áhrif CYP3A- eða P-gp-hemla á entrectinib

Samhliða inntaka itrakónazóls, sem er öflugur CYP3A4-hemill, og staks skammts af entrectinibi jók AUC_{inf} um 600% og C_{max} um 173%.

Forðast á samhliða notkun öflugra og miðlungi öflugra CYP3A-hemla (þ.m.t. rítonavír, sakvínavír, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, greipaldin og Sevilla appelsínur, ekki tæmandi upptalning). Ef ekki er unnt að forðast samhliða notkun öflugra og miðlungi öflugra CYP3A4-hemla á að breyta skömmtum af entrectinibi (sjá kafla 4.2).

Þó ekki sé búist við verulegum áhrifum lyfja sem hafa hamlandi áhrif á P-gp á lyfjahvörf entrectinibs er ráðlagt að gæta varúðar þegar meðferð með öflugum eða miðlungi öflugum P-gp-hemlum (t.d. verapamíl, nifedipín, felodipín, flúvoxamín, paroxetín) er veitt samhliða notkun entrectinibs, vegna hættu á aukinni útsetningu fyrir entrectinibi (sjá kafla 5.2).

Áhrif lyfja sem hækka pH í maga á entrectinib

Samhliða gjöf prótónupumpuhemilsins lansóprazol og 600 mg staks skammts af entrectinibi minnkaði AUC fyrir entrectinib um 25% og C_{max} um 23%.

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar entrectinib er notað samhliða prótónupumpuhemlum eða öðrum lyfjum sem hækka pH í maga (t.d. H2-víðtakahemlum eða sýrubindandi lyfjum).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur sem geta orðið þungaðar þurfa að gangast undir þungunarpróf undir eftirliti læknis áður en meðferð með Rozlytrek er hafin.

Konur sem geta orðið þungaðar þurfa að nota mjög öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 5 vikur eftir að þær fá síðasta skammt af Rozlytrek.

Enn er ekki vitað hvort entrectinib getur dregið úr verkun altækra hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.5). Því á að ráðleggja konum sem nota altækar hormónagetnaðarvarnir að bæta við annars konar getnaðarvörnum sem ekki byggja á hormónum.

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka og þungun er möguleg þurfa að nota mjög öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir að þeir fá síðasta skammt af Rozlytrek (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Engin gögn eru tiltæk um notkun entrectinibs á meðgöngu. Miðað við dýrarannsóknir og verkunarhátt lyfsins gæti entrectinib valdið fósturskemmdum ef það er notað á meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Ekki er mælt með notkun Rozlytrek á meðgöngu eða handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Upplýsa á kvenkyns sjúklinga sem fá Rozlytrek um hugsanlega hættu á fósturskemmdum. Ráðleggja á kvenkyns sjúklingum að leita til læknis síns ef þær verða þungaðar.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort entrectinib eða umbrotsefni þess berast í brjóstamjólki.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem höfð eru á brjósti.

Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Rozlytrek stendur.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif entrectinibs á frjósemi hjá dýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rozlytrek hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að hvorki aka né stjórna vélum þar til einkenni eru gengin til baka ef þeir finna fyrir vitsmunatengdum aukaverkunum, yfirliði, þokusjón eða sundli meðan á meðferð með Rozlytrek stendur (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir ($\geq 20\%$) voru þreyta, hægðatregða, bragðtruflanir, bjúgur, sundl, niðurgangur, ógleði, röskun á snertiskyni, mæði, blóðleysi, þyngdaraukning, hækkað gildi kreatíníns í blóði, verkur, vitsmunakvillar, uppköst, hósti og hiti. Algengustu alvarlegu aukaverkanir ($\geq 2\%$) voru lungnasýking (5,2%), mæði (4,6%), skert vitsmunaleg geta (3,8%) og fleiðruútlæði (2,4%). Alls hættu 4,4% sjúklinga töku lyfsins vegna aukaverkana.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram hjá fullorðnum og börnum sem fengu meðferð með Rozlytrek í þremur klínískum rannsóknum hjá fullorðnum (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) og einni klínískri rannsókn hjá börnum (STARTRK-NG) eru teknar saman í töflum 5 og 6. Miðgildi lengdar útsetningar var 5,5 mánuðir.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkum. Eftirtaldir tíðniflokkar voru notaðir: mjög algengar $\geq 1/10$, algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers líffæraflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5: Aukaverkanir sem komu fram hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem fengu meðferð með Rozlytrek í klínískum rannsóknum (N=504)

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Öll stig (%)	Tíðniflokkur (Öll stig)	Stig ≥ 3 (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnasýking ¹	13,1	Mjög algengar	6,0*
	Þvagfærasýking	12,7	Mjög algengar	2,6
Blóð og eitlar	Blóðleysi	28,2	Mjög algengar	9,7
	Daufkyrningafæð ²	11,3	Mjög algengar	4,4
Efnaskipti og næring	Aukin líkamsþyngd	26,4	Mjög algengar	7,3
	Minnkuð matarlyst	11,9	Mjög algengar	0,2
	Þvagsýrudreyri	9,1	Algengar	1,8
	Vessapurð	7,9	Algengar	1,0
	Æxlislýsuheilkenni	0,2	Sjaldgæfar	0,2*
Taugakerfi	Bragðtruflanir	42,3	Mjög algengar	0,4
	Sundl ³	39,7	Mjög algengar	1,2
	Snertiskynsröskun ⁴	29,0	Mjög algengar	0,2
	Vitsmunalegir kvillar ⁵	24,2	Mjög algengar	4,4
	Höfuðverkur	17,5	Mjög algengar	1,0
	Útlægur skyntaugakvilli ⁶	15,7	Mjög algengar	1,0
	Skortur á samhæfingu ⁷	15,7	Mjög algengar	0,8
	Svefntruflanir ⁸	13,5	Mjög algengar	0,4
	Skaptruflanir ⁹	9,1	Algengar	0,6
	Yfirlið	4,6	Algengar	3,0
Augu	Þokusjón ¹⁰	11,9	Mjög algengar	0,4
Hjarta	Blóðfylluhjartabilun ¹¹	3,0	Algengar	2,2
	Lengt QTc-bil á hjartarafriti	2,0	Algengar	0,6
Æðar	Lágþrýstingur ¹²	16,5	Mjög algengar	2,4
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði	27,0	Mjög algengar	5,8*
	Hósti	21,4	Mjög algengar	0,6
	Fleiðruútflæði	6,9	Algengar	2,8
Meltingarfæri	Hægðatregða	42,9	Mjög algengar	0,4
	Niðurgangur	33,5	Mjög algengar	2,6
	Ógleði	32,1	Mjög algengar	0,8
	Uppköst	23,2	Mjög algengar	1,2
	Kviðverkur	11,1	Mjög algengar	0,6
	Kyngingarerfiðleikar	10,1	Mjög algengar	0,4
Lifur og gall	Hækkað gildi ASAT í blóði	17,5	Mjög algengar	3,6
	Hækkað gildi ALAT í blóði	16,1	Mjög algengar	3,4
Húð og undirhúð	Útbrot ¹³	11,5	Mjög algengar	1,4
	Ljósnaemisviðbrögð	2,8	Algengar	0
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkur	19,6	Mjög algengar	0,6
	Liðverkur	19,0	Mjög algengar	0,6
	Máttleysi í vöðvum	12,3	Mjög algengar	1,2
	Beinbrot ¹⁴	6,2	Algengar	2,4
Nýru og þvagfæri	Hækkað gildi kreatíníns í blóði	25,4	Mjög algengar	0,6
	Þvagteppa ¹⁵	10,9	Mjög algengar	0,6

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Öll stig (%)	Tíðniflokkur (Öll stig)	Stig ≥ 3 (%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta ¹⁶	45,0	Mjög algengar	5,0
	Bjúgur ¹⁷	37,3	Mjög algengar	1,4
	Verkur ¹⁸	24,4	Mjög algengar	1,6
	Hiti	20,0	Mjög algengar	0,8

* Stig 3 til 5, að meðtöldum banvænum aukaverkunum (þ.m.t. 2 tilvik lungnabólgu, 2 tilvik mæði og 1 tilvik æxlislýsuheilkennis).

¹ Lungnasýking (berkjubólga, sýking í neðri hluta öndunarvegjar, lungnasýking, lungnabólga, sýking í öndunarvegi, sýking í efri hluta öndunarvegjar)

² Daufkyrmingafæð (daufkyrmingafæð, fækkun daufkyrminga)

³ Sundl (sundl, svimi, sundl við réttstöðu)

⁴ Röskun á snertiskyni (náladofi, aukið snertiskyn, minnkað snertiskyn, röskun á snertiskyni)

⁵ Vitsmunalegir kvillar (vitsmunalegur kvilli, ruglástand, athyglisbrestur, minnisskerðing, minnisleysi, breytt andlegt ástand, ofskynjanir, óráð, ofsónir og andlegur kvilli)

⁶ Útlægur skyntaugakvilli (taugaverkur, útlægur taugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli)

⁷ Ósamhæfðar hreyfingar (ósamhæfðar hreyfingar, jafnvægisröskun, gangtruflanir)

⁸ Svefntruflanir (svefnsækni (hypersomnia), svefnleysi, svefnkvilli, syfja)

⁹ Skaptruflanir (kvíði, óstöðugt geðslag (affect lability), geðbrigðasýki (affective disorder), æsingur, depurð, vellíðunarástand (euphoric mood), breytt skap, skapsveiflur, pírtingur, þunglyndi, viðvarandi þunglyndiskvilli, hughreyfiproskahefing (psychomotor retardation))

¹⁰ Þokusjón (tvísýni, þokusjón, sjónskerðing)

¹¹ Blóðfylluhjartabilun (bráð bilun hægri slegils, hjartabilun, blóðfylluhjartabilun, langvinn bilun hægri slegils, skert útfallsbrot, lungnabjúgur)

¹² Lágþrýstingur (lágþrýstingur, réttstöðulágþrýstingur)

¹³ Útbrot (útbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með kláða, roðaútbrot, örðuútbrot)

¹⁴ Beinbrot (ökklabrot, brot á lærleggshálsi, lærleggsbrot, brot á sperrilegg, fótbrott, beinbrot, upphandleggsbrot, kjálkabrot, brot á neðri útlím, brot af völdum kvilla (pathological fracture), rifbrot, samfallsbrot í hrygg, hryggbrot, álagsbrot, sköflungsbrot, úlnliðsbrot)

¹⁵ Þvagteppa (þvagteppa, þvagleki, þvaglátatregða (urinary hesitation), þvaglátakvilli (micturition disorder), bráð þvaglátapörf)

¹⁶ Preyta (preyta, þróttleysi)

¹⁷ Bjúgur (andlitsbjúgur, vökvasöfnun, útbreiddur bjúgur, staðbundinn bjúgur, bjúgur, útlægur bjúgur, útlægur þroti)

¹⁸ Verkur (bakverkur, verkur í hálsi, stoðkerfisverkir í brjósti, stoðkerfisverkir, verkir í útlímum)

Tafla 6: Aukaverkanir sem komu fram hjá börnum sem fengu meðferð með Rozlytrek í klínískum rannsóknum

Líffæraflokkur	Tíðni	Unglingar ¹ (N=7)	Allir sjúklingar á barnsaldri (N=32)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar		Þvagfærasýking (18,8%), lungnasýking (12,5%)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi (57,1%), daufkyrningafæð (42,9%)	Blóðleysi (59,4%), daufkyrningafæð (43,8%)
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Þyngdaraukning (57,1%), minnkuð matarlyst (14,3%)	Þyngdaraukning (50%), minnkuð matarlyst (31,3%), vessapurrd (25%)
Taugakerfi	Mjög algengar	Bragðtruflanir (42,9%), snertiskynsröskun (28,6%), skaptruflanir (28,6%), vitsmunakvillar (14,3%), höfuðverkur (14,3%), yfirlið (14,3%), útlægur skyntaugakvilli (14,3%), svefntruflanir (14,3%)	Höfuðverkur (31,3%), bragðtruflanir (21,9%), skaptruflanir (28,1%), skortur á samhæfingu (15,6%), svefntruflanir (13,3%), sundl (12,5%), útlægur skyntaugakvilli (12,5%)
Augu	Mjög algengar	Þokusjón (14,3%)	
Æðar	Mjög algengar	Lágþrýstingur (14,3%)	Lágþrýstingur (18,8%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Mæði (28,6%), Hósti (28,6%)	Mæði (18,8%), Hósti (50%), Fleiðruútflæði (12,5%)
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði (71,4%), kviðverkur (28,6%), hægðatregða (28,6%)	Ógleði (46,9%), kviðverkur (28,1%), hægðatregða (43,8%), uppköst (34,4%), niðurgangur (37,5%)
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkað gildi ASAT (57,1%), hækkað gildi ALAT (42,9%)	Hækkað gildi ASAT (50%), hækkað gildi ALAT (50%)
Húð og undirhúð	Mjög algengar		Útbrot (25%)
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir (14,3%), vöðvaverkir (14,3%)	Beinbrot (21,9%)
	Mjög algengar	Máttleysi í vöðvum (28,6%)	Máttleysi í vöðvum (18,8%)
Nýru og þvagfæri	Mjög algengar	Hækkað gildi kreatíníns í blóði (57,1%)	Hækkað gildi kreatíníns í blóði (43,8%), þvagteppa (21,9%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta (42,9%), verkur (57,1%), hiti (57,1%)	Þreyta (43,8%), verkur (46,9%), hiti (56,3%), bjúgur (18,8%)
% á við aukaverkanir af öllum stigum			
¹ Unglingar (12 til <18 ára): Þau ≥3. stigs viðbrögð sem tilkynnt var um voru daufkyrningafæð og höfuðverkur			

Lýsing valinna aukaverkana

Vitsmunalegir kvillar

Tilkynnt var um ýmsa vitsmunalega kvilla í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4). Meðal þeirra voru tilvik sem tilkynnt voru sem vitsmunalegir kvillar (6,3%), ruglástand (7,3%), athyglisbrestur (3,8%),

minnisskerðing (4,2%), minnisleysi (2,8%), breytingar á andlegu ástandi (1,2%), ofskynjanir (1,0%), óráð (0,8%), ofsjónir (0,4%) og andlegur kvilli (0,2%). Tilkynt var um 3. stigs vitsmunalega kvilla hjá 4,4% sjúklinga. Slíkar aukaverkanir voru algengari hjá fullorðnum sjúklingum sem voru með sjúkdóm í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar (29,7%) en hjá þeim sem ekki voru með sjúkdóm í miðtaugakerfi (23,1%). Miðgildi tíma þar til vitsmunalegir kvillar komu fram var 0,92 mánuðir.

Beinbrot

Beinbrot urðu hjá 5,3% fullorðinna sjúklinga (25/475) og 21,8% barna (7/32). Í heildina var mat á því hvort æxli á brotstað ætti þátt í beinbroti ófullnægjandi; hins vegar var tilkynt um óeðlilegar niðurstöður myndgreiningar hjá sumum sjúklingum, sem hugsanlega gátu bent til þess að æxli ættu þátt í beinbroti. Hjá 2 börnum brotnaði lærleggsháls báðum megin. Flest beinbrot, bæði hjá fullorðnum sjúklingum og börnum, voru á mjöðm eða neðri útlimum (t.d. á lærlegg eða sköflungi). Engir sjúklingar hættu meðferð með Rozlytrek fyrir fullt og allt vegna beinbrota.

Hjá fullorðnum sjúklingum urðu sum beinbrot við fall eða aðra áverka á brotsvæðinu. Miðgildi tíma fram að beinbroti var 3,4 mánuðir (á bilinu 0,26 mánuðir til 18,5 mánuðir) hjá fullorðnum. Gert var hlé á meðferð með Rozlytrek hjá 36,0% fullorðinna sjúklinga sem urðu fyrir beinbrotum.

Hjá börnum urðu öll beinbrot við litla eða enga áverka. Alls var tilkynt um 11 tilvik aukaverkunarinnar beinbrot hjá 7 börnum. Miðgildi tíma fram að beinbroti var 4,3 mánuðir (á bilinu 2,46 mánuðir til 7,39 mánuðir) hjá börnum. Gert var hlé á meðferð með Rozlytrek hjá 42,9% sjúklinga (3/7) á barnsaldri sem urðu fyrir beinbrotum. Þrjú tilvik beinbrota voru 2. stigs og 4 tilvik voru 3. stigs. Þrjú 3. stigs tilvikanna voru alvarleg. Ekki var tilkynt um áhrif af æxlum á brotstað. Öll beinbrot nema eitt gréru.

Ósamhæfðar hreyfingar

Tilkynt var um ósamhæfðar hreyfingar (þ.m.t. ósamhæfðar hreyfingar, jafnvægisröskun og gangtruflanir) hjá 15,7% sjúklinga. Miðgildi tímalengdar þar til ósamhæfðar hreyfingar komu fram var 0,4 mánuðir (á bilinu 0,03 mánuðir til 28,19 mánuðir) og miðgildi tímans sem vart varð við kvillann var 0,7 mánuðir (á bilinu 0,03 mánuðir til 11,99 mánuðir). Hjá meirihluta sjúklinga (67,1%) urðu ósamhæfðar hreyfingar eðlilegar á ný. Aukaverkanir tengdar ósamhæfðum hreyfingum voru algengari hjá öldruðum sjúklingum (23,8%) en hjá sjúklingum yngri en 65 ára (12,8%).

Yfirlið

Tilkynt var um yfirlið hjá 4,6% sjúklinga. Hjá sumum sjúklingum var tilkynt um yfirlið samtímis lágþrýstingi, vessapurrd eða lengingu QTc-bils, en hjá öðrum sjúklingum var ekki tilkynt um neina tengda samtímis kvilla.

Lenging QTc-bils

Meðal þeirra 504 sjúklinga sem fengu entrectinib í klínískum rannsóknum kom lenging QTcF-bils um >60 ms fram hjá 17 sjúklingum (4,0%), sem höfðu farið a.m.k. einu sinni í hjartarafrit frá upphafi rannsóknarinnar, eftir að þeir byrjuðu að taka entrectinib og hjá 12 sjúklingum (2,8%) var QTcF-bil ≥ 500 ms (kafla 4.4).

Útlægur skyntaugakvilli

Tilkynt var um útlægan skyntaugakvilla hjá 15,7% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 0,49 mánuðir (á bilinu 0,03 mánuðir til 20,93 mánuðir) og miðgildi þeirrar tímalengdar sem vart varð við kvillann var 0,8 mánuðir (á bilinu 0,07 mánuðir til 6,01 mánuðir). Útlægur taugakvilli batnaði hjá meirihluta sjúklinga (55,7%).

Augnkvillar

Meðal augnkvilla sem tilkynt var um í klínískum rannsóknum voru þokusýn (8,5%), tvísýni (2,6%) og sjónskerðing (1,6%). Miðgildi tíma þar til augnkvillar komu fram var 1,9 mánuðir (á bilinu 0,03 mánuðir til 21,59 mánuðir). Miðgildi þeirrar tímalengdar sem vart varð við augnkvilla var 1 mánuður (á bilinu 0,03 mánuðir til 14,49 mánuðir). Augnkvillar bötnuðu hjá meirihluta sjúklinga (61,7%).

Börn

Heildaröryggi Rozlytrek hjá börnum er svipað og öryggi hjá fullorðnum.

Öryggi við notkun Rozlytrek handa börnum var metið með framreikningi gagna úr þremur opnum klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með æxli með *NTR*-kínasa genasamruna, þar sem allir fengu sömu meðferð (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2), og gagna frá 32 börnum (30 sjúklingum sem tóku þátt í STARTRK-NG rannsókninni og 2 sjúklingum sem tóku þátt í STARTRK-2 rannsókninni). Af þeim voru 2 sjúklingar yngri en 2 ára, 23 sjúklingar voru 2 til 11 ára og 7 sjúklingar 12 til 17 ára.

Þær 3. eða 4. stigs aukaverkanir og rannsóknarstofufrávik sem komu oftast fram hjá börnum en fullorðnum (með a.m.k. 5% meiri tíðni) voru daufkyrningafæð (28,1% borið saman við 3,4%), þyngdaraukning (21,9% borið saman við 6,9%), höfuðverkur (6,3% borið saman við 0,6%) og beinbrot (12,5% borið saman við 1,9%).

Takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi við notkun lyfsins handa unglíngum, en öryggi hjá unglíngum er svipað heildaröryggi Rozlytrek. Þær aukaverkanir af stigi ≥ 3 sem tilkynnt hefur verið um hjá unglíngum eru daufkyrningafæð og höfuðverkur.

Aldraðir

Meðal þeirra 504 sjúklinga sem fengu entrectinib í klínískum rannsóknum voru 130 sjúklingar (25,8%) 65 ára eða eldri og 34 (6,7%) voru 75 ára eða eldri. Heildaröryggi entrectinibs hjá öldruðum sjúklingum er svipað og hjá sjúklingum yngri en 65 ára. Aukaverkanir sem komu oftast fram hjá öldruðum en hjá sjúklingum yngri en 65 ára voru sundl (48,5% borið saman við 36,6%), hækkað gildi kreatíníns í blóði (31,5% borið saman við 23,3%), lágþrýstingur (21,5% borið saman við 14,7%) og ósamhæfðar hreyfingar (23,8% borið saman við 12,8%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Fylgjast á vandlega með sjúklingum ef þeir verða fyrir ofskömmtun og veita stuðningsmeðferð. Ekkert þekkt móteitur er til við entrectinibi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01XE56.

Verkunarháttur

Entrectinib er hemill á virkni trópómýosínviðtakatengdu týrosín kínasanna TRKA, TRKB og TRKC (sem kóðaðir eru í NTR-kínasa genunum *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3*, talið upp í sömu röð (*NTRK*=neurotrophic tyrosine receptor kinase)), ROS kínasa (proto-oncogene tyrosine-protein kinase) (*ROS1*), og ALK kínasa (anaplastic lymphoma kinase), og eru IC₅₀ gildi á bilinu 0,1 til 2 nM. Helsta virka umbrotsefni entrectinibs, M5, hefur svipaða virkni og er álíka öflugt *in vitro* og lyfið sjálft gegn TRK, ROS1 og ALK.

Samrunaprótein sem innihalda TRK-, ROS1- eða ALK-kínasahneppi stuðla að krabbameinsmyndun með því að ofvirkja síðari (downstream) boðferla sem leiða til óhaminnar frumufjölgunar. Entrectinib hefur sýnt hamlandi virkni *in vitro* og *in vivo* gegn krabbameinsfrumulínum sem fengnar eru úr ýmsum tegundum æxla, þ.m.t. æxlum undir húð og innan höfuðkúpu, með samruna í *NTRK*, *ROS1* eða *ALK* geni.

Fyrri meðferðir með öðrum lyfjum sem hamla virkni sömu kínasa geta valdið ónæmi gegn entrectinibi. Meðal stökkbreytinga í TRK-kínasahneppinu, sem valda ónæmi og kennsl voru borin á eftir að notkun entrectinibs var hætt, eru *NTRK1* (G595R, G667C) og *NTRK3* (G623R, G623E og G623K). Meðal stökkbreytinga í ROS1-kínasahneppinu, sem valda ónæmi og kennsl voru borin á eftir að notkun entrectinibs var hætt, eru G2032R, F2004C og F2004I.

Ástæður frumkominis ónæmis gegn entrectinibi eru ekki þekktar á sameindagrunni. Því er ekki vitað hvort samhliða tilvist einhvers krabbameinsörvandi þáttar (oncogenic driver), auk samruna í *NTRK*-geni, hefur áhrif á hamlandi verkun gegn TRK.

Verkun og öryggi

Æxli jákvæð fyrir NTR-kínasa genasamruna

Verkun hjá fullorðnum sjúklingum

Verkun Rozlytrek var metin hjá sameinuðum undirhóp fullorðinna sjúklinga með æxli með samruna í *NTRK*-geni, sem voru óskurðtak eða með meinvörpum, sem tóku þátt í einni af þremur opnum fjölsetra klínískum rannsóknum, þar sem allir fengu sömu meðferð (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2). Til að vera gjaldgengir í undirhópinn þurftu sjúklingar að vera með æxli með staðfestum samruna í *NTRK*-geni; mælanlegan sjúkdóm samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours); a.m.k. 6 mánaða eftirfylgni eftir fyrsta skammt af Rozlytrek og enga fyrri meðferð með TRK-hemli (sjúklingar með þekktar krabbameinsörvandi stökkbreytingar voru útilokaðir). Sjúklingar með frumkomin æxli í miðtaugakerfi voru metnir sérstaklega samkvæmt RANO-viðmiðum (Response Assessment in Neuro-Oncology). Sjúklingar fengu Rozlytrek 600 mg til inntöku einu sinni á dag þar til eituráhrif urðu óásættanleg eða sjúkdómurinn versnaði. Aðalmælibreytur fyrir verkun voru hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate) og lengd svörunar, að mati blindaðrar og óháðrar, miðlægrar matsnefndar samkvæmt RECIST 1.1 viðmiðunum.

Verkun var metin hjá 74 fullorðnum sjúklingum með æxli með samruna í *NTRK*-geni, sem tóku þátt í þessum rannsóknum. Við upphaf rannsókna voru lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseiginleikar sem hér segir: 47,3% karlkyns, miðgildi aldurs 57 ár (á bilinu 21 ár til 83 ár), 35% eldri en 65 ára og 14,9% eldri en 75 ára, 70% af hvítum kynstofni, 17,6% af asískum uppruna, 5,5% af rómönskum uppruna og 59,7% höfðu aldrei reykt. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnistuðull við upphaf rannsóknar var 0 (40,5%), 1 (45,9%) eða 2 (13,5%). Flestir sjúklinganna (97,3%) voru með sjúkdóm með meinvörpum [algengustu staðir voru lungu (60,8%), eitlar (52,7%) og heili (25,7%)],

2,7% sjúklinganna voru með staðbundinn og langt genginn sjúkdóm. 86,5% sjúklinga höfðu áður fengið meðferð við krabbameininu, þ.m.t. skurðaðgerð (82,4%), geislameðferð (63,5%) og meðferð með krabbameinslyfjum (81,1%) og 27% sjúklinganna höfðu ekki áður fengið altæka meðferð við sjúkdómi með meinvörpum. Algengustu krabbamein voru sarkmeín (21,6%), lungnakrabbamein (17,6%), æxli í munnvatnskirtlum (17,6%), skjaldkirtilskrabbamein (9,5%), krabbamein í ristli eða endaparmi (9,5%) og brjóstakrabbamein (8,1%). Flestir sjúklingar (97,3%) voru með samruna í *NTRK*-geni sem greindur var með stórvirkri raðgreiningu (NGS (next-generation sequencing)) og 2,7% voru með samruna í *NTRK*-geni sem greindur var með öðrum kjarnsýruprófum. Miðgildi lengdar eftirfylgni frá fyrsta skammti var 14,2 mánuðir.

Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með æxli með samruna í *NTRK*-geni eru teknar saman í töflu 7.

Tafla 7: Heildarverkun samkvæmt blindaðri og óháðri matsnefnd hjá fullorðnum sjúklingum með æxli með samruna í *NTRK*-geni

Mælibreyta fyrir verkun	Rozlytrek N = 74
Aðalmælibreytur (<i>samkvæmt blindaðri og óháðri matsnefnd; RECIST 1.1</i>)	
Hlutlægt svörunarhlutfall	
Fjöldi sjúklinga með svörun	47/74
Hlutlægt svörunarhlutfall % (95% öryggismörk)	63,5% (51,5; 74,4)
Alger svörun, n (%)	5 (6,8%)
Hlutasvörun, n (%)	42 (56,8%)
Lengd svörunar*	
Fjöldi (%) sjúklinga sem hættu að svara	21/47 (44,7%)
Miðgildi, mánuðir (95% öryggismörk)	12,9 (9,3; NE)
6 mánaða varanleg svörun % (95% öryggismörk)	71% (58; 85)
9 mánaða varanleg svörun % (95% öryggismörk)	65% (51; 80)
12 mánaða varanleg svörun % (95% öryggismörk)	55% (39; 72)
NE= ekki hægt að meta. Öryggismörk reiknuð með aðferð Clopper-Pearson. *Miðgildi og hundraðshlutamörk (percentiles) eru byggð á Kaplan-Meier mati	

Hlutlægt svörunarhlutfall og lengd svörunar hjá fullorðnum sjúklingum með æxli með samruna í *NTRK*-geni, flokkað eftir tegund krabbameins, er sýnt í töflu 8 hér fyrir neðan.

Tafla 8: Verkun eftir tegund æxlis hjá fullorðnum sjúklingum með æxli með samruna í *NTRK*-geni

Æxlistegund	Sjúklingar (N = 74)	Hlutlægt svörunarhlutfall		Lengd svörunar
		n (%)	95% öryggismörk	Bil (mánuðir)
Sarkmein	16	9 (56,3)	(29,9; 80,3)	2,8; 15,1
Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð	13	9 (69,2)	(38,6; 90,9)	1,4*; 25,9*
Krabbamein í munnvatnskirtli (MASC)	13	12 (92,3)	(64,0; 99,8)	2,8; 22,1*
Brjóstakrabbamein (seytandi)	4	4 (100)	(39,8; 100)	5,5; 20,2*
Brjóstakrabbamein (ekki seytandi)	2	NE; PR	NA	4,2
Krabbamein í skjaldkirtli	7	3 (42,9)	(9,9; 81,6)	5,6; 10,9*
Krabbamein í ristli og endaparmi	7	2 (28,6)	(3,7; 71)	7,9*; 15,2
Taugainnkirtlakrabbamein	4	2 (50,0)	(6,8; 93,2)	1,9*; 9,2*
Krabbamein í brisi	3	2 (66,7)	(9,4; 99,2)	7,1; 12,9
Krabbamein í eggjastokkum	1	Non CR/PD	NA	26,0*
Krabbamein í legslímu	1	PR	NA	26,0*
Gallgangakrabbamein	1	PR	NA	9,3
Krabbamein í meltingarfærum (annað)	1	PR	NA	5,6*
Taugakímsæxli	1	NE	NA	NA

*Aðlagð (censored) gildi
MASC: mammary analogue secretory carcinoma; NA: á ekki við vegna lítils fjölda eða skorts á svörun; CR: alger svörun; PR: hlutasvörun; PD: versnandi sjúkdómur; NE: ekki hægt að meta.

Vegna þess hve krabbamein með samruna í *NTRK*-geni eru sjaldgæf voru sjúklingar með ýmsar gerðir æxla rannsakaðir saman, með takmarkaðan fjölda sjúklinga með sumar tegundir æxla, sem veldur óvissu í mati á hlutlægu svörunarhlutfalli fyrir hverja tegund æxla. Verið getur að hlutlægt svörunarhlutfall heildarþýðisins endurspegli ekki þá svörun sem búast má við fyrir tiltekna tegund æxla.

Hlutlægt svörunarhlutfall fyrir þá 30 sjúklinga sem höfðu verið vel skilgreindir á sameindagrunni áður en meðferð með Rozlytrek hófst var 56,7% [37,4; 74,5]; af þeim sjúklingum var hlutlægt svörunarhlutfall fyrir þá 24 sjúklinga sem voru með aðrar breytingar á erfðaeftni auk samruna í *NTRK*-geni var 50% [29,1; 70,9] og hlutlægt svörunarhlutfall fyrir þá 6 sjúklinga sem ekki voru með aðrar breytingar á erfðaeftni var 83,3% [35,9; 99,6].

Svörun innan höfuðkúpu

Samkvæmt mati blindaðrar og óháðrar, miðlægrar matsnefndar var skilgreindur undirhópur 16 fullorðinna sjúklinga með meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknar, þ.m.t. 8 sjúklingar með mælanlegar skemmdir í miðtaugakerfi. Tilkynnt var um svörun innan höfuðkúpu, að mati blindaðrar og óháðrar, miðlægrar matsnefndar samkvæmt RECIST 1.1 viðmiðunum, hjá 5 af þessum 8 sjúklingum (1 með algera svörun og 4 með hlutasvörun), og var hlutlægt svörunarhlutfall 62,5% (95% öryggismörk: 24,5; 91,5), en ekki var unnt að meta lengd svörunar (5,0; NE). Fjórir þessara 8 sjúklinga höfðu fengið innankúpugeislameðferð á heila innan 2 mánaða áður en meðferð með Rozlytrek var hafin.

Frumkomin æxli í miðtaugakerfi

Í rannsóknunum þremur fengu alls sjö fullorðnir sjúklingar með frumkomin æxli í miðtaugakerfi meðferð með Rozlytrek og var fylgt eftir í a.m.k. 6 mánuði. Einn af sjö fullorðnum sjúklingum sýndi hlutlæga svörun að mati óháðrar matsnefndar samkvæmt RANO-viðmiðum.

Verkun hjá börnum

Verkun Rozlytrek hjá börnum 12 ára og eldri var metin með framreikningi gagna úr þremur opnum klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með æxli með samruna í *NTRK*-geni, þar sem allir fengu sömu meðferð (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2), og gögnum um verkun og lyfjahvörf hjá börnum sem tóku þátt í STARTRK-NG rannsókninni. Að mati blindaðrar og óháðrar, miðlægrar matsnefndar á bestu heildarsvörun hjá 5 börnum (öll voru yngri en 12 ára og hafði verið fylgt eftir í meira en 6 mánuði; 3 voru með æxli og 2 voru með frumkomin æxli í miðtaugakerfi) varð alger svörun í 2 tilvikum (þekjulík taugakímsæxli (epithelioid glioblastoma) og barnatrefjasarkmein (infantile fibrosarcoma)) og hlutasvörun í 3 tilvikum (efsta stigs tróðæxli (high grade glioma), barnatrefjasarkmein og sortuæxli með meinvörpum). Svörun var enn til staðar hjá 4 af 5 börnum þegar gagnasniðið var tekið (sjá kafla 4.2).

ROS1-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Verkun Rozlytrek var metin hjá sameinuðum undirhóp sjúklinga með *ROS1*-jákvætt lungnakrabbamein með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð, sem fengu Rozlytrek 600 mg til inntöku einu sinni á dag og tóku þátt í einni af þremur opnum fjölsetra klínískum rannsóknum, þar sem allir fengu sömu meðferð (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2). Til að vera gjaldgengir í sameinaða undirhópinn þurftu sjúklingar að vera með vefjafræðilega staðfest *ROS1*-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, endurkomið eða með meinvörpum, ECOG færnistuðul ≤ 2 , mælanlegan sjúkdóm samkvæmt RECIST v1.1, ≥ 6 mánaða eftirfylgni og enga fyrir meðferð með *ROS1*-hemli. Athugað var hvort sjúklingar væru með skemmdir í miðtaugakerfi við upphaf rannsókna.

Aðalmælibreytur fyrir verkun voru hlutlægt svörunarhlutfall og lengd svörunar, að mati blindaðrar og óháðrar, miðlægrar matsnefndar samkvæmt RECIST 1.1 viðmiðunum. Viðbótarmælibreytur voru m.a. lifun án versnunar sjúkdóms, heildarlifun og hjá sjúklingum sem voru með meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf meðferðar - hlutlægt svörunarhlutfall og lengd svörunar innan höfuðkúpu (einnig að mati blindaðrar og óháðrar, miðlægrar matsnefndar samkvæmt RECIST 1.1 viðmiðunum).

Verkun var metin hjá 161 sjúklingi með *ROS1*-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð. Við upphaf rannsóknarinnar voru lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseiginleikar sem hér segir: 35,4% karlkyns, miðgildi aldurs 54 ár (á bilinu 20 ár til 86 ár), 24,2% voru eldri en 65 ára og 4,3% voru eldri en 75 ára, 44,1% af hvítum kynstofni, 45,3% af asískum uppruna, 4,3% af þeldökkum uppruna, 2,6% af rómönskum uppruna og 62,7% höfðu aldrei reykt. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnistuðull við upphaf rannsóknar var 0 (41%), 1 (49,1%) eða 2 (9,9%). Flestir sjúklinganna (98,1%) voru með sjúkdóm með meinvörpum [algengustu staðir voru eitlar (69,6%), lungu (50,3%) og heili (32,9%)], 1,9% sjúklinganna voru með staðbundinn og langt genginn sjúkdóm og 37,3% sjúklinganna höfðu ekki áður fengið altæka meðferð við sjúkdómi með meinvörpum. Samruni í *ROS1*-geni var greindur með stórvirkri raðgreiningu (NGS) hjá 83% sjúklinga, með FISH-rannsókn (fluorescence in situ hybridization) hjá 9% sjúklinga og með víxlritakjarnsýrumögnun (RT-PCR) hjá 8% sjúklinga. Miðgildi lengdar eftirfylgni frá fyrsta skammti var 15,8 mánuðir.

Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með *ROS1*-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð eru teknar saman í töflu 9.

Tafla 9: Heildarverkun samkvæmt blindaðri og óháðri matsnefnd hjá sjúklingum með ROSI-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð

Mælibreyta fyrir verkun	Rozlytrek N = 161
Aðalmælibreytur (<i>samkvæmt blindaðri og óháðri matsnefnd; RECIST 1.1</i>)	
Hlutlægt svörunarhlutfall	
Fjöldi sjúklinga með svörun	108/161
Hlutlægt svörunarhlutfall % (95% öryggismörk)	67,1% (59,25; 74,27)
Alger svörun, n (%)	14 (8,7%)
Hlutasvörun, n (%)	94 (58,4%)
Lengd svörunar*	
Fjöldi (%) sjúklinga sem hættu að svara	48/108 (44,4%)
Bil (mánuðir)	1,8** ; 42,3**
6 mánaða varanleg svörun % (95% öryggismörk)	83% (76; 90)
9 mánaða varanleg svörun % (95% öryggismörk)	75% (67; 84)
12 mánaða varanleg svörun % (95% öryggismörk)	63% (53; 73)
Viðbótarmælibreytur (<i>samkvæmt blindaðri og óháðri matsnefnd; RECIST 1.1</i>)	
Lifun án versnunar sjúkdóms	
Fjöldi (%) sjúklinga sem versnaði	82/161 (50,9%)
6 mánaða lifun án versnunar % (95% öryggismörk)	77% (70; 84)
9 mánaða lifun án versnunar % (95% öryggismörk)	66% (58; 74)
12 mánaða lifun án versnunar % (95% öryggismörk)	55% (47; 64)
Heildarlifun*	
Fjöldi (%) sjúklinga sem létust	38/161 (23,6%)
6 mánaða heildarlifun % (95% öryggismörk)	91% (87; 96)
9 mánaða heildarlifun % (95% öryggismörk)	86% (81; 92)
12 mánaða heildarlifun % (95% öryggismörk)	81% (74; 87)
NE, ekki hægt að meta. Öryggismörk reiknuð með aðferð Clopper-Pearson. *Hlutfall án tilvika er byggt á Kaplan-Meier mati **Aðlagð (censored) gildi	

Hjá ROS1 jákvæðum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, sem unnt var að meta verkun hjá og hafði verið fylgt eftir í ≥ 12 mánuði (N=94) var hlutlægt svörunarhlutfall 73,4% (95% öryggismörk: 63,3; 82), miðgildi lengdar svörunar var 16,5 mánuðir (95% öryggismörk: 14,6; 28,6) og miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 16,8 mánuðir (95% öryggismörk: 12; 21,4).

Svörun innan höfuðkúpu

Samkvæmt mati blindaðrar og óháðrar, miðlægrar matsnefndar var skilgreindur undirhópur 46 sjúklinga með ROS1-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknar, þ.m.t. 24 sjúklingar með mælanlegar skemmdir í miðtaugakerfi. Tilkynnt var um svörun innan höfuðkúpu, að mati blindaðrar og óháðrar, miðlægrar matsnefndar samkvæmt RECIST 1.1 viðmiðunum, hjá 19 af þessum 24 sjúklingum (3 með algera svörun og 16 með hlutasvörun) og var hlutlægt svörunarhlutfall 79,2% (95% öryggismörk: 57,8; 92,9). Hlutfall sjúklinga (95% öryggismörk) með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir var 76% (56; 97), ≥ 9 mánuðir 62% (38; 86) og ≥ 12 mánuðir 55% (29; 80) (Kaplan-Meier mat). Níu þessara 24 sjúklinga höfðu fengið innankúpugeislameðferð á heila innan 2 mánaða áður en meðferð með Rozlytrek var hafin.

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Rozlytrek hjá einum eða fleiri undirhópum barna við æxlum með samruna í *NTRK*-geni, sem eru langt gengin og staðbundin eða með meinvörpum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf entrectinibs og helsta virka umbrotsefnis þess (M5) hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með æxli jákvæð fyrir *NTR*-kínasa genasamruna, sjúklingum með *ROS1*-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og heilbrigðum einstaklingum. Lyfjahvörf entrectinibs og M5 eru línuleg en hvorki skammtaháð né tímaháð. Jafnvægi næst á einni viku fyrir entrectinib og tveimur vikum fyrir M5, eftir daglega gjöf Rozlytrek.

Samkvæmt *in vitro* gögnum er entrectinib veikt hvarfefni fyrir P-gp. Nákvæm hlutdeild P-gp *in vivo* er ekki þekkt. M5 er hvarfefni fyrir P-gp. Entrectinib er ekki hvarfefni fyrir BCRP en M5 er hvarfefni fyrir BCRP. Hvorki entrectinib né M5 eru hvarfefni fyrir OATP1B1 eða OATP1B3.

Frásög

Eftir gjöf staks 600 mg skammts af Rozlytrek til inntöku hjá sjúklingum *ROS1*-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, með samruna í *NTRK*-geni, sem ekki voru fastandi, frásogaðist entrectinib hratt og var tími þar til hámarksþéttni náðist í plasma (T_{max}) u.þ.b. 4 til 6 klst. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum náði þéttni entrectinibs jafnvægi innan 5 daga með því að taka 600 mg einu sinni á dag.

EKKI sáust nein áhrif af fæðu á aðgengi entrectinibs, sem höfðu klíníska þýðingu.

Dreifing

Entrectinib og helsta virka umbrotsefni þess, M5, eru bundin próteinum í plasma í miklum mæli, óháð þéttni lyfsins. Í mannplasma bindast entrectinib og M5 í svipuðum mæli og eru >99% bundin við þéttni sem skiptir máli klínískt.

Eftir inntöku staks skammts af entrectinibi var margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls (V_z/F) 600 l, sem bendir til mikillar dreifingar lyfsins. Við jafnvægi var hlutfall milli þéttni entrectinibs í heila og plasma 0,4 til 2,2 hjá ýmsum dýrategundum (músum, rottum og hundum) við altæka útsetningu sem skipti máli klínískt.

Umbrot

Entrectinib er einkum umbrotið af CYP3A4 (~76%). Minna framlag ýmissa annarra CYP-ensíma og UGT1A4 var alls áætlað <25%. Virka umbrotsefnið M5 (myndað af CYP3A4) og afurð beinnar N-glúkúróníðtengingar, M11, (myndað af UGT1A4) eru tvö helstu umbrotsefni sem greind hafa verið í blóðrás.

Brotthvarf

Samkvæmt þýðislíkani fyrir lyfjahvörf var meðaluppsöfnun við jafnvægi eftir gjöf 600 mg einu sinni á dag metin 1,89 ($\pm 0,381$) fyrir entrectinib og 2,01 ($\pm 0,437$) fyrir M5. Eftir inntöku staks skammts af [^{14}C]-merktu entrectinibi voru 83% af geislavirkninni skilin út með hægðum (36% af skammtinum sem óbreytt entrectinib og 22% sem M5) en aðeins lítil hluti í þvagi (3%).

Um það bil 73% af geislavirkni í blóðrás við C_{\max} og u.þ.b. helmingur heildargeislavirkni AUC_{inf} eru vegna entrectinibs og M5.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var sýnileg úthreinsun CL/F 19,6 l/klst fyrir entrectinib og 52,4 l/klst fyrir M5. Helmingunartími brotthvarfs var áætlaður 20 klst fyrir entrectinib og 40 klst fyrir M5.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf entrectinibs eru línuleg á skammtabilinu 100 mg til 600 mg.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Börn

Gögn úr þýðisgreiningum á lyfjahvörfum sýna að hjá börnum 12 ára og eldri veldur 400 mg skammtur af Rozlytrek einu sinni á dag handa börnum með líkamsyfirborð á bilinu 1,11 m² til 1,50 m² og 600 mg skammtur af Rozlytrek einu sinni á dag handa börnum með líkamsyfirborð $\geq 1,51$ m² svipaðri altækri útsetningu og fæst hjá fullorðnum sem fá 600 mg af Rozlytrek einu sinni á dag.

Aldraðir

Greining á lyfjahvörfum sýndi engan mun á útsetningu fyrir entrectinibi hjá sjúklingum eldri en 65 ára og yngri sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Hverfandi magn af entrectinibi og virka umbrotsefninu M5 er skilið út óbreytt í þvagi (~3% af gefnum skammti), sem bendir til að úthreinsun um nýru eigi lítinn þátt í brotthvarfi entrectinibs. Samkvæmt þýðisgreiningum á lyfjahvörfum hefur skerðing á nýrnastarfsemi ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf entrectinibs. Áhrif verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi á lyfjahvörf entrectinibs eru ekki þekkt.

Skert lifrastarfsemi

Þar sem brotthvarf entrectinibs verður einkum með umbroti í lifur gæti skerðing lifrastarfsemi aukið þéttni entrectinibs og/eða virka umbrotsefnisins M5 í plasma. Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrastarfsemi.

Ekki sást neinn munur sem skipti máli klínískt á lyfjahvörfum entrectinibs við væga skerðingu á lifrastarfsemi. Áhrif miðlungi eða verulegrar skerðingar á lifrastarfsemi á lyfjahvörf entrectinibs eru ekki þekkt.

Áhrif aldurs, líkamsþyngdar, kynþáttar og kyns

Ekki sást neinn munur sem skipti máli klínískt á lyfjahvörfum entrectinibs vegna aldurs (4 ára til 86 ára), kyns, kynþáttar (asískur, hörundsdökkur og hvítur) eða líkamsþyngdar (32 kg til 130 kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að ganga úr skugga um hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif entrectinibs.

Eituráhrif á erfðaeefni

Entrectinib hafði ekki stökkbreytandi áhrif *in vitro* í Ames-prófi (stökkbreytingapróf í bakteríum), en sýndi hugsanleg áhrif til óeðlilegrar sundurgreiningar litninga (aneugenicity) í ræktuðum eitilfrumum úr mannablóði. Entrectinib hafði ekki litningasundrandi áhrif eða áhrif til óeðlilegrar sundurgreiningar litninga í örkjarnaprófi í rottum *in vivo* og olli ekki skemmdum á DNA í comet-prófi hjá rottum.

Skerðing frjósemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg áhrif entrectinibs á frjósemi hjá dýrum. Engar aukaverkanir af entrectinibi sáust á karlkyns eða kvenkyns æxlunarfæri í rannsókn á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá rottum við u.þ.b. 2,4-falda útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta, miðað við AUC, og hundum við u.þ.b. 0,6-falda útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta, miðað við AUC.

Eituráhrif á æxlun

Í rannsókn á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum sáust eituráhrif á móður (hægari aukning líkamsþyngdar og minnkað fæðunám) og vanskapanir á fósturum (þ.m.t. gallar í lokun líkamshola og vanskapanir á hryggjarliðum og rifjum) við skammta sem námu 200 mg/kg/day af entrectinibi, sem veldur u.þ.b. tvöfaldri þeirri útsetningu sem fæst hjá mönnum við ráðlagða skammta, miðað við AUC. Skammtaháð minnkun fósturþyngdar (litlir, miðlungi stórir og stórir skammtar) og minnkuð beingerving beinagrindar (miðlungi stórir og stórir skammtar) sáust við útsetningu sem var <2-föld sú útsetning sem fæst hjá mönnum við ráðlagða skammta, miðað við AUC.

Rannsóknir á eituráhrifum endurtekinna skammta

Í rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá fullorðnum rottum og hundum og ungum rottum sáust eituráhrif sem tengdust entrectinibi í miðtaugakerfi (krampar, óeðlilegur gangur, skjálfti) við útsetningu sem nam $\geq 0,2$ sinnum útsetningu hjá mönnum samkvæmt C_{max} eftir ráðlagða skammta, og eituráhrif á húð (hrúður/sár) og lækkaðar rauðkornabreytur við útsetningu sem nam $\geq 0,1$ sinnum útsetningu hjá mönnum samkvæmt AUC eftir ráðlagða skammta. Hjá fullorðnum rottum og hundum sáust áhrif á lifur (hækkað gildi ALAT í blóði og lifrarfrumudrep) við útsetningu sem nam $\geq 0,6$ sinnum útsetningu hjá mönnum samkvæmt AUC eftir ráðlagða skammta. Hjá hundum sáust einnig niðurgangur við útsetningu sem nam $\geq 0,1$ sinnum útsetningu hjá mönnum samkvæmt AUC eftir ráðlagða skammta og lenging QT/QTc bils við útsetningu sem nam $\geq 0,1$ sinnum útsetningu hjá mönnum samkvæmt C_{max} eftir ráðlagða skammta.

Rannsókn á eituráhrifum hjá ungum rottum

Í 13 vikna rannsókn á eituráhrifum hjá ungum rottum fengu dýrin daglega skammta frá degi 7 til dags 97 eftir fæðingu (jafngildir u.þ.b. aldurs skeiðinu frá fæðingu til fullorðinsaldurs hjá mönnum). Fyrir utan áhrif á miðtaugakerfi sáust lönun augnloka og áhrif á húð, lækkaðar rauðkornabreytur og áhrif á vöxt og þroska bæði meðan á skömmtun stóð og eftir að henni lauk, þ.m.t. hægari aukning líkamsþyngdar og seinkaður kynþroski (við skammta sem námu ≥ 4 mg/kg/dag, u.þ.b. 0,1 sinnum sú útsetning sem fæst hjá mönnum við ráðlagða skammta, miðað við AUC). Skerðing á taugaatferlisfræðilegu mati, þ.m.t. mati samkvæmt starfsemissathugunarkerfi (functional observational battery) (minnkað millibil milli fóta við lendingu (decreased landing foot splay), minnkaður gripstyrkur í fram- og afturlimum, sem virtist koma fram seinna á ævinni) og mati á námi og minni (við skammta sem námu ≥ 8 mg/kg/dag, u.þ.b. 0,2 sinnum sú útsetning sem fæst hjá mönnum við

ráðlagða skammta, miðað við AUC) og minnkuð lengd lærleggs (við skammta sem námu ≥ 16 mg/kg/dag, u.þ.b. 0,3 sinnum sú útsetning sem fæst hjá mönnum við ráðlagða skammta, miðað við AUC) komu fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Tartarsýra
Laktósi
Hýprómellósi
Krospóvidón
Örkristallaður sellulósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíum sterat

Hylkisskel

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172 – 100 mg hart hylki)
Sunset yellow FCF (E110 – 200 mg hart hylki)

Prentblek

Shellac
Própýlen glýkól
Indígókarmin álsetlitarefni (aluminium lake) (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rozlytrek 100 mg hörð hylki

Glös úr HDPE sem innihalda 30 hörð hylki, með barnheldu loki, innsigli (tamper-evident closure) og kísilgelþurrkefni í lokinu.

Rozlytrek 200 mg hörð hylki

Glös úr HDPE sem innihalda 90 hörð hylki, með barnheldu loki, innsigli (tamper-evident closure) og kísilgelþurrkefni í lokinu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. júlí 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að skilgreina frekar verkun entrectinibs hjá sjúklingum með sjúkdóm í miðtaugakerfi við upphaf meðferðar, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr slembiráðaðri rannsókn með samanburði við crizotinib hjá sjúklingum með lungnkrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og eru með endurröðun í <i>ROS1</i> geni, og ekki hafa áður fengið meðferð. Aðalmælibreytan verður lifun án versunar sjúkdóms hjá undirhópi sjúklinga með meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf meðferðar. Leggja á fram skýrslu um niðurstöður klínísku rannsóknarinnar fyrir:	31. desember 2027

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14a(4) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta frekar niðurstöður varðandi verkun entrectinibs, óháð vefjafræðilegum niðurstöðum, hjá fullorðnum sjúklingum og börnum, skal markaðsleyfishafi leggja fram sameiginlega greiningu á gögnum frá auknum fjölda sjúklinga með samruna í <i>NTRK</i> geni úr rannsóknunum STARTRK-2 og STARTRK-NG sem enn standa yfir auk allra annarra klínískra rannsókna sem verða framkvæmdar samkvæmt samþyktri rannsóknaráætlun. Markaðsleyfishafi skal leggja fram niðurstöður úr áfangagreiningu á öryggi og verkun hjá <i>NTRK</i> sjúklingum, fullorðnum og á barnsaldri, þ.m.t. unglíngum, sem unnt er að meta verkun hjá og eru tiltækir, samkvæmt heildaráætlun fyrir tölfræðilega greiningu.	31. mars 2027
Til að rannsaka frekar áhrif annarra sameindabreytinga eða skorts á þeim á verkun entrectinibs skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr greiningu á arfgerð æxla í plasma og/eða vefjum ef það er unnt við upphaf rannsóknar, auk framvindu ásamt klínískum afdrifum í samhengi við vefjafræðilega greiningu æxla, fyrir sjúklinga sem teknir voru með í uppfærðri sameiginlegri greiningu.	31. mars 2027

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Rozlytrek 100 mg hörð hylki
entrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af entrectinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1460/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

rozlytrek 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Rozlytrek 100 mg hörð hylki
entrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af entrectinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

30 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Rozlytrek 200 mg hörð hylki
entrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af entrectinibi.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa og azólitarefnið sunset yellow FCF (E110). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

90 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1460/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

rozlytrek 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Rozlytrek 200 mg hörð hylki
entrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af entrectinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og azólitarefnið sunset yellow FCF (E110). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

90 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Rozlytrek 100 mg hörð hylki

Rozlytrek 200 mg hörð hylki

entrectinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rozlytrek og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rozlytrek
3. Hvernig nota á Rozlytrek
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rozlytrek
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rozlytrek og við hverju það er notað

Hvað er Rozlytrek?

Rozlytrek er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið entrectinib.

Við hverju er Rozlytrek notað?

Rozlytrek er notað til meðferðar hjá:

- fullorðnum og börnum 12 ára og eldri með æxli (krabbamein) í ýmsum líkamshlutum, sem stafa af breytingu í geni fyrir ensímið neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*), eða
- fullorðnum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem stafar af breytingu í *ROS1*-geni.

Krabbameinsæxli jákvætt fyrir samruna í *NTRK*-geni

Lyfið er notað ef:

- rannsóknir hafa sýnt að í krabbameinsfrumunum er breyting í genum sem nefnist *NTRK* og að þær hafa dreifst innan líffæris eða til annarra líffæra eða ef líklegt er að skurðaðgerð hafi alvarlegar afleiðingar fyrir heilsufar þitt (sjá „Hvernig verkar Rozlytrek“ hér á eftir), og
- þú hefur ekki áður fengið meðferð með lyfjum úr flokki *NTRK*-hemla
- annars konar meðferð hefur ekki haft áhrif eða hentar ekki.

ROS1-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Lyfið er notað ef lungnakrabbameinið:

- er „ROS1-jákvætt“ – það þýðir að í krabbameinsfrumunum er breyting í geni sem nefnist *ROS1* (sjá „Hvernig verkar Rozlytrek“ hér á eftir),
- hefur dreifst til annarra líkamshluta (meinvörp), og
- þú hefur ekki fengið meðferð með lyfjum sem nefnast *ROS1*-hemlar.

Hvernig verkar Rozlytrek?

Rozlytrek verkar með því að hindra virkni ensíma sem eru óeðlileg vegna galla í genum sem stýra myndun ensímanna *NTRK* og *ROS1*. Gölluð ensím örva vöxt krabbameinsfrumna.

Rozlytrek getur hægt á vexti krabbameinsins eða stöðvað hann. Lyfið gæti einnig valdið því að krabbameinsæxli minnki.

2. Áður en byrjað er að nota Rozlytrek

Ekki má nota Rozlytrek

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir entrectinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert í vafa skaltu ræða við lækni þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Rozlytrek.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rozlytrek er notað ef:

- þú hefur nýlega fundið fyrir minnistapi, rugli, ofskynjunum eða geðrænum breytingum.
- þú ert með sögu um beinbrot eða kvilla sem geta aukið hættu á beinbroti, sem nefnast beinþynning eða beinýrnun.
- þú tekur lyf til að minnka magn af þvagsýru í blóði þínu.
- þú ert með hjartabilun (hjartað ræður ekki við að dæla nægilega miklu blóði til að sjá líkamanum fyrir súrefni) – meðal einkenna geta verið hósti, mæði og þroti á fótleggjum og handleggjum.
- þú ert með eða hefur verið með hjartakvilla eða leiðslutruflun í hjarta sem nefnist „lengt QTc-bil“ – þetta kemur fram á hjartalínuriti, eða lág gildi blóðsalta (kalíum, magnesíum, kalsíum eða fosfór) í blóðinu.
- þú ert með galaktósaóþol, meðfæddan laktasaskort eða vanfrásog glúkósa og galaktósa, sem eru arfgengir kvillar.

Notkun annarra lyfja samhliða Rozlytrek

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Rozlytrek getur haft áhrif á verkun sumra lyfja. Eins geta sum lyf haft áhrif á verkun Rozlytrek.

Einkum er mikilvægt að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver eftirtalinn lyfja:

- sveppalyf – svo sem ketókónazól, itrakónazól, vorikónazól, posakónazól
- lyf til meðferðar við alnæmi (AIDS)/sýkingu af völdum HIV-veiru – svo sem ritonavír og sakvínavír
- náttúrulyf við þunglyndi – jóhannesarjurt
- lyf við krömpum og flogum (flogaveikilyf) – svo sem fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbital
- berklalyf – svo sem rifampicín, rifabútín

- lyf til meðferðar við æxlum og blóðkrabbameini – tóþótekan, lapatinib, mitoxantrón apalutamíð, metótrexat
- lyf við bólgu í liðum eða sjálfsofnæmissjúkdómi í liðum (liðagigt) – metótrexat
- lyf við mígrenilíkum höfuðverkjum – ergotamín
- lyf til að stilla mikla verki – fentanyl
- lyf við geðrænum kvillum (geðrofi) eða ósjálfráðum hreyfingum og hljóðum, einnig nefnt Tourette-heilkenni – pimozíð
- lyf við óreglulegum hjartslætti – kínidín
- lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa – warfarín, dabíгатran etexílat
- lyf við bakflæði (brjóstsviða) – cisapríð, ómeprazól
- lyf sem draga úr kólesteróli í blóði - atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín
- lyf sem bæla ónæmiskerfið eða koma í veg fyrir að líkaminn hafni ígræddu líffæri – sirolimus, tacrolimus, cíklósporín
- lyf við þunglyndi – paroxetín, flúvoxamín
- lyf til að lækka blóðsykur – repagliníð, tolbutamíð
- lyf við háum blóðþrýstingi – bósentan, felodipín, nifedipín, verapamíl.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert í vafa) skaltu ræða við lækni þinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Rozlytrek.

Notkun Rozlytrek með mat eða drykk

Ekki má drekka greipaldinsafa eða borða greipaldin eða Sevilla-appelsínur meðan á meðferð með Rozlytrek stendur. Það gæti aukið magn lyfsins í blóðinu svo mikið að það verði skaðlegt.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Konur og getnaðarvarnir

Konur ættu að forðast að verða þungaðar meðan þær taka þetta lyf, þar sem það gæti skaðað barnið. Konur sem geta orðið þungaðar þurfa að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 5 vikur eftir að henni lýkur.

Ekki er vitað hvort Rozlytrek getur dregið úr verkun getnaðarvarnalyfja (pillunnar eða ígræddra hormónagetnaðarvarna). Nota verður aðra örugga getnaðarvörn, svo sem smokk, til að forðast þungun meðan á töku Rozlytrek stendur og í 5 vikur eftir að meðferðinni lýkur.

Ræðið við lækinn um hvaða getnaðarvarnir gætu hentað.

Karlar og getnaðarvarnir

Kvenkyns makar karla sem taka lyfið ættu að forðast að verða þungaðar meðan maki þeirra tekur þetta lyf, þar sem það gæti skaðað barnið. Karlar sem taka lyfið og eiga kvenkyns maka á barneignaraldri þurfa að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir að henni lýkur. Ræðið við lækinn um hvaða getnaðarvarnir gætu hentað.

Meðganga

- Ekki má taka Rozlytrek á meðgöngu. Það er vegna þess að það gæti hugsanlega skaðað barnið.
- Ef þú verður þunguð meðan þú tekur lyfið eða innan 5 vikna eftir að þú tókst síðasta skammt af því skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Brjóstgjöf

Konur ættu ekki að hafa börn á brjósti meðan þær taka lyfið. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort Rozlytrek getur borist í brjóstamjólki og hugsanlega skaðað barnið.

Akstur og notkun véla

Rozlytrek getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Rozlytrek getur valdið:

- þokusjón
- sundli
- yfirlíði (meðvitundarleysi)
- þreytutilfinningu
- breytingum á andlegu ástandi, rugli eða ofsjónum (ofskynjunum).

Ef þetta gerist skaltu ekki aka, hjóla eða stjórna vélum fyrr en einkennin eru gengin til baka. Ræddu við lækni þinn eða lyfjafræðing um hvenær óhætt sé að aka eða stjórna vélum.

Rozlytrek inniheldur:

- **laktósa** (sykurtegund). Ef læk'nirinn hefur sagt þér að þú þolir ekki tilteknar sykurtegundir skaltu hafa samband við hann áður en þú tekur lyfið.
- **sunset yellow FCF (E110), eingöngu 200 mg hörð hylki**. Það er litarefni sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Rozlytrek

Notið lyfið alltaf eins og læk'nirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læk'ninum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka?

Fullorð'nir

- Ráðlagður skammtur er þrjú 200 mg hylki einu sinni á dag (alls 600 mg).
- Ef þú finnur fyrir vanlíðan gæti læk'nirinn minnkað skammtinn, gert hlé á meðferðinni eða hætt henni fyrir fullt og allt.

Börn

- Nota má Rozlytrek handa börnum 12 ára og eldri.
- Læk'nirinn mun reikna út hve stóran skammt á að nota – það fer eftir hæð og þyngd barnsins.

Hvernig á að taka lyfið?

Taka á Rozlytrek inn – með eða án fæðu. Gleypa á hylkin heil. Ekki má opna hylkin eða leysa þau upp, þar sem innihald þeirra er mjög beiskt á bragðið.

Ef kastað er upp eftir að Rozlytrek er tekið

Ef þú kastar upp strax eftir að þú tekur skammt af Rozlytrek skaltu taka annan skammt.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur stærri skammt af Rozlytrek en mælt er fyrir um skaltu ræða við lækni eða fara á sjúkrahús tafarlaust. Taktu lyfjapakkan og fylgiseðilinn með.

Ef gleymist að taka Rozlytrek

- Ef meira en 12 klukkustundir eru þar til taka á næsta skammt skaltu taka skammtinn sem gleymdist um leið og þú manst eftir því.
- Ef minna en 12 klukkustundir eru þar til taka á næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Rozlytrek

Ekki hætta að taka lyfið nema ræða fyrst við lækinn. Mikilvægt er að taka Rozlytrek á hverjum degi eins lengi og lækinn hefur ávísað því.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirtaldar aukaverkanir geta komið fram við notkun lyfsins.

Alvarlegar aukaverkanir

Látið lækinn vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinnar aukaverkana eftir töku Rozlytrek. Lækinn gæti minnkað skammtinn, gert hlé á meðferðinni eða hætt henni fyrir fullt og allt:

- hósti, mæði og þroti í fótleggjum eða handleggjum (bjúgur). Þetta geta verið merki um hjartakvilla
- rugltilfinning, skapgerðarbreytingar, minnisvandamál eða ofskynjanir (ofsjónir)
- sundl eða yfirlíðstilfinning eða tilfinning um óreglulegan eða hraðan hjartslátt, sem geta verið merki um óeðlilegan hjartslátt
- ef vart verður við liðverki, beinverki, afmyndun eða breytingar á hreyfigetu
- nýrnvandamál eða liðagigt, sem geta verið afleiðingar of hárra gilda þvagsýru í blóðinu

Aðrar aukaverkanir

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef vart verður við einhverjar eftirtalinnar aukaverkana:

Mjög algengar: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10:

- þreytutilfinning
- hægðatregða
- bragðtruflanir
- óstöðugleikatilfinning eða sundl
- þroti
- niðurgangur
- ógleði
- óeðlilegt snertiskyn, eins og kláði, náladofi eða sviði
- skortur á rauðum blóðkornum (blóðleysi)
- mæði
- þyngdaraukning
- hækkað gildi kreatínins í blóði (efni sem yfirleitt er hreinsað út um nýru, í þvagi)
- verkur, þ.m.t. bakverkur, hálsverkur, stoðkerfisverkur og verkur í útlimum
- uppköst
- hósti
- hiti

- vöðvaverkur
- liðverkur
- höfuðverkur
- lágur blóðþrýstingur
- hækkuð gildi tiltekinna lifrarensíma í blóði (ASAT/ALAT)
- óeðlileg og óþægileg tilfinning í handleggjum eða fótleggjum
- skortur á samhæfingu vöðva, óstöðugleiki við gang
- röskun á eðlilegu svefnmynstri
- lungnasyking
- þvafærasýking
- máttleysi í vöðvum
- minnkuð matarlyst
- þokusjón
- útbrot
- fækkun tiltekinnar tegundar hvítra blóðkorna sem nefnast daufkyrningar
- magaverkur
- vangeta til að tæma þvagblöðru til fulls
- kyngingarerfiðleikar.

Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10:

- skaptruflanir
- vökvaskortur
- vökví í lungum
- yfirlið
- aukið næmi húðarinnar fyrir sólarljósi

Sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100:

- breytingar á tilteknum efnum í blóðinu vegna hraðs niðurbrots æxlisfrumna, sem getur valdið skemmdum á líffærum, þ.m.t. nýrum, hjarta og lifur.

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef vart verður við einhverjar ofantalinna aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rozlytrek

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rozlytrek inniheldur

Virka innihaldsefnið er entrectinib.

Rozlytrek 100 mg: hvert hylki inniheldur 100 mg af entrectinibi

Rozlytrek 200 mg: hvert hylki inniheldur 200 mg af entrectinibi

Önnur innihaldsefni eru:

- *Innihald hylkis:* tartarsýra, laktósi (sjá kafla 2 „Rozlytrek inniheldur laktósa“), hýprómellósi, krosþóvíðón, örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíum sterat.
- *Hylkisskel:* hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), gult járnóxíð (E172, fyrir Rozlytrek 100 mg hylki), sunset yellow FCF (E110, fyrir Rozlytrek 200 mg hylki. Sjá kafla 2 „Rozlytrek inniheldur sunset yellow FCF (E110)“).
- *Prentblek:* shellac, própýlen glýkól, indígókarmín álsetlitarefni (aluminium lake) (E132).

Lýsing á útliti Rozlytrek og pakkingastærðir

Rozlytrek 100 mg hörð hylki eru gul og ógegnisæ, með ENT 100 letruðu á bolinn með bláum lit.

Rozlytrek 200 mg hörð hylki eru appelsínugul og ógegnisæ, með ENT 200 letruðu á bolinn með bláum lit.

Hylkin eru í glösum sem innihalda annað hvort:

- 30 hörð hylki af Rozlytrek 100 mg, eða
- 90 hörð hylki af Rozlytrek 200 mg.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI IV

**NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS
MARKAÐSLEYFIS**

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).