

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rozlytrek 100 mg kietosios kapsulės

Rozlytrek 200 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Rozlytrek 100 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg entrektinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 65 mg laktozės.

Rozlytrek 200 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg entrektinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 130 mg laktozės ir 0,6 mg azodažiklio saulėlydžio geltonojo FCF (E 110).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Rozlytrek 100 mg kietosios kapsulės

2-ojo dydžio (18 mm ilgio) kietoji kapsulė su geltonos spalvos matiniu korpusu ir dangteliu bei mėlynos spalvos užrašu „ENT 100“ ant korpuso.

Rozlytrek 200 mg kietosios kapsulės

0-inio dydžio (21,7 mm ilgio) kietoji kapsulė su oranžinės spalvos matiniu korpusu ir dangteliu bei mėlynos spalvos užrašu „ENT 200“ ant korpuso.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rozlytrek monoterapija skirta solidiniais navikais sergančių suaugusių pacientų ir 12 metų bei vyresnių vaikų gydymui, kai navikuose nustatomas neurotrofinės tirozino receptoriaus kinazės (*NTRK*) geno suliejimas ir kai:

- pacientams nustatoma vietiškai išplitusi ar metastazavusi liga arba kai chirurginė naviko rezekcija gali sukelti sunkių sutrikimų ir
- pacientams anksčiau nebuvo skirtas gydymas *NTRK* inhibitoriumi bei
- pacientams nėra prieinamų pakankamai veiksmingų gydymo galimybių (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Rozlytrek monoterapija skirta *ROS1*-teigiamu, išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančių suaugusių pacientų gydymui, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas *ROS1* inhibitoriais.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Rozlytrek turi paskirti vaistinių preparatų nuo vėžio vartojimo patirties turintis gydytojas.

Pacientų atranka

Solidiniai navikai, kuriuose nustatomas NTRK geno suliejimas

Atrenkant solidiniais navikais sergančius pacientus, kurių navikuose nustatomas *NTRK* geno suliejimas, reikia naudoti validuotus tyrimo metodus. *NTRK* geno suliejimas privalo būti nustatytas prieš praskiriant gydymą Rozlytrek (žr. 5.1 skyrių).

ROS1-teigiamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Atrenkant *ROS1*-teigiamu NSLPV sergančius pacientus, reikia naudoti validuotus tyrimo metodus. *ROS1*-teigiamas rodmuo privalo būti nustatytas prieš praskiriant gydymą Rozlytrek (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra po 600 mg entrektinibo kartą per parą.

Vaikų populiacija

Rekomenduojama dozė 12 metų ir vyresniems vaikams yra po 300 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP) entrektinibo kartą per parą (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas vaikams

Kūno paviršiaus plotas (KPP)	Dozė kartą per parą
1,11-1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

Gydymo trukmė

Pacientus Rozlytrek rekomenduojama gydyti iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Praleistos ar pamirštos dozės

Jeigu pacientas pamiršta suvartoti planuotą Rozlytrek dozę, jis turi ją išgerti, jeigu iki kitos dozės vartojimo liko daugiau kaip 12 valandų. Jeigu iškart po Rozlytrek dozės suvartojimo pasireiškia vėmimas, pacientas gali išgerti kartotinę dozę.

Dozės keitimas

Siekiant suvaldyti pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas, gali reikėti sumažinti Rozlytrek dozę, laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą šiuo vaistu tais atvejais, kai pasireiškia specifinių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4 lentelę), arba atsižvelgiant į gydančio gydytojo sprendimą vertinant paciento saugumą ar vaisto toleravimą.

Suaugusieji

Suaugusiems pacientams Rozlytrek dozę galima mažinti iki dviejų kartų, atsižvelgiant į vaisto toleravimą (žr. 2 lentelę). Gydymą Rozlytrek reikia visam laikui nutraukti, jeigu pacientas netoleruoja 200 mg paros dozės.

2 lentelė. Dozės mažinimo schema suaugusiems pacientams

Dozės mažinimo schema	Dozė
Rekomenduojama dozė	600 mg kartą per parą
Pirmasis dozės mažinimas	400 mg kartą per parą
Antrasis dozės mažinimas	200 mg kartą per parą

Vaikų populiacija

12 metų ir vyresniems vaikams Rozlytrek dozę galima mažinti iki dviejų kartų, atsižvelgiant į vaisto toleravimą (žr. 3 lentelę).

Kai kuriems pacientams reikia skirti pertraukiamo dozavimo schemą, kad būtų galima pasiekti vaikams rekomenduojamą sumažintą bendrąją savaitės dozę. Gydymą Rozlytrek reikia visam laikui nutraukti, jeigu pacientas netoleruoja mažiausios dozės (po dozės sumažinimo).

3 lentelė. Dozės mažinimo schema vaikams

Veiksmas	KPP 1,11-1,50 m² (kartą per parą)	KPP ≥ 1,51 m² (kartą per parą)
Rekomenduojama dozė	400 mg	600 mg
Pirmasis dozės mažinimas	300 mg	400 mg
Antrasis dozės mažinimas	Po 200 mg 5 dienas kiekvieną savaitę*	200 mg

*5 dienos kiekvieną savaitę: pirmadienis, trečiadienis, penktadienis, šeštadienis ir sekmadienis.

Rozlytrek dozės keitimo suaugusiems ir vaikams rekomendacijos tais atvejais, kai pasireiškia specifinių nepageidaujamų reakcijų, pateikiamos 4 lentelėje (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4 lentelė. Rekomenduojamas Rozlytrek dozės keitimas suaugusiems pacientams ir vaikams, pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Dozavimo keitimas
Stazinis širdies nepakankamumas	Simptomai pasireiškia esant lengvam ar vidutiniam aktyvumui ar krūviui, įskaitant atvejus, kai prireikia intervencinių priemonių (2-ojo ar 3-iojo laipsnių)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Laikinais nutraukti Rozlytrek vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio. ▪ Gydymą atnaujinti skiriant mažesnę dozę.
	Sunkus, kai simptomų pasireiškia ramybėje, esant minimaliam aktyvumui ar krūviui arba kai prireikia intervencinių priemonių (4-ojo laipsnio)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Laikinais nutraukti Rozlytrek vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio. ▪ Gydymą atnaujinti skiriant mažesnę dozę arba gydymą nutraukti, kaip kliniškai reikalinga.
Pažinimo funkcijų sutrikimas	Netoleruojami sutrikimai, vidutiniai pokyčiai, trikdančios kasdienę veiklą (netoleruojami, 2-ojo laipsnio)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Laikinais nutraukti Rozlytrek vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio arba iki pradinių reikšmių. ▪ Gydymą atnaujinti skiriant tokią pat ar mažesnę dozę, kaip kliniškai reikalinga.
	Stiprūs pokyčiai, ribojantys kasdienę veiklą (3-iojo laipsnio)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Laikinais nutraukti Rozlytrek vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio arba iki pradinių reikšmių. ▪ Gydymą atnaujinti skiriant mažesnę dozę.
	Reikalingos skubios intervencinės priemonės reiškiniui koreguoti (4-ojo laipsnio)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pasireiškus ilgalaikiams, sunkiems ar netoleruojamiems reiškiniams, gydymą Rozlytrek nutraukti, kaip kliniškai reikalinga.
Hiperurikemija	Sukelianti simptomų ar 4-ojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pradėti skirti šlapimo rūgšties kiekį mažinančių vaistų. ▪ Laikinais nutraukti Rozlytrek vartojimą, kol požymiai ar simptomai palengvės. ▪ Gydymą Rozlytrek atnaujinti skiriant tokią pat ar mažesnę dozę.
QT intervalo pailgėjimas	QTc intervalas 481-500 ms	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Laikinais nutraukti Rozlytrek vartojimą, kol reiškinys neatsistatys iki pradinių reikšmių. ▪ Gydymą atnaujinti skiriant tokią pat dozę.
	QTc intervalas ilgesnis kaip 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Laikinais nutraukti Rozlytrek vartojimą, kol QTc intervalas atsistatys iki pradinių reikšmių. ▪ Atnaujinti gydymą skiriant tokią pat dozę, jeigu buvo nustatyti ir koreguoti QT intervalo pailgėjimą sukėlę veiksniai. ▪ Atnaujinti gydymą skiriant mažesnę dozę, jeigu <u>nebuvo</u> nustatyta QT intervalo pailgėjimą sukėlusių veiksnių.

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Dozavimo keitimas
	<i>Torsade de pointes</i> ; polimorfinė skilvelių tachikardija; sunkios aritmijos požymiai ar simptomai	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukti gydymą Rozlytrek.
Transaminazių aktyvumo padidėjimas	3-iojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Laikinais nutraukti Rozlytrek vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio arba iki pradinių reikšmių. • Gydymą atnaujinti skiriant tokią pat dozę, jeigu būklė atsistatė per 4 savaites. • Visam laikui nutraukti gydymą, jeigu nepageidaujama reakcija neišnyko per 4 savaites. • Atnaujinti gydymą skiriant mažesnę dozę, jeigu pasikartojė 3-iojo laipsnio reiškinys, kuris išnyko per 4 savaites.
	4-ojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Laikinais nutraukti Rozlytrek vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio arba iki pradinių reikšmių. • Atnaujinti gydymą skiriant mažesnę dozę, jeigu būklė atsistatė per 4 savaites. • Visam laikui nutraukti gydymą, jeigu nepageidaujama reakcija neišnyko per 4 savaites. • Visam laikui nutraukti gydymą, jeigu pasikartojė 4-ojo laipsnio reiškinys.
	ALT ar AST aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršija VNR kartu su bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimu daugiau kaip 2 kartus virš VNR (nesant cholestazės ar hemolizės)	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukti gydymą Rozlytrek.
Anemija ar neutropenija	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	<ul style="list-style-type: none"> • Laikinais nutraukti Rozlytrek vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 2-ojo ar mažesnio laipsnio arba iki pradinių reikšmių. • Gydymą atnaujinti skiriant tokią pat ar mažesnę dozę, kaip kliniškai reikalinga.
Kitos kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	<ul style="list-style-type: none"> • Laikinais nutraukti Rozlytrek vartojimą, kol nepageidaujama reakcija išnyks arba atsistatys, arba palengvės iki 1-ojo laipsnio ar iki pradinių reikšmių. • Gydymą atnaujinti skiriant tokią pat ar mažesnę dozę, jeigu būklė atsistatė per 4 savaites. • Svarstyti gydymo nutraukimo visam laikui poreikį, jeigu nepageidaujama reakcija neišnyko per 4 savaites.

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Dozavimo keitimas
		<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukti gydymą, jeigu pasikartojo 4-ojo laipsnio reiškinys.
<small>* Sunkumas apibrėžtas pagal Nacionalinio vėžio instituto Bendruosius nepageidajamų reiškinų terminologijos kriterijus (angl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE</i>), versija 4.0.</small>		

Stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai

Kartu vartoti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių suaugusiems pacientams ir 12 metų bei vyresniems vaikams reikėtų vengti (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu suaugusiems stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių vartojimas kartu yra neišvengiamas, jų kartu su Rozlytrek reikėtų vartoti ne ilgiau kaip 14 dienų, o Rozlytrek dozę reikia sumažinti, kaip nurodyta toliau:

- iki po 100 mg kartą per parą, kai skiriama kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių),
- iki po 200 mg kartą per parą, kai skiriama kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais.

Nutraukus kartu vartojamus stiprius ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius, galima vėl atnaujinti tokios Rozlytrek dozės skyrimą, kuri buvo vartojama prieš stipraus ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriaus vartojimo pradžią. Nutraukiant gydymą CYP3A4 inhibitoriais, kuriems būdingas ilgas pusinės eliminacijos laikotarpis, gali prireikti išplovimo laikotarpio (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingosios populiacijos

Senyvi asmenys

≥ 65 metų amžiaus pacientams Rozlytrek dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Entrektinibo poveikis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Entrektinibo poveikis pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Entrektinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Rozlytrek skirtas vartoti per burną. Kietąsias kapsules reikia nuryti nepažeistas, jų negalima atidarinti ar tirpinti, kadangi kapsulių turinys yra labai kartus. Rozlytrek galima vartoti valgio metu ar nevalgius (žr. 5.2 skyrių), tačiau vaisto negalima vartoti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Veiksmingumas skirtingiems navikų tipams

Teigiamas Rozlytrek poveikis buvo nustatytas vienos šakos klinikinių tyrimų metu, į kuriuos buvo įtraukta santykinai nedidelė pacientų imtis, kai jų navikuose buvo nustatytas *NTRK* geno suliejimas. Palankus Rozlytrek poveikis buvo įrodytas remiantis bendruoju atsako dažniu ir atsako trukme ribotam kiekiui skirtingų navikų tipų. Toks poveikis kiekybiškai gali būti skirtingas, priklausomai nuo naviko tipo, o taip pat nuo gretutinių genomo mutacijų (žr. 5.1 skyrių). Dėl šių priežasčių Rozlytrek galima skirti tik tuomet, jeigu pacientams nėra prieinamų kitų pakankamai veiksmingų gydymo galimybių (t. y., kurių klinikinė nauda neiširta arba kai tokios gydymo galimybės jau išsemtos).

Pažinimo funkcijų sutrikimas

Rozlytrek klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta pažinimo funkcijų sutrikimo atvejų, įskaitant sumišimo, sutrikusios psichikos, atminties sutrikimo ir haliucinacijų atvejus (žr. 4.8 skyrių). Vyresniems kaip 65 metų pacientams šių reiškinių pasireiškėda dažniau nei jaunesniems pacientams. Pacientų būklę reikia stebėti dėl galimų pažinimo funkcijų sutrikimo požymių.

Atsižvelgiant į pažinimo funkcijų sutrikimo sunkumą, gydymą Rozlytrek reikia koreguoti, kaip nurodyta 4.2 skyriaus 4 lentelėje.

Pacientus reikia įspėti, kad gydymosi Rozlytrek metu gali sutrikti jų pažinimo funkcijos. Pacientams reikia nurodyti, kad tais atvejais, jeigu jiems pasireiškia pažinimo funkcijų sutrikimų, jie nevairuotų ar nevaldytų mechanizmų, kol šie simptomai visiškai išnyks (žr. 4.7 skyrių).

Lūžiai

Klinikinių tyrimų metu lūžių buvo nustatyta 21,9 % (7 iš 32) vaikų, kuriems buvo skirtas gydymas Rozlytrek (žr. 4.8 skyrių). Kaulų lūžių buvo nustatyta jaunesniems kaip 12 metų pacientams, ir jie lokalizavosi apatinėse galūnėse (su didesniu polinkiu pasireikšti šlaunikaulio kaklelio, šlaunikaulio ir blauzdikaulio srityse). Vaikams kaulų lūžiai paprastai pasireiškė po minimalios traumos ar kai traumos nebuvo. Trims pacientams lūžis buvo nustatytas daugiau nei vieną kartą, ir 3 pacientams dėl lūžio gydymas Rozlytrek buvo laikinai nutrauktas. Visiems pacientams gydymas Rozlytrek buvo tęsiamas, ir visi lūžiai, išskyrus vieną atvejį, sugijo.

Pacientus, kuriems pasireiškia lūžių požymių ar simptomų (pvz., skausmas, sutrikusi eisena, pakitęs judrumas ar deformacijos), reikia nedelsiant iširti.

Hiperurikemija

Entrektinibo vartojusiems pacientams buvo nustatyta hiperurikemijos atvejų. Prieš pradėdant skirti Rozlytrek ir reguliariai gydymo metu reikia iširti šlapimo rūgšties koncentraciją serume. Pacientų būklę reikia stebėti dėl galimų hiperurikemijos požymių ir simptomų pasireiškimo. Pasireiškus hiperurikemijos požymių ir simptomų ir kai kliniškai reikalinga, reikia pradėti skirti šlapimo rūgšties kiekį mažinančių vaistinių preparatų bei laikinai nutraukti gydymą Rozlytrek. Priklausomai nuo šio reiškinio sunkumo, Rozlytrek dozę reikia keisti, kaip nurodyta 4.2 skyriaus 4 lentelėje.

Stazinis širdies nepakankamumas

Rozlytrek klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) atvejų (žr. 4.8 skyrių). Šios nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta širdies liga ar šios ligos anksčiau nebuvo. Reiškiniai išnyko paskyrus gydymą diuretikais ir (arba) sumažinus Rozlytrek dozę ar laikinai nutraukus jo vartojimą.

Pacientams, kuriems pasireiškia SŠN simptomų arba kuriems nustatyta šio sutrikimo pasireiškimo rizikos veiksniai, prieš pradėdant gydymą Rozlytrek reikia išmatuoti kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją (KSIF). Rozlytrek vartojančių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti, o pasireiškus klinikinių SŠN požymių ar simptomų, įskaitant dusulį ar edemą, pacientų būklę reikia iširti bei gydyti, kaip kliniškai reikalinga.

Atsižvelgiant į SŠN sunkumą, gydymą Rozlytrek reikia koreguoti, kaip nurodyta 4.2 skyriaus 4 lentelėje.

QTc intervalo pailgėjimas

Rozlytrek vartojusiems pacientams klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta QTc intervalo pailgėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Rozlytrek reikėtų vengti skirti pacientams, kuriems prieš pradėdant gydymą nustatomas ilgesnis kaip 450 ms QTc intervalas, kuriems yra įgimtas ilgo QTc intervalo sindromas, bei pacientams, kurie vartoja žinomai QTc intervalą galinčių pailginti vaistinių preparatų.

Jeigu įmanoma, Rozlytrek reikia vengti vartoti pacientams, kuriems yra sutrikusi elektrolitų pusiausvyra arba kurie serga reikšminga širdies liga, įskaitant neseniai ištikusį miokardo infarktą, stazinį širdies nepakankamumą, nestabilią krūtinės anginą ir bradiaritmijas. Jeigu gydančio gydytojo nuomone, galima gydymo Rozlytrek nauda pacientui, kuriam nustatyta kuri nors iš šių būklių, viršija galimą riziką, reikia skirti papildomų būklės stebėjimo priemonių bei apsvarstyti gydytojo specialisto konsultacijos poreikį.

Rekomenduojama prieš pradėdant gydyti ir pradėjus 1 mėnesiui nuo gydymo Rozlytrek pradžios registruoti ir įvertinti EKG bei iširti elektrolitų koncentraciją. Taip pat rekomenduojama visu gydymo Rozlytrek metu reguliariai registruoti EKG ir tirti elektrolitų koncentraciją kraujyje.

Atsižvelgiant į QTc intervalo pailgėjimo sunkumą, gydymą Rozlytrek reikia koreguoti, kaip nurodyta 4.2 skyriaus 4 lentelėje.

Vaisingo amžiaus moterys

Rozlytrek skiriant nėštumo metu, vaistas gali sukelti žalingą poveikį vaisiui. Vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones gydymosi metu ir dar iki 5 savaičių po paskutiniosios Rozlytrek dozės vartojimo.

Pacientai vyrai, kurių partnerės yra vaisingo amžiaus, privalo naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones gydymosi metu ir dar 3 mėnesius po paskutiniosios Rozlytrek dozės vartojimo (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Vaistų sąveika

Rozlytrek skiriant kartu su stipriu ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi, padidėja entrektinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių), o dėl to gali padidėti nepageidaujamų reakcijų dažnis ar sunkumas. Suaugusiems pacientams ir 12 metų bei vyresniems vaikams reikia vengti Rozlytrek skirti kartu su stipriu ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi. Jeigu suaugusiems tokio vartojimo kartu išvengti negalima, Rozlytrek dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Gydymo Rozlytrek metu reikia vengti vartoti greipfrutų ir greipfrutų produktų.

Rozlytrek skiriamas kartu su stipriu ar vidutinio stiprumo CYP3A arba P-gp induktoriais, sumažėja entrektinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių), o dėl to gali sumažėti Rozlytrek veiksmingumas, todėl tokio vartojimo kartu reikia vengti.

Laktazės netoleravimas

Rozlytrek sudėtyje yra laktazės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktazės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktazės malabsorbcija.

Saulėlydžio geltonasis FCF (E110) dažiklis

Rozlytrek 200 mg kietųjų kapsulių sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110) dažiklio, kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Entrektinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Entrektinibo poveikis CYP substratams

Entrektinibas yra silpnas CYP3A4 inhibitorius. 600 mg entrektinibo dozę kartą per parą skiriamas kartu su geriamuoju midazolamu (jautriu CYP3A substratu), pacientams midazolamo AUC rodmuo padidėjo 50 %, tačiau midazolamo C_{max} rodmuo sumažėjo 21 %. Entrektinibo rekomenduojama atsargiai skirti kartu su jautriais CYP3A4 substratais, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio intervalas (pvz., cisapridu, ciklosporinu, ergotaminu, fentaniliu, pimozidu, chinidinu, takrolimuzu, alfentaniliu ir sirolimuzu), kadangi didėja nepageidaujamų reakcijų į vaistą pasireiškimo rizika.

Entrektinibo poveikis P-gp substratams

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad entrektinibas slopinamai veikia P-glikoproteiną (P-gp).

Vienkartinę 600 mg entrektinibo dozę paskyrus kartu su digoksinu (jautriu P-gp substratu), digoksino C_{max} rodmuo padidėjo 28 %, o AUC rodmuo padidėjo 18 %. Digoksino klirensas pro inkstus buvo panašus, kai buvo skiriama vien digoksino arba jo buvo skiriama kartu su entrektinibu, o tai rodo nereikšmingą entrektinibo įtaką digoksino klirensui pro inkstus.

Entrektinibo poveikis digoksino absorbcijai laikomas kliniškai nereikšmingu, tačiau nėra žinoma, ar gali pasireikšti didesnis entrektinibo poveikis jautresniems per burną vartojamiems P-gp substratams, tokiems kaip dabigatranas eteksilatas.

Entrektinibo poveikis BCRP substratams

In vitro atliktų tyrimų duomenimis nustatytas slopinamasis poveikis BCRP. Klinikinė tokio slopinamojo poveikio reikšmė nežinoma, tačiau rekomenduojama imtis atsargumo priemonių, kai jautrių geriamųjų BCRP substratų (pvz., metotreksato, mitoksantrono, topotekano, lapatinibo) skiriama kartu su entrektinibu, kadangi yra padidėjusios šių vaistinių preparatų absorbcijos rizika.

Entrektinibo poveikis kitų nešiklių substratams

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad entrektinibas yra silpnas organinius anijonus pernešančio polipeptido (angl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1 inhibitorius. Klinikinė tokio slopinamojo poveikio reikšmė nežinoma, tačiau rekomenduojama imtis atsargumo priemonių, kai jautrių geriamųjų OATP1B1 substratų (pvz., atorvastatino, pravastatino, rozuvastatino, repaglinido, bozentano) skiriama kartu su entrektinibu, kadangi yra padidėjusios šių vaistinių preparatų absorbcijos rizika.

Entrektinibo poveikis PXR reguliuojamų fermentų substratams

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad entrektinibas gali sužadinti pregnano X receptorių (PXR) reguliuojamus fermentus (pvz., CYP2C šeimos ir UGT fermentus). Entrektinibo skiriant kartu su CYP2C8, CYP2C9 arba CYP2C19 substratais (pvz., repaglinidu, varfarinu, tolbutamidu ar omeprazolu), gali sumažėti šių vaistinių preparatų ekspozicija.

Geriamieji kontraceptikai

Šiuo metu nėra žinoma, ar entrektinibo vartojimas gali mažinti sistemiškai veikiančių hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl sistemiškai veikiančių hormoninių kontraceptikų vartojančioms moterims rekomenduojama papildomai naudoti barjerinį metodą (žr. 4.6 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis entrektinibo veikimui

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, CYP3A4 yra svarbiausias fermentas, dalyvaujantis entrektinibo metabolizme ir lemiantis pagrindinio jo veikliojo metabolito M5 susidarymą.

CYP3A arba P-gp indukatorių poveikis entrektinibui

Skiriant kartotines geriamojo rifampino (stipraus CYP3A induktoriaus) dozes ir kartu paskyrus vieną geriamojo entrektinibo dozę, pastarojo AUC_{inf} rodmuo sumažėjo 77 %, o C_{max} rodmuo sumažėjo 56 %.

Entrektinibo reikėtų vengti skirti kartu su CYP3A / P-gp induktoriais (įskaitant toliau nurodytus, tačiau neapsiribojant vien tik šiais: karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifabutinu, rifampicinu, jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatais, apalutamidu, ritonaviru).

CYP3A arba P-gp inhibitorių poveikis entrektinibui

Vienkartinę geriamojo entrektinibo dozę paskyrus kartu su itrakonazolu (stipriu CYP3A4 inhibitoriumi), entrektinibo AUC_{inf} rodmuo padidėjo 600 %, o C_{max} rodmuo padidėjo 173 %.

Reikėtų vengti entrektinibo skirti kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (įskaitant toliau nurodytus, tačiau neapsiribojant vien tik šiais: ritonaviru, sakvinaviru, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, pozakonazolu, greipfrutais ar aitriaisiais apelsiniais). Jeigu stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių vartojimo kartu išvengti negalima, reikia koreguoti entrektinibo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Nors reikšmingo P-gp slopinančių vaistinių preparatų poveikio entrektinibo farmakokinetikai nesitikima, rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių kai stiprių ar vidutinio stiprumo P-gp inhibitorių (pvz., verapamilio, nifedipino, felodipino, fluvoksamino, paroksetino) skiriama kartu su entrektinibu, kadangi gali padidėti entrektinibo ekspozicija (žr. 5.2 skyrių).

Skrandžio pH didinančių vaistinių preparatų poveikis entrektinibui

Kartu su vienkartinė 600 mg entrektinibo doze paskyrus protonų siurblio inhibitoriaus (PSI) lansoprazolo, entrektinibo AUC rodmuo sumažėjo 25 %, o C_{max} rodmuo sumažėjo 23 %.

Entrektinibo skiriant kartu su PSI ar kitais skrandžio pH didinančiais vaistais (pvz., H₂ receptorių blokatoriais ar antacidiniais preparatais), entrektinibo dozės koreguoti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija vyrams ir moterims

Vaisingo amžiaus pacientėms prieš pradėdant skirti gydymą Rozlytrek medicinos personalo priežiūroje reikia atlikti nėštumo testą.

Vaisingo amžiaus pacientėms būtina naudoti labai veiksmingos kontracepcijos priemones gydymosi metu ir dar bent 5 savaites po paskutiniosios Rozlytrek dozės vartojimo.

Šiuo metu nėra žinoma, ar entrektinibo vartojimas gali mažinti sistemiškai veikiančių hormoninių kontraceptikų veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių). Todėl sistemiškai veikiančių hormoninių kontraceptikų vartojančioms moterims rekomenduojama papildomai naudoti barjerinį metodą.

Pacientai vyrai, kurių partnerės gali pastoti, privalo naudoti labai veiksmingos kontracepcijos priemones gydymosi metu ir dar bent 3 mėnesius po paskutiniosios Rozlytrek dozės vartojimo (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie entrektinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis ir vaisto veikimo mechanizmu, nėštumo metu vartojamas entrektinibas gali sukelti žalingą poveikį vaisiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Rozlytrek nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir kontracepcijos priemonių nenaudojančioms vaisingo amžiaus moterims.

Rozlytrek vartojančioms moterims reikia nurodyti galimą vaisto sukiamą žalingą poveikį vaisiui. Pacientėms reikia patarti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu gydymo metu pastotų.

Žindymas

Nežinoma, ar entrektinibas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti. Gydymo Rozlytrek metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Entrektinibo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rozlytrek gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Jeigu gydymo Rozlytrek metu pacientams pasireiškia nepageidaujama pažinimo funkcijų sutrikimų, sinkopė, neryškus matymas ar galvos svaigimas, jiems reikia nurodyti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, kol šie simptomai visiškai neišnyks (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$ dažnio) buvo nuovargis, vidurių užkietėjimas, pakitęs skonio pojūtis, edema, galvos svaigimas, viduriavimas, pykinimas, dizestezija, dusulys, anemija, padidėjęs kūno svoris, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, skausmas, pažinimo funkcijų sutrikimas, vėmimas, kosulys ir karščiavimas. Dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$ dažnio) buvo plaučių infekcija (5,2%), dusulys (4,6%), pažinimo funkcijų sutrikimas (3,8%) ir skysčio susikaupimas pleuros ertmėje (2,4%). Dėl pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos vaistinio preparato vartojimą visam laikui nutraukti prirėkė 4,4% pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

5 ir 6 lentelėse apibendrintos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), kurios pasireiškė Rozlytrek vartojusiems suaugusiems pacientams ir vaikams trijų klinikinių tyrimų suaugusiems (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) bei vieno klinikinio tyrimo vaikams (STARTRK-NG) metu. Ekspozicijos trukmės mediana buvo 5,5 mėnesio.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Naudojamos tokios pasireiškimo dažnio kategorijos: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Rozlytrek vartojusiems suaugusiems pacientams ir vaikams klinikinių tyrimų metu (N=504)

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų sunkumo laipsnių (%)	Dažnio kategorija (visų sunkumo laipsnių)	≥ 3 -iojo laipsnio (%)
Infekcijos ir infestacijos	Plaučių infekcija ¹	13,1	Labai dažnas	6,0*
	Šlapimo takų infekcija	12,7	Labai dažnas	2,6
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	28,2	Labai dažnas	9,7
	Neutropenija ²	11,3	Labai dažnas	4,4
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Padidėjęs kūno svoris	26,4	Labai dažnas	7,3
	Sumažėjęs apetitas	11,9	Labai dažnas	0,2
	Hiperurikemija	9,1	Dažnas	1,8
	Dehidratacija	7,9	Dažnas	1,0
	Naviko irimo sindromas	0,2	Nedažnas	0,2*
Nervų sistemos sutrikimai	Pakitęs skonio pojūtis	42,3	Labai dažnas	0,4
	Galvos svaigimas ³	39,7	Labai dažnas	1,2
	Dizestezija ⁴	29,0	Labai dažnas	0,2
	Pažinimo funkcijų sutrikimai ⁵	24,2	Labai dažnas	4,4
	Galvos skausmas	17,5	Labai dažnas	1,0
	Periferinė sensorinė neuropatija ⁶	15,7	Labai dažnas	1,0

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų sunkumo laipsnių (%)	Dažnio kategorija (visų sunkumo laipsnių)	≥ 3-iojo laipsnio (%)
	Ataksija ⁷	15,7	Labai dažnas	0,8
	Miego sutrikimai ⁸	13,5	Labai dažnas	0,4
	Nuotaikos sutrikimai ⁹	9,1	Dažnas	0,6
	Sinkopė	4,6	Dažnas	3,0
Akių sutrikimai	Neryškus matymas ¹⁰	11,9	Labai dažnas	0,4
Širdies sutrikimai	Stazinis širdies nepakankamumas ¹¹	3,0	Dažnas	2,2
	Pailgėjęs QTc intervalas elektrokardiogramoje	2,0	Dažnas	0,6
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija ¹²	16,5	Labai dažnas	2,4
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys	27,0	Labai dažnas	5,8*
	Kosulys	21,4	Labai dažnas	0,6
	Skysčio susikaupimas pleuros ertmėje	6,9	Dažnas	2,8
Virškinimo trakto sutrikimai	Vidurių užkietėjimas	42,9	Labai dažnas	0,4
	Viduriavimas	33,5	Labai dažnas	2,6
	Pykinimas	32,1	Labai dažnas	0,8
	Vėmimas	23,2	Labai dažnas	1,2
	Pilvo skausmas	11,1	Labai dažnas	0,6
	Disfagija	10,1	Labai dažnas	0,4
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs AST aktyvumas	17,5	Labai dažnas	3,6
	Padidėjęs ALT aktyvumas	16,1	Labai dažnas	3,4
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ¹³	11,5	Labai dažnas	1,4
	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija	2,8	Dažnas	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija	19,6	Labai dažnas	0,6
	Artralgija	19,0	Labai dažnas	0,6
	Raumenų silpnumas	12,3	Labai dažnas	1,2
	Lūžiai ¹⁴	6,2	Dažnas	2,4
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	25,4	Labai dažnas	0,6
	Šlapimo susilaikymas ¹⁵	10,9	Labai dažnas	0,6

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų sunkumo laipsnių (%)	Dažnio kategorija (visų sunkumo laipsnių)	≥ 3-iojo laipsnio (%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis ¹⁶	45,0	Labai dažnas	5,0
	Edema ¹⁷	37,3	Labai dažnas	1,4
	Skausmas ¹⁸	24,4	Labai dažnas	1,6
	Karščiavimas	20,0	Labai dažnas	0,8

* 3-5-ojo laipsnių, įskaitant mirtį lėmusias nepageidaujamas reakcijas (įskaitant 2 pneumonijos atvejus, 2 dusulio atvejus ir 1 naviko irimo sindromo atvejį).

¹ Plaučių infekcija (bronchitas, apatinių kvėpavimo takų infekcija, plaučių infekcija, pneumonija, kvėpavimo takų infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija).

² Neutropenija (neutropenija, sumažėjęs neutrofilų skaičius).

³ Galvos svaigimas (galvos svaigimas, svaigulys, posturalinis svaigimas).

⁴ Dizestezija (parestезija, hiperstezija, hipestezija, dizestezija).

⁵ Pažinimo funkcijų sutrikimai (kognityvinis sutrikimas, sumišimo būklė, dėmesio koncentracijos sutrikimas, atminties sutrikimas, amnezija, pakitusi psichikos būklė, haliucinacijos, delyras, vaizdinės haliucinacijos ir psichikos sutrikimas).

⁶ Periferinė sensorinė neuropatija (neuralgija, periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija).

⁷ Ataksija (ataksija, koordinacijos sutrikimas, sutrikusi eiseną).

⁸ Miego sutrikimai (hipersomnija, nemiga, sutrikęs miegas, mieguistumas).

⁹ Nuotaikos sutrikimai (nerimas, afektų labilumas, afektinis sutrikimas, sujaudinimas, prislėgta nuotaika, euforiška nuotaika, pakitusi nuotaika, nuotaikos svyravimai, dirglumas, depresija, nuolatinis depresinis sutrikimas, psichomotorinis sulėtėjimas).

¹⁰ Neryškus matymas (dvejinimasis, neryškus matymas, sutrikęs regėjimas).

¹¹ Stazinis širdies nepakankamumas (ūminis dešiniojo širdies skilvelio nepakankamumas, širdies nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas, lėtinis dešiniojo širdies skilvelio nepakankamumas, sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija, plaučių edema).

¹² Hipotenzija (hipotenzija, ortostatinė hipotenzija).

¹³ Išbėrimas (išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, niežtintis išbėrimas, eritematozinis išbėrimas, papulinis išbėrimas).

¹⁴ Lūžiai (čiurnos lūžis, šlaunikaulio kaklelio lūžis, šlaunikaulio lūžis, šėivikaulio lūžis, pėdos lūžis, lūžis, žastikaulio lūžis, žandikaulio lūžis, apatinės galūnės lūžis, patologinis lūžis, šonkaulio lūžis, kompresinis stuburo lūžis, stuburo lūžis, stresinis lūžis, blauzdikaulio lūžis, riešo lūžis).

¹⁵ Šlapimo susilaikymas (šlapimo susilaikymas, šlapimo nelaikymas, sunkumas pradėti šlapintis ir išlaikyti šlapimo srovę (nesiryžimas šlapintis), sutrikęs šlapinimasis, nenugalimas noras pasišlapinti).

¹⁶ Nuovargis (nuovargis, astenija).

¹⁷ Edema (veido edema, skysčių susilaikymas organizme, generalizuota edema, lokali edema, edema, periferinė edema, periferinis audinių patinimas).

¹⁸ Skausmas (nugaros skausmas, kaklo skausmas, krūtinės ląstos skeleto raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas, galūnių skausmas).

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Rozlytrek vartojusiems vaikams klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasė	Pasireiškimo dažnis	Paaugliai¹ (N = 7)	Visi vaikai (N = 32)
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas		Šlapimo takų infekcija (18,8 %) Plaučių infekcija (12,5 %),
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija (57,1 %) Neutropenija (42,9 %)	Anemija (59,4 %) Neutropenija (43,8 %)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs kūno svoris (57,1 %) Sumažėjęs apetitas (14,3 %)	Padidėjęs kūno svoris (50 %) Sumažėjęs apetitas (31,3 %) Dehidracija (25 %)
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Pakitęs skonio pojūtis (42,9 %) Dizestezija (28,6 %) Nuotaikos sutrikimai (28,6 %) Pažinimo funkcijų sutrikimai (14,3 %) Galvos skausmas (14,3 %) Sinkopė (14,3 %) Periferinė sensorinė neuropatija (14,3 %) Miego sutrikimai (14,3 %)	Galvos skausmas (31,3 %) Pakitęs skonio pojūtis (21,9 %) Nuotaikos sutrikimai (28,1 %) Ataksija (15,6 %) Miego sutrikimai (13,3 %) Galvos svaigimas (12,5 %) Periferinė sensorinė neuropatija (12,5 %)
Akių sutrikimai	Labai dažnas	Neryškus matymas (14,3 %)	
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hipotenzija (14,3 %)	Hipotenzija (18,8 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Dusulys (28,6 %) Kosulys (28,6 %)	Dusulys (18,8 %) Kosulys (50 %) Skysčio susikaupimas pleuros ertmėje (12,5 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas (71,4 %) Pilvo skausmas (28,6 %) Vidurių užkietėjimas (28,6 %)	Pykinimas (46,9 %) Pilvo skausmas (28,1 %) Vidurių užkietėjimas (43,8 %) Vėmimas (34,4 %) Viduriavimas (37,5 %)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs AST aktyvumas (57,1 %) Padidėjęs ALT aktyvumas (42,9 %)	Padidėjęs AST aktyvumas (50 %) Padidėjęs ALT aktyvumas (50 %)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas		Išbėrimas (25 %)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Artralgija (14,3 %) Mialgija (14,3 %)	Lūžiai (21,9 %)
	Labai dažnas	Raumenų silpnumas (28,6 %)	Raumenų silpnumas (18,8 %)

Organų sistemų klasė	Pasireiškimo dažnis	Paaugliai ¹ (N = 7)	Visi vaikai (N = 32)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (57,1 %)	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (43,8 %), Šlapimo susilaikymas (21,9 %)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis (42,9 %) Skausmas (57,1 %) Karščiavimas (57,1 %)	Nuovargis (43,8 %) Skausmas (46,9 %) Karščiavimas (56,3 %) Edema (18,8 %)
% nurodo visus sunkumo laipsnius.			
¹ Paaugliams (nuo 12 iki < 18 metų): nustatytos ≥ 3-iojo laipsnio reakcijos buvo neutropenija ir galvos skausmas.			

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pažinimo funkcijų sutrikimai

Klinikinių tyrimų metu pasireiškė įvairių pažinimo funkcijų sutrikimų simptomų (žr. 4.4 skyrių). Šie reiškiniai buvo apibūdinami kaip pažinimo funkcijų sutrikimas (6,3 %), sumišimo būklė (7,3 %), dėmesio koncentracijos sutrikimas (3,8 %), atminties sutrikimas (4,2 %), amnezija (2,8 %), pakitusi psichikos būklė (1,2 %), haliucinacijos (1,0 %), delyras (0,8 %), regos haliucinacijos (0,4 %) ir psichikos sutrikimas (0,2 %). 3-iojo laipsnio pažinimo funkcijų sutrikimų nustatyta 4,4 % pacientų. Suaugusiems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta pažaidų CNS, tokių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo didesnis (29,7 %), lyginant su tais pacientais, kuriems pažaidų CNS nenustatyta (23,1 %). Laiko iki pažinimo funkcijų sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 0,92 mėnesio.

Lūžiai

Lūžių patyrė 5,3 % (25 iš 475) suaugusių pacientų ir 21,8 % (7 iš 32) vaikų. Paprastai būdavo nepakankamai įvertintas naviko išplitimas lūžio srityje; tačiau kai kuriems suaugusiems pacientams buvo nustatyta radiologinių tyrimų pokyčių, kurie gali rodyti naviko išplitimą. 2 vaikams pasireiškė abipusis šlaunikaulio kaklelio lūžis. Tiek suaugusiems pacientams, tiek ir vaikams dauguma lūžių buvo šlaunikaulio kaklelio ar kiti apatinės galūnės kaulų lūžiai (pvz., šlaunikaulio ar blauzdikaulio kūno lūžiai). Nė vienam pacientui dėl pasireiškusių lūžių gydymas Rozlytrek nebuvo visam laikui nutrauktas.

Suaugusiems kai kurių lūžių atvejų pasireiškė po kritimų ar kitokių pažeistos vietos traumų. Laiko iki lūžio atsiradimo mediana suaugusiems buvo 3,4 mėnesio (svyravimo ribos: nuo 0,26 mėnesio iki 18,5 mėnesio). Dėl pasireiškusių lūžių Rozlytrek vartojimas buvo laikinai nutrauktas 36,0 % suaugusiųjų.

Vaikams visi lūžiai pasireiškė po minimalios traumos ar kai traumos nebuvo. 7 vaikams buvo nustatyta iš viso 11 nepageidaujamų lūžių atvejų. Laiko iki lūžio atsiradimo mediana vaikams buvo 4,3 mėnesio (svyravimo ribos: nuo 2,46 mėnesio iki 7,39 mėnesio). Dėl pasireiškusių lūžių Rozlytrek vartojimas buvo laikinai nutrauktas 42,9 % (3 iš 7) vaikų. Trys lūžiai buvo 2-ojo laipsnio, o 4 lūžiai buvo 3-iojo laipsnio. Trys 3-iojo laipsnio lūžiai buvo sunkūs. Nebuvo nustatyta naviko išplitimas lūžio srityje atvejų. Visi lūžiai, išskyrus vieną atvejį, sugijo.

Ataksija

Ataksijos reiškiniai (įskaitant ataksijos, koordinacijos sutrikimo ir sutrikusios eisenos atvejus) nustatyta 15,7% pacientų. Laiko iki ataksijos pasireiškimo mediana buvo 0,4 mėnesio (svyravimo ribos: nuo 0,03 mėnesio iki 28,19 mėnesio), o reiškinio trukmės mediana buvo 0,7 mėnesio (svyravimo ribos:

nuo 0,03 mėnesio iki 11,99 mėnesio). Daugumai pacientų (67,1 %) ataksija išnyko. Su ataksija susijusių nepageidaujamų reakcijų buvo dažniau pastebėta senyviems pacientams (23,8 %), lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais (12,8 %).

Sinkopė

Sinkopės atvejų nustatyta 4,6 % pacientų. Kai kuriems pacientams sinkopės atvejų nustatyta kartu su pasireiškusiaisiais hipotenzija, dehidracija ar QTc intervalo pailgėjimu, tuo tarpu kitiems pacientams nebuvo nustatyta jokių kitų susijusių gretutinių būklių.

QTc intervalo pailgėjimas

Tarp 504 pacientų, kurie vartojo entrektinibo klinikinių tyrimų metu, 17 pacientų (4,0 %), kuriems pradėjus dalyvauti tyrime buvo registruota bent viena EKG, pradėjus vartoti entrektinibo nustatytas QTcF intervalo pailgėjimas > 60 ms, o 12 pacientų (2,8 %) QTcF intervalas buvo ³ 500 ms (žr. 4.4. skyrių).

Periferinė sensorinė neuropatija

Periferinės sensorinės neuropatijos atvejų nustatyta 15,7 % pacientų. Laiko iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 0,49 mėnesio (svyravimo ribos: nuo 0,03 mėnesio iki 20,93 mėnesio), reiškinio trukmės mediana buvo 0,8 mėnesio (svyravimo ribos: nuo 0,07 mėnesio iki 6,01 mėnesio). Daugumai pacientų (55,7 %) periferinė neuropatija išnyko.

Akių sutrikimai

Klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta akių sutrikimų, įskaitant neryškaus matymo (8,5 %), dvejinimosi (2,6 %) ir sutrikusios regos (1,6 %) atvejus. Laiko iki akių sutrikimo pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,9 mėnesio (svyravimo ribos: nuo 0,03 mėnesio iki 21,59 mėnesio). Akių sutrikimo trukmės mediana buvo 1 mėnuo (svyravimo ribos: nuo 0,03 mėnesio iki 14,49 mėnesio). Daugumai pacientų (61,7 %) nepageidaujami akių sutrikimai išnyko.

Vaikų populiacija

Vaikams nustatytos Rozlytrek saugumo savybės iš esmės yra panašios į suaugusiesiems nustatytas saugumo savybes.

Rozlytrek saugumo savybės vaikams buvo nustatytos remiantis ekstrapoliuotais duomenimis iš trijų atvirųjų, vienos šakos klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sirgę solidiniais navikais su nustatytu *NTRK* geno suliejimu (*ALKA*, *STARTRK-1* ir *STARTRK-2* tyrimų), bei 32 vaikų duomenimis (30 vaikų buvo įtraukta į *STARTRK-NG* tyrimą, o 2 vaikai buvo įtraukti į *STARTRK-2* tyrimą). Pastarųjų pacientų tarpe 2 pacientai buvo jaunesni kaip 2 metų, 23 pacientai buvo 2-11 metų ir 7 pacientai buvo 12-17 metų.

3-iojo ar 4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos ir laboratorinių tyrimų pokyčiai, kurių dažniau pasireiškė (bent 5 % didesniu dažniu) vaikams nei suaugusiesiems pacientams, buvo neutropenija (28,1 %, lyginant su 3,4 %), padidėjęs kūno svoris (21,9 %, lyginant su 6,9 %), galvos skausmas (6,3 %, lyginant su 0,6 %) bei kaulų lūžiai (12,5 %, lyginant su 1,9 %).

Saugumo savybių duomenų paaugliams yra nedaug, tačiau jiems nustatytas saugumo savybių pobūdis yra panašus į bendrąsias Rozlytrek saugumo savybes. Paaugliams nustatytos \geq 3-iojo laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija ir galvos skausmas.

Senyviems pacientams

Tarp 504 pacientų, kuriems klinikinių tyrimų metu buvo skirta entrektinibo, 130 pacientų (25,8 %) buvo 65 metų ar vyresni, o 34 pacientai (6,7%) buvo 75 metų ar vyresni. Bendrosios entrektinibo saugumo savybės senyviems pacientams yra panašios į jaunesniems kaip 65 metų pacientams nustatytąsias saugumo savybes. Nepageidaujamos reakcijos, kurių dažniau pasireiškė senyviems pacientams, lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais, buvo galvos svaigimas (48,5 %, lyginant su 36,6 %), padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (31,5 %, lyginant su 23,3 %), hipotenzija (21,5 %, lyginant su 14,7 %) bei ataksija (23,8 %, lyginant su 12,8 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Vaisto perdozavusių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti ir jiems reikia skirti palaikomąjį gydymą. Entrektinibui priešnuodžių nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešvėžiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE56

Veikimo mechanizmas

Entrektinibas yra tropomiozino receptorių tirozinkinazių TRKA, TRKB ir TRKC (kurias koduoja atitinkamai neurotrofinės tirozino receptoriaus kinazės [*NTRK*] genai *NTRK1*, *NTRK2* ir *NTRK3*), protoonkogeno tirozin-proteinkinazės ROS (*ROS1*) bei anaplastinės limfomos kinazės (ALK) inhibitorius, kurio IC₅₀ rodmuo yra 0,1-2 nM. Tyrimų *in vitro* duomenimis nustatyta, kad pagrindinis veiklusis entrektinibo metabolitas M5 pasižymi panašiu veikimu ir poveikio stiprumu TRK, ROS1 ir ALK.

Genų susiliejimo baltymai, kurie apima TRK, ROS1 arba ALK kinazių sritis, pasižymi navikų atsiradimą skatinančiu poveikiu, kadangi aktyvina signalų perdavimo mechanizmus, kurie lemia nekontroliuojamą ląstelių proliferaciją. Entrektinibas pasižymi stipriu slopinamuoju poveikiu *in vitro* ir *in vivo* įvairių navikų tipų, įskaitant poodinius ir intrakranijinius navikus, vėžinių ląstelių linijoms, kuriose nustatytas *NTRK*, *ROS1* ir *ALK* genų susiliejimas.

Anksčiau skirtas gydymas kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina tas pačias kinazes, gali lemti atsparumą entrektinibui. Nustatyta, kad atsparumą lemiančios TRK kinazės srities genų mutacijos, aptiktos po entrektinibo vartojimo nutraukimo, apima: *NTRK1* (G595R, G667C) ir *NTRK3* (G623R, G623E bei G623K). Nustatyta, kad atsparumą lemiančios ROS1 kinazės srities genų mutacijos, aptiktos po entrektinibo vartojimo nutraukimo, yra šios: G2032R, F2004C ir F2004I.

Pirminio atsparumo entrektinibui molekulinės priežastys nežinomos. Todėl nėra žinoma, ar kitų onkogenezę skatinančių veiksnių buvimas šalia *NTRK* geno susiliejimo gali įtakoti poveikį TRK slopinimui.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

NTRK geno suliejimo nulemti solidiniai navikai

Veiksmingumas suaugusiems pacientams

Rozlytrek veiksmingumas buvo įvertintas jungtiniame suaugusių pacientų pogrupyje, kurie sirgo nerezekuotinais ar metastazavusiais solidiniais navikais ir kurių navikuose buvo nustatytas *NTRK* geno suliejimas. Šie pacientai buvo įtraukti į vieną iš trijų daugiacentrių, vienos šakos, atvirųjų klinikinių tyrimų (ALKA, STARTRK-1 ir STARTRK-2). Į šį jungtinį pogrupį buvo įtraukiami tie pacientai, kuriems buvo nustatyti solidiniai navikai ir patvirtintas *NTRK* geno suliejimas; kuriems buvo nustatyta išmatuojama liga pagal Solidinių navikų atsako įvertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) versiją 1.1; kurių būklė buvo stebėta bent 6 mėnesius po pirmosios Rozlytrek dozės vartojimo ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas TRK inhibitoriumi (į analizę nebuvo įtraukiami tie pacientai, kuriems buvo nustatyta gretutinių onkogenezę skatinančių mutacijų, jei jos buvo žinomos). Pacientai, kuriems buvo nustatyti pirminiai CNS navikai, buvo vertinami atskirai pagal Atsako vertinimo neuroonkologijoje kriterijus (angl. *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria, RANO*). Pacientams buvo skirtas gydymas 600 mg Rozlytrek doze per burną kartą per parą tol, kol nepasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis ar ligos progresavimas. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT), įvertinti Koduoto nepriklausomo centralizuoto peržiūros komiteto (KNCPK) pagal RECIST v1.1 kriterijus.

Veiksmingumas buvo įvertintas į minėtus klinikinius tyrimus įtrauktiems 74 suaugusiems pacientams, kurie sirgo solidiniais navikais ir kuriems buvo nustatytas *NTRK* geno suliejimas. Pradinės demografinės bei ligos ypatybės buvo tokios: 47,3 % buvo vyrų, amžiaus mediana buvo 57 metai (svyravimo ribos: nuo 21 metų iki 83 metų), 35 % ir 14,9 % pacientų buvo atitinkamai vyresni kaip 65 metų ir vyresni kaip 75 metų, 70 % buvo baltodžiai, 17,6 % buvo azijiečiai, 5,5 % Lotynų Amerikos kilmės, o 59,7 % pacientų niekada nerūkė. Funkcinės būklės pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę įvertinimas tyrimo pradžioje buvo 0 (40,5 %), 1 (45,9 %) arba 2 (13,5 %) balai. Daugeliui pacientų (97,3 %) nustatyta metastazavusi liga [daugiausia metastazių nustatyta plaučiuose (60,8 %), limfmazgiuose (52,7 %) ir galvos smegenyse (25,7 %)], o 2,7 % pacientų nustatyta vietiškai išplitusi liga. 86,5 % pacientų nuo jų vėžinės ligos anksčiau buvo skirtas gydymas, įskaitant chirurginį gydymą (82,4 %), radioterapiją (63,5 %) ar chemoterapiją (81,1 %), o 27 % pacientų anksčiau nebuvo skirtas joks sisteminio poveikio gydymas nuo metastazavusios ligos. Dažniausiai nustatyti piktybiniai navikai buvo sarkomos (21,6 %), plaučių vėžys (17,6 %), seilių liaukų navikai (17,6 %), skydliaukės vėžys (9,5 %), storosios ir tiesiosios žarnos vėžys (9,5 %) bei krūties vėžys (8,1 %). Daugumai pacientų (97,3 %) *NTRK* geno suliejimas buvo nustatytas atlikus naujos kartos sekoskaitos (NKS) tyrimą, o 2,7 % pacientų *NTRK* geno suliejimas buvo nustatytas kitais nukleino rūgščių pagrindo tyrimų metodais. Bendrosios būklės stebėjimo trukmės nuo pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo mediana buvo 14,2 mėnesio.

Veiksmingumo rezultatai solidiniais navikais sirgusiems pacientams, kai buvo nustatytas *NTRK* geno suliejimas, apibendrinti 7 lentelėje.

7 lentelė. KNCPK įvertinti veiksmingumo rezultatai solidiniais navikais sirgusiems suaugusiems, kai buvo nustatytas *NTRK* geno suliejimas

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Rozlytrek N = 74
Pagrindinės vertinamosios baigtys (įvertintos KNCPK pagal RECIST 1.1 kriterijus)	
Objektyvaus atsako dažnis	
Atsakų atvejų skaičius	47/74
OAD % (95 % PI)	63,5 % (51,5, 74,4)
Visiškas atsakas, n (%)	5 (6,8 %)
Dalinis atsakas, n (%)	42 (56,8 %)
Atsako trukmė*	
Pacientų skaičius (%), kuriems nustatytas atvejis	21/47 (44,7 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	12,9 (9,3, NĮ)
6 mėnesių trukmės atsakas, % (95 % PI)	71 % (58, 85)
9 mėnesių trukmės atsakas, % (95 % PI)	65 % (51, 80)
12 mėnesių trukmės atsakas, % (95 % PI)	55 % (39, 72)
NĮ – neįvertinamas. Pasikliautiniai intervalai (PI) apskaičiuojami naudojant <i>Clopper-Pearson</i> metodą. * Mediana ir procentiliai apskaičiuoti <i>Kaplan-Meier</i> metodu.	

Objektyvaus atsako dažnio ir atsako trukmės rodikliai pagal naviko tipą solidiniais navikais sirgusiems suaugusiems pacientams, kai buvo nustatytas *NTRK* geno suliejimas, pateikiami toliau 8 lentelėje.

8 lentelė. Veiksmingumo rodmenys pagal naviko tipą solidiniais navikais sirgusiems suaugusiems pacientams, kai buvo nustatytas *NTRK* geno suliejimas

Naviko tipas	Pacientai (N = 74)	OAD		AT
		n (%)	95 % PI	Ribos (mėn.)
Sarkoma	16	9 (56,3)	(29,9, 80,3)	2,8, 15,1
Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys	13	9 (69,2)	(38,6, 90,9)	1,4*, 25,9*
Seilių liaukų vėžys (MASC)	13	12 (92,3)	(64,0, 99,8)	2,8, 22,1*
Krūties vėžys (sekretuojantis)	4	4 (100)	(39,8, 100)	5,5, 20,2*
Krūties vėžys (nesekretuojantis)	2	NĮ, DA	NT	4,2
Skydliaukės vėžys	7	3 (42,9)	(9,9, 81,6)	5,6, 10,9*
Gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys	7	2 (28,6)	(3,7, 71)	7,9*, 15,2
Neuroendokrininiai vėžiai	4	2 (50,0)	(6,8, 93,2)	1,9*, 9,2*
Kasos vėžys	3	2 (66,7)	(9,4, 99,2)	7,1, 12,9
Kiaušidžių vėžys	1	Ne VA/PL	NT	26,0*
Endometro karcinoma	1	DA	NT	26,0*
Cholangiokarcinoma	1	DA	NT	9,3
Virškinimo trakto vėžys (kitoks)	1	DA	NT	5,6*
Neuroblastoma	1	NĮ	NT	NT
* Koreguoti duomenys. OAD – objektyvaus atsako dažnis; AT – atsako trukmė; MASC – angl. <i>mammary analogue secretory carcinoma</i> (į pieno liauką panaši sekretuojanti karcinoma); NT – netaikoma dėl nedidelio atvejų skaičiaus ar atsako nebuvimo; VA – visiškasis atsakas; DA – dalinis atsakas; PL – progresuojanti liga; NĮ – neįvertinamas.				

Kadangi navikai, kuriuose būtų nustatomas *NTRK* geno suliejimas, yra reti, buvo tiriami įvairiais navikų tipais sirgę pacientai, o kai kurių tipų navikais sirgusių pacientų skaičius buvo nedidelis; todėl OAD rodmenys vertinimas kiekvienam naviko tipui gali būti netikslus. OAD rodmenys bendrojoje populiacijoje gali neatspindėti tikėtino atsako specifinio naviko tipo atveju.

OAD rodmuo, nustatytas 30 pacientų, kuriems buvo išsamiai iširtos molekulinės ypatybės prieš paskiriant gydymą Rozlytrek, buvo 56,7 % [37,4, 74,5]; pastarųjų pacientų tarpe OAD rodmuo 24 pacientams, kuriems be *NTRK* geno suliejimo buvo nustatyta kitų genomo mutacijų, buvo 50 % [29,1, 70,9], o OAD rodmuo 6 pacientams, kuriems kitų genomo mutacijų nenustatyta, buvo 83,3 % [35,9, 99,6].

Intrakranijinis atsakas

KNCPK įvertino 16 suaugusių pacientų pogrupio duomenis, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių CNS, įskaitant 8 pacientus, kuriems buvo nustatyta išmatuojamų CNS pažaidų. KNCPK įvertintas intrakranijinis atsakas (IA) pagal RECIST v1.1 kriterijus buvo pasiektas 5 iš šių 8 pacientų (nustatyti 1 VA ir 4 DA atvejai), o OAD rodmuo buvo 62,5 % (95 % PI: 24,5, 91,5) bei AT rodmuo buvo NĮ (5,0, NĮ). Keturiems iš šių 8 pacientų buvo skirta intrakranijinės srities radioterapija į galvos smegenis per paskutiniuosius 2 mėnesius iki gydymo Rozlytrek pradžios.

Pirminis CNS navikas

Trijų klinikinių tyrimų metu septyniems suaugusiems pacientams, kuriems buvo nustatytas pirminis CNS navikas, buvo paskirtas Rozlytrek, o pacientų būklės stebėjimo laikotarpio trukmė buvo mažiausiai 6 mėnesiai. Vienam pacientui iš septynių suaugusiųjų buvo nustatytas objektyvus atsakas, įvertintas KNCPK pagal RANO kriterijus.

Veiksmingumas vaikų populiacijoje

Rozlytrek veiksmingumas 12 metų ir vyresniems vaikams buvo nustatytas remiantis ekstrapoliuotais duomenimis iš trijų atvirųjų, vienos šakos klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sirgę solidiniais navikais su nustatytu *NTRK* geno suliejimu (ALKA, STARTRK-1 ir STARTRK-2 tyrimų), bei veiksmingumo ir farmakokinetikos duomenimis vaikams, įtrauktiems į STARTRK-NG tyrimą. KNCPK įvertintas geriausias bendrasis atsakas 5 vaikams (visi šie pacientai buvo jaunesni kaip 12 metų, o jų būklė buvo stebima daugiau kaip 6 mėnesius; 3 pacientams nustatyti solidiniai navikai, o 2 pacientams nustatyti pirminiai CNS navikai) buvo nustatytas kaip 2 visiškai atsakai (epitelioidine glioblastoma bei infantiline fibrosarkoma sirgusiems pacientams) bei 3 daliniai atsakai (didelio piktybiškumo laipsnio glioma, infantiline fibrosarkoma bei metastazavusia melanoma sirgusiems pacientams). 4 iš 5 vaikų amžiaus pacientų nustatyti atsakai duomenų analizės metu tebesitęsė (žr. 4.2 skyrių).

ROS1-teigiamas NSLPV

Rozlytrek veiksmingumas buvo įvertintas jungtiniame suaugusių pacientų pogrupyje, kurie sirgo *ROS1*-teigiamu metastazavusiu NSLPV ir kuriems buvo skiriama 600 mg Rozlytrek dozė per burną kartą per parą. Šie pacientai buvo įtraukti į vieną iš trijų daugiacentrių, vienos šakos, atvirųjų klinikinių tyrimų (ALKA, STARTRK-1 ir STARTRK-2). Į šį jungtinį pogrupį buvo įtraukiami tie pacientai, kuriems buvo nustatytas histologiškai patvirtintas, recidyvavęs ar metastazavęs, *ROS1*-teigiamas NSLPV, kurių funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta ≤ 2 balais, kuriems nustatyta išmatuojama liga pagal RECIST v1.1 kriterijus, kurių būklė stebėta ≥ 6 mėnesius bei kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas *ROS1* inhibitoriumi. Visi pacientai tyrimo pradžioje buvo iširti dėl galimų CNS pažaidų.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo OAD ir AT rodmenys, įvertinti KNCPK pagal RECIST v1.1 kriterijus. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo IBLP ir BI rodmenys, o pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių CNS, – IK-OAD bei IK-AT rodmenys (taip pat įvertinti KNCPK pagal RECIST v1.1 kriterijus).

Veiksmingumo rodmenys buvo įvertinti 161 pacientui, kuris sirgo *ROS1*-teigiamu NSLPV. Pradinės demografinės bei ligos ypatybės buvo tokios: 35,4 % buvo vyrų, amžiaus mediana buvo 54 metai (svyravimo ribos: nuo 20 metų iki 86 metų), 24,2 % ir 4,3 % pacientų buvo atitinkamai vyresni kaip 65 metų ir vyresni kaip 75 metų, 44,1 % buvo baltaodžiai, 45,3 % buvo azijiečiai, 4,3 % juodaodžiai, 2,6 % Lotynų Amerikos kilmės, o 62,7 % pacientų niekada nerūkė. Funkcinės būklės pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę įvertinimas tyrimo pradžioje buvo 0 (41 %), 1 (49,1 %) arba 2 (9,9 %) balai. Daugeliui pacientų (98,1 %) nustatyta metastazavusi liga [dažniausiai metastazių nustatyta limfmazgiuose (69,6 %), plaučiuose (50,3 %) ir galvos smegenyse (32,9 %)]; 1,9 % pacientų nustatyta vietiškai išplitusi liga, o 37,3 % pacientų anksčiau nebuvo skirtas joks sisteminio poveikio gydymas nuo metastazavusios ligos. *ROS1* teigiamas rodmuo NKS metodu buvo nustatytas 83 % pacientų, FISH metodu – 9 % pacientų, o RT-PGR metodu – 8 % pacientų. Bendrosios būklės stebėjimo trukmės nuo pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo pradžios mediana buvo 15,8 mėnesio.

Veiksmingumo rezultatai *ROS1*-teigiamu NSLPV sirgusiems pacientams apibendrinti 9 lentelėje.

9 lentelė. KNCPK įvertinti veiksmingumo rezultatai *ROS1*-teigiamu NSLPV sirgusiems pacientams

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Rozlytrek N = 161
<i>Pagrindinės vertinamosios baigtys (įvertintos KNCPK pagal RECIST 1.1 kriterijus)</i>	
Objektyvaus atsako dažnis	
Atsakų atvejų skaičius	108/161
OAD % (95 % PI)	67,1 % (59,25, 74,27)
Visiškas atsakas, n (%)	14 (8,7 %)
Dalinis atsakas, n (%)	94 (58,4 %)
Atsako trukmė*	
Pacientų skaičius (%), kuriems nustatytas atvejis	48/108 (44,4 %)
Svyravimo ribos (mėn.)	1,8 ^{**} , 42,3 ^{**}
6 mėnesių trukmės atsakas, % (95 % PI)	83 % (76, 90)
9 mėnesių trukmės atsakas, % (95 % PI)	75 % (67, 84)
12 mėnesių trukmės atsakas, % (95 % PI)	63 % (53, 73)
<i>Antrinės vertinamosios baigtys (įvertintos KNCPK pagal RECIST 1.1 kriterijus)</i>	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo	
Pacientų skaičius (%), kuriems nustatytas atvejis	82/161 (50,9 %)
6 mėnesių trukmės IBLP, % (95 % PI)	77 % (70, 84)
9 mėnesių trukmės IBLP, % (95 % PI)	66 % (58, 74)
12 mėnesių trukmės IBLP, % (95 % PI)	55 % (47, 64)
Bendrasis išgyvenamumas*	
Pacientų skaičius (%), kuriems nustatytas atvejis	38/161 (23,6 %)
6 mėnesių trukmės BI, % (95 % PI)	91 % (87, 96)
9 mėnesių trukmės BI, % (95 % PI)	86 % (81, 92)
12 mėnesių trukmės BI, % (95 % PI)	81 % (74, 87)
NĮ – neįvertinamas. Pasikliautiniai intervalai (PI) apskaičiuojami naudojant <i>Clopper-Pearson</i> metodą. * Atvejų, kai nepasireiškė reiškinį, dažnis apskaičiuotas <i>Kaplan-Meier</i> metodu. ** Koreguoti duomenys.	

ROS1-teigiamu NSLPV sirgusių pacientų, kuriems turimi veiksmingumo duomenys po ≥ 12 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpio (N = 94), grupėje nustatytas OAD rodmuo buvo 73,4 % (95 % PI: 63,3, 82), AT mediana buvo 16,5 mėnesio (95 % PI: 14,6, 28,6), o IBLP mediana buvo 16,8 mėnesio (95 % PI: 12, 21,4).

Intrakranijinis atsakas

KNCPK įvertino 46 pacientų, sirgusių *ROSI*-teigiamu NSLPV, pogrupio duomenis; šiems pacientams tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių CNS, įskaitant 24 pacientus, kuriems buvo nustatyta išmatuojamų CNS pažeidimų. KNCPK įvertintas intrakranijinis atsakas pagal RECIST v1.1 kriterijus buvo pasiektas 19 iš šių 24 pacientų (nustatyta 3 VA ir 16 DA atvejų), o OAD rodmuo buvo 79,2 % (95 % PI 57,8, 92,9). Procentinė pacientų dalis (95 % PI), kuriems nustatytas AT rodmuo buvo ≥ 6 mėnesių, ≥ 9 mėnesių ir ≥ 12 mėnesių, buvo atitinkamai 76 % (56, 97), 62 % (38, 86) ir 55 % (29, 80) (apskaičiuota *Kaplan-Meier* metodu). Devyniems iš šių 24 pacientų buvo skirta intrakranijinės srities radioterapija į galvos smegenis per paskutiniuosius 2 mėnesius iki gydymo Rozlytrek pradžios.

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Rozlytrek tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis vaistinio preparato skiriant vietiškai išplitusiais ar metastazavusiais solidiniais navikais sergantiems pacientams gydyti, kai nustatytas *NTRK* geno suliejimas (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Entrektinibo ir jo pagrindinio veikliojo metabolito (M5) farmakokinetinės savybės buvo nustatytos solidiniais navikais, kai buvo nustatytas *NTRK* geno suliejimas, ir *ROSI*-teigiamu NSLPV sergantiems pacientams bei sveikiems tiriamiesiems asmenims. Entrektinibo ir M5 metabolito farmakokinetika yra linijinė ir nepriklauso nuo dozės ar laiko. Rozlytrek skiriant kasdien, pusiausvyrinė entrektinibo apykaita nusistovi per vieną savaitę, o pusiausvyrinė M5 metabolito apykaita nusistovi per dvi savaites.

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, entrektinibas yra silpnas P-gp substratas. Tiksliai P-gp įtaka *in vivo* nežinoma. M5 metabolitas yra P-gp substratas. Entrektinibas nėra BCRP substratu, tačiau M5 metabolitas yra BCRP substratas. Entrektinibas ir M5 metabolitas nėra OATP1B1 ar OATP1B3 substratai.

Absorbcija

Skiriant vienkartinę 600 mg Rozlytrek dozę per burną pacientams, kurių navikuose nustatytas *NTRK* geno suliejimas arba kurie sirgo *ROSI*-teigiamu NSLPV, valgio metu, entrektinibas buvo greitai absorbuojamas, o laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo (T_{max}) rodmuo buvo maždaug 4-6 valandos. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, skiriant po 600 mg entrektinibo dozę kartą per parą pusiausvyrinė apykaita buvo pasiekama per 5 dienas.

Kliniškai reikšmingos maisto įtakos entrektinibo biologiniam prieinamumui nepastebėta.

Pasiskirstymas

Entrektinibas ir pagrindinis jo veiklusis metabolitas M5 stipriai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais, nepriklausomai nuo vaisto koncentracijos. Žmogaus plazmoje entrektinibui ir M5 metabolitui būdingas panašus jungimasis su baltymais, kai jų prisijungia > 99 % (susidarant kliniškai reikšmingai vaisto koncentracijai).

Paskyrus vienkartinę entrektinibo dozę per burną, pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis (V_z/F) buvo 600 litrų, o tai rodo ekstensyvų vaisto pasiskirstymą. Tyrimų su daugeliu gyvūnų rūšių (pelių, žiurkių ir šunų) metu nustatyta, kad nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai entrektinibo koncentracijų galvos smegenų skystyje ir plazmoje santykis yra 0,4-2,2.

Biotransformacija

Entrektinibą daugiausia metabolizuoja CYP3A4 fermentas (~76 %). Metabolizme nedaug dalyvauja keletas kitų CYP izofermentų ir UGT1A4, ir apskaičiuota, kad bendra jų įtaka yra < 25 %. Veiklusis metabolitas M5 (kuris susidaro veikiant CYP3A4) ir tiesioginis N-gliukuronido konjugatas, M11 metabolitas (kuris susidaro veikiant UGT1A4), yra nustatyti du svarbiausi cirkuliuojantys metabolitai.

Eliminacija

Naudojant populiacijos FK modelį apskaičiuota, kad skiriant po 600 mg entrektinibo dozę kartą per parą ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, vidutinis akumuliacijos santykis buvo 1,89 ($\pm 0,381$), o M5 metabolitui – 2,01 ($\pm 0,437$). Paskyrus vienkartinę [^{14}C] žymėto entrektinibo dozę, 83 % radioaktyvios medžiagos išsiskyrė su išmatomis (36 % dozės nepakitusio entrektinibo pavidalu, o 22 % dozės M5 metabolito pavidalu), o su šlapimu ekskrecija buvo minimali (3 %).

Entrektinibas ir M5 metabolitas sudaro maždaug 73 % radioaktyvios medžiagos sisteminėje kraujotakoje susidarant C_{\max} ir maždaug pusę bendrojo radioaktyvios medžiagos kiekio vertinant AUC_{INF} rodmenį.

Populiacijos FK analizės duomenys rodo, kad apskaičiuotasis entrektinibo ir M5 metabolito klirensas CL/F rodmuo yra, atitinkamai, 19,6 l/h ir 52,4 l/h. Apskaičiuota, kad entrektinibo ir M5 metabolito pusinės eliminacijos periodas yra, atitinkamai, 20 val. ir 40 val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Entrektinibui būdingas tiesinis farmakokinetikos pobūdis, kai skiriamos nuo 100 mg iki 600 mg dozės.

Farmakokinetikos rodikliai ypatingų populiacijų pacientams

Vaikų populiacija

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad 12 metų ir vyresniems vaikams vartojant 400 mg Rozlytrek dozę kartą per parą (kai KPP svyruoja nuo 1,11 m² iki 1,50 m²) arba 600 mg Rozlytrek dozę kartą per parą (kai KPP yra $\geq 1,51$ m²) susidaro panaši sisteminė ekspozicija kaip ir suaugusiems pacientams vartojant 600 mg Rozlytrek dozę kartą per parą.

Senyvi pacientai

Remiantis farmakokinetikos duomenų analize, nebuvo pastebėta entrektinibo ekspozicijos skirtumų vyresniems kaip 65 metų pacientams, lyginant su jaunesniais suaugusiais.

Inkstų veiklos sutrikimas

Su šlapimu išsiskiria nereikšmingi nepakitusio entrektinibo ir jo veikliojo metabolito M5 kiekiai (~3 % suvartotos dozės), o tai rodo, kad klirensas pro inkstus yra nereikšmingas entrektinibo eliminacijos būdas. Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad sutrikusi inkstų veikla reikšmingai neįtakoja entrektinibo farmakokinetikos. Sunkaus inkstų veiklos sutrikimo įtaka entrektinibo farmakokinetikai nežinoma.

Kepenų veiklos sutrikimas

Kadangi entrektinibo eliminacija daugiausia vyksta vaistą metabolizuojant kepenyse, dėl sutrikusios kepenų veiklos gali padidėti entrektinibo ir (arba) jo pagrindinio veikliojo metabolito M5 koncentracija plazmoje. Klinikinių duomenų apie vaisto vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, yra nedaug.

Kliniškai reikšmingų entrektinibo farmakokinetikos skirtumų pacientams, kuriems buvo nesunkus kepenų veiklos sutrikimas, nepastebėta. Vidutinio sunkumo ir sunkaus kepenų veiklos sutrikimo įtaka entrektinibo farmakokinetikai nežinoma.

Amžiaus, kūno svorio, rasės ir lyties įtaka

Nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingų entrektinibo farmakokinetikos skirtumų, vertinant pacientų amžių (nuo 4 metų iki 86 metų), lytį, rasę (azijiečių, juodaodžių ir baltaodžių rasę) bei kūno svorį (nuo 32 kg iki 130 kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeninis poveikis

Kancerogeninio poveikio tyrimų, siekiant nustatyti entrektinibo kancerogeniškumą, neatlikta.

Genotoksinis poveikis

Bakterijų atvirkštinės mutacijos (Ames) tyrimo *in vitro* duomenimis, entrektinibui nebūdingas mutageninis poveikis, tačiau buvo nustatyta nenormali chromosomų segregacija (aneugeniškumas) žmogaus periferinio kraujo limfocitų kultūroje. Su žiurkėmis atlikto mikrobranduolių tyrimo *in vivo* duomenimis, entrektinibui nebūdingas klastogeninis ar aneugeniškas poveikis, taip pat „kometų“ tyrimo su žiurkėmis duomenimis, preparatas nesukelia DNR pažeidimų.

Poveikis vaisingumui

Specifinių entrektinibo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta. Su žiurkėmis ir šunimis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenimis, nepageidaujamo entrektinibo poveikio patinų ir patelių reprodukcijos organams nepastebėta, kai gyvūnams susidarė, atitinkamai, maždaug 2,4 karto ir 0,6 karto didesnė ekspozicija nei susidaranti skiriant rekomenduojamą dozę žmonėms (vertinant pagal AUC rodmenį).

Toksinis poveikis reprodukcijai

Su žiurkėmis atlikto poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimo duomenimis, buvo nustatytas toksinis poveikis patelėms (sumažėję kūno svorio prieaugis ir maisto suvartojimas) bei vaisiaus apsigimimai (įskaitant kūno sienos užsidarymo defektus ir slankstelių bei šonkaulių apsigimimus), kai buvo skiriamos 200 mg/kg per parą entrektinibo dozės, kurios atitinka maždaug 2 kartus didesnę ekspoziciją, nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą dozę (vertinant pagal AUC rodmenį). Nustatyti nuo dozės atsako priklausantys vaisių kūno svorio sumažėjimas (skiriant nedidelę, vidutinę ir didelę dozes) bei sulėtėjęs skeleto kaulėjimas (skiriant vidutinę ir didelę dozes), kai ekspozicija gyvūnams atitiko mažiau kaip 2 kartus didesnę ekspoziciją, nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą dozę (vertinant pagal AUC rodmenį).

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai

Kartotinių dozių poveikio tyrimų su suaugusiais gyvūnais (žiurkėmis ir šunimis) bei žiurkių jaunikliais duomenimis, entrektinibas sukėlė toksišią poveikį CNS (pasireiškė traukuliai, sutrikusi eisena, tremoras), kai jo ekspozicija atitiko $\geq 0,2$ karto rodmenį nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą dozę (vertinant pagal C_{max} rodmenį), odai (susidarė šašų ar opų), o taip pat nustatyti

sumažėję raudonųjų kraujo ląstelių rodmenys, kai ekspozicija atitiko $\geq 0,1$ karto rodmenį nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą dozę (vertinant pagal AUC rodmenį). Suaugusiems gyvūnams (žiurkėms ir šunims) poveikis kepenims (padidėjęs ALT aktyvumas ir hepatoceliulinė nekrozė) pastebėtas, kai preparato ekspozicija atitiko $\geq 0,6$ karto rodmenį nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą dozę (vertinant pagal AUC rodmenį). Šunims taip pat stebėtas viduriavimas, kai preparato ekspozicija atitiko $\geq 0,1$ karto rodmenį nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą dozę (vertinant pagal AUC rodmenį), ir QT/QTc intervalo pailgėjimas, kai preparato ekspozicija atitiko $\geq 0,1$ karto rodmenį nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą dozę (vertinant pagal C_{max} rodmenį).

Toksinio poveikio žiurkių jaunikliams tyrimas

Atlikus 13 savaičių trukmės toksinio poveikio tyrimą su žiurkių jaunikliais, preparato buvo skiriama kasdien nuo 7-osios dienos iki 97-osios dienos po atsivedimo (maždaug atitinka žmogaus amžių nuo naujagimystės iki suaugusiojo). Be anksčiau nurodytų poveikių CNS, buvo nustatyti ptozės pasireiškimai ir poveikis odai, sumažėję raudonųjų kraujo ląstelių rodmenys bei poveikis augimui ir vystymuisi (preparato skyrimo laikotarpiu ir vėliau preparato neskiriant), įskaitant sumažėjusį kūno svorio prieaugį ir vėluojantį lytinį brendimą (skiriant ≥ 4 mg/kg per parą dozes, kurios atitinka maždaug 0,1 karto ekspozicijos rodmenį, nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą dozę, vertinant pagal AUC rodmenį). Buvo nustatytas pakitęs neuroelgseninis įvertinimas, apimantis funkcinės veiklos stebėjimo skales (sumažėjęs pėdų išskėtimas paleidžiant iš aukščio, sumažėjusi priekinių ir galinių letenų sugriebimo jėga, kurie atsistatydavo vyresniame amžiuje) ir mokymąsi bei atmintį (skiriant ≥ 8 mg/kg per parą dozes, kurios atitinka maždaug 0,2 karto ekspozicijos rodmenį, nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą dozę, vertinant pagal AUC rodmenį), bei sumažėjęs šlaunikaulio ilgis (skiriant ≥ 16 mg/kg per parą dozes, kurios atitinka maždaug 0,3 karto ekspozicijos rodmenį, nei susidaranti žmogui vartojant rekomenduojamą dozę, vertinant pagal AUC rodmenį).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Vyno rūgštis
Laktozė
Hipromeliozė
Krospovidonas
Mikrokristalinė celiuliozė
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172 – 100 mg kietajai kapsulei)
Saulėlydžio geltonasis FCF (E110 – 200 mg kietajai kapsulei)

Užrašo rašalas

Šelakas
Propilenglikolis
Indigokarmino aliuminio kraplakas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Rozlytrek 100 mg kietosios kapsulės

DTPE buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu ir pažeidimą parodančiu uždoriu bei dangtelyje integruotu silikagelio sausikliu; buteliuke yra 30 kietųjų kapsulių.

Rozlytrek 200 mg kietosios kapsulės

DTPE buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu ir pažeidimą parodančiu uždoriu bei dangtelyje integruotu silikagelio sausikliu; buteliuke yra 90 kietųjų kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. liepos 31 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): norint geriau įvertinti entrektinibo veiksmingumą pacientams, sergantiems iš pradžių nustatoma pažaidų CNS, registruotojas turi atlikti ir pateikti randomizuoto kontroliuojamo tyrimo rezultatus, lyginant su krizotinibo poveikiu, anksčiau negydytiems ROS1 teigiamu NSLPV sergantiems pacientams. Pirminė vertinamoji baigtis bus IBLP rodmuo pacientų, kuriems iš pradžių nustatoma metastazių CNS pogrupyje. Klinikinio tyrimo ataskaitą reikia pateikti iki:	2027 m. gruodžio 31 d.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsnio 4 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
<p>Siekiant išsamiau patvirtinti entrektinibo veiksmingumą suaugusiems pacientams ir vaikams, nepriklausomai nuo naviko histologinės sandaros, registruotojas turi pateikti apibendrintą analizę su didesniu skaičiumi pacientų iš tebevykstančių ir planuojamų atlikti STARTRK 2, STARTRK NG klinikinių tyrimų bei visų kitų papildomų pagal sutartą protokolą atliktų klinikinių tyrimų su pacientais, kuriems nustatytas <i>NTRK</i> geno suliejimas.</p> <p>Registruotojas turi pateikti tarpinės saugumo ir veiksmingumo analizės rezultatus suaugusiems pacientams ir vaikams, įskaitant paauglius, kuriems nustatyta <i>NTRK</i> geno mutacija ir kuriems surinkti veiksmingumo duomenys pagal integruotą statistinės analizės planą.</p>	<p>2027 m. kovo 31 d.</p> <p>2023 m. gruodžio 31 d.</p>
<p>Siekiant išsamiau įvertinti kitų molekulinė mutacijų buvimo ar nebuvimo įtaką entrektinibo veiksmingumui, registruotojas turi pateikti naviko genomo nustatymo tyrimų iš plazmos ir (arba) naviko audinio žymenų rezultatus, kai šie duomenys žinomi tyrimo pradžioje ir ligos progresavimo metu, kartu su klinikinių išeičių ryšio su naviko histologine struktūra vertinimu pacientams, kurie bus įtraukti į apibendrintą analizę.</p>	<p>2027 m. kovo 31 d.</p>

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rozlytrek 100 mg kietosios kapsulės
entrektinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg entrektinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1460/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

rozlytrek 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rozlytrek 100 mg kietosios kapsulės
entrektinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg entrektinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rozlytrek 200 mg kietosios kapsulės
entrektinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg entrektinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir azodažiklio saulėlydžio geltonojo FCF (E 110). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

90 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/20/1460/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

rozlytrek 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rozlytrek 200 mg kietosios kapsulės
entrektinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg entrektinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir azodažiklio saulėlydžio geltonojo FCF (E 110). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

90 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rozlytrek 100 mg kietosios kapsulės Rozlytrek 200 mg kietosios kapsulės entrektinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rozlytrek ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rozlytrek
3. Kaip vartoti Rozlytrek
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rozlytrek
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rozlytrek ir kam jis vartojamas

Kas yra Rozlytrek

Rozlytrek yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos entrektinibo.

Kam Rozlytrek vartojamas

Rozlytrek vartojamas gydyti:

- suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems įvairiose organizmo srityse atsiradusiais solidiniais navikais (vėžiu), kuriuos sukėlė pakitęs neurotrofinės tirozino receptoriaus kinazės (*NTRK*) genas, arba
- suaugusiesiems, sergantiems tam tikro tipo plaučių vėžiu, vadinamu „nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV)“, kurį sukėlė pakitęs *ROS1* genas.

Solidiniai navikai, kuriuose nustatomas *NTRK* geno suliejimas

Vaistas vartojamas, kai:

- tyrimais nustatyta, jog Jūsų vėžio ląstelėse yra pakitusių „*NTRK*“ vadinamų genų, o vėžio ląstelės išplito pažeistame organe ar į kitus organizmo organus, ir kai tikėtina, jog vėžį šalinant chirurginiu būdu gali būti sukelta sunkių komplikacijų (žr. toliau poskyrį „Kaip veikia Rozlytrek“), bei
- anksčiau Jums nebuvo skirtas gydymas vaistais, vadinamais *NTRK* inhibitoriais, o
- kitoks gydymas nuo vėžio tinkamai neveikia arba Jums netinka.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV), kuriame nustatomas *ROS1* genas

Vaistas vartojamas, kai Jums nustatytas plaučių vėžys:

- yra „*ROS1*-teigiamas“ – tai reiškia, kad Jūsų vėžio ląstelėse yra pakitęs „*ROS1*“ vadinamas genas (žr. toliau poskyrį „Kaip veikia Rozlytrek“),
- išplito į kitas Jūsų organizmo sritis (metastazavo) bei
- Jums anksčiau nebuvo skirtas gydymas vaistais, vadinamais *ROS1* inhibitoriais.

Kaip veikia Rozlytrek

Rozlytrek veikia blokuodamas pakitusių fermentų poveikį. Pakitę fermentai susidaro dėl pokyčių *NTRK* arba *ROS1* genuose, kurie koduoja šiuos fermentus. Pakitusios sudėties fermentai skatina daugintis vėžines ląsteles.

Rozlytrek gali sulėtinti arba sustabdyti vėžio augimą. Vaistas taip pat gali padėti sumažinti Jūsų naviko apimtį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rozlytrek

Rozlytrek vartoti negalima

- jeigu yra alergija entrektinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu nesate dėl to tikri, prieš pradėdami vartoti Rozlytrek pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rozlytrek, jeigu:

- Jums neseniai pasireiškė atminties sutrikimas, sumišimas, haliucinacijos ar pakitusi psichikos būklė;
- Jums anksčiau buvo kaulų lūžių arba yra būklių, dėl kurių gali padidėti kaulų lūžių rizika, pavyzdžiui vadinamoji osteoporozė arba osteopenija;
- vartojate vaistų, kurie mažina šlapimo rūgšties kiekį Jūsų kraujyje;
- Jums yra širdies nepakankamumas (kai Jūsų širdis negeba tinkamai pumpuoti kraujo ir aprūpinti organizmo deguonimi) – jo požymiais gali būti kosulys, dusulys ir kojų ar rankų patinimas;
- Jums yra širdies laidumo sutrikimas, vadinamas „pailgėjusiu QTc intervalu“, – jis nustatomas užregistravus elektrokardiogramą (EKG) ar sumažėjęs elektrolitų kiekis (kalio, magnio, kalcio, fosforo) kiekis Jūsų kraujyje;
- Jums nustatytas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, įgimtas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Kiti vaistai ir Rozlytrek

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu dėl to, kad Rozlytrek gali įtakoti kai kurių kitų vaistų poveikį. Be to, kai kurių kitų vaistų vartojimas gali taip pat įtakoti Rozlytrek poveikį.

Ypatingai svarbu, kad gydytojui arba vaistininkui pasakytumėte, jeigu vartojate kurių nors iš toliau išvardytų vaistų:

- grybelinėms infekcijoms gydyti vartojamų (priešgrybelinių) vaistų, tokių kaip ketokonazolo, itrakonazolo, vorikonazolo, pozakonazolo;
- AIDS ar ŽIV infekcijai gydyti vartojamų vaistų, tokių kaip ritonaviro ar sakvinaviro;
- augalinio preparato nuo depresijos – jonažolės preparatų;

- traukuliams ar priepuoliams slopinti vartojamų vaistų (vaistų nuo epilepsijos), pavyzdžiui, fenitoino, karbamazepino ar fenobarbitalio;
- vaistų nuo tuberkuliozės, pavyzdžiui, rifampicino, rifabutino;
- solidiniams navikams ir kraujo vėžiui gydyti skirtų vaistų – topotekano, lapatinibo, mitoksantrono, apalutamido, metotreksato;
- sąnarių uždegimui ir sąnarių autoimuninėms ligoms (reumatoidiniam artritui) gydyti skirtų vaistų – metotreksato;
- migrenos tipo galvos skausmui gydyti vartojamo vaisto – ergotamino;
- stipriam skausmui malšinti gydyti vartojamo vaisto – fentanilio;
- psichikos ligoms (psichozėms) gydyti arba nevalingiems judesiams ir garsams, dar vadinamiems *Tourette* sindromu, slopinti vartojamo vaisto – pimozido;
- nereguliariam širdies susitraukimų ritmui gydyti vartojamo vaisto – chinidino;
- nuo kraujo krešulių susidarymo apsaugančių vaistų – varfarino, dabigatrano eteksilato;
- skrandžio refluksui (rėmeniui) gydyti vartojamų vaistų – cisaprido, omeprazolo;
- cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti vartojamų vaistų – atorvastatino, pravastatino, rozuvastatino;
- vaistų, vartojamų Jūsų organizmo imuninei sistemai slopinti arba siekiant apsaugoti, kad organizmas neatmestų transplantuotų organų – sirolimuzo, takrolimuzo, ciklosporino;
- vaistų nuo depresijos – paroksetino, fluvoksamino;
- padidėjusiam cukraus kiekiui kraujyje mažinti vartojamų vaistų – repaglinido, tolbutamido;
- padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti vartojamų vaistų – bozentano, felodipino, nifedipino, verapamilio.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba nesate dėl to tikri), prieš pradėdami vartoti Rozlytrek pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Rozlytrek vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymosi Rozlytrek metu negerkite greipfrutų sulčių ir nevalgykite greipfrutų ar aitriųjų apelsinų. Kitaip gali padidėti vaisto kiekis Jūsų kraujyje iki žalingo rodmens.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Moterys ir kontracepcija

Vaisto vartojimo metu reikia saugotis nuo pastojimo, kadangi vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Jeigu esate pastoti galinti moteris, privalote naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones gydymosi metu ir dar bent 5 savaites po gydymo pabaigos.

Nėra žinoma, ar Rozlytrek vartojimas gali susilpninti apsisaugojimui nuo pastojimo vartojamų vaistų (geriamųjų piliulių ar implantuojamųjų hormoninių kontraceptikų) poveikį. Kad nepastotumėte gydymosi Rozlytrek metu ir dar bent 5 savaites po gydymo pabaigos, turite naudoti kitą patikimą apsisaugojimo nuo pastojimo metodą, pavyzdžiui, barjerinį metodą (pvz., prezervatyvus).

Pasitarkite su gydytoju, kuris nurodys Jums ir Jūsų partneriui tinkamas kontracepcijos priemones.

Vyrai ir kontracepcija

Vaisto vartojimo metu Jūsų partnerė turi saugotis nuo pastojimo, kadangi vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Jeigu Jūsų partnerė yra pastoti galinti moteris, privalote naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones gydymosi metu ir dar bent 3 mėnesius po gydymo pabaigos. Pasitarkite su gydytoju, kuris nurodys Jums ir Jūsų partnerei tinkamas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

- Nėštumo metu Rozlytrek vartoti negalima. Tai svarbu todėl, kad vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui.
- Jeigu šio vaisto vartojimo metu arba per 5 savaites nuo paskutiniosios jo dozės vartojimo pastotumėte, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui.

Žindymas

Šio vaisto vartojimo metu žindyti negalima. Tai svarbu todėl, kad nėra žinoma, ar Rozlytrek išsiskiria į motinos pieną ir tokiu būdu gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Rozlytrek gali įtakoti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Rozlytrek vartojimo metu Jums gali pasireikšti:

- neryškus matymas;
- svaigulio pojūtis;
- alpimas (sąmonės praradimas);
- nuovargio jausmas;
- psichikos pokyčiai, sumišimo būklė arba nesamų daiktų matymas (haliucinacijos).

Jeigu Jums pasireikštų tokių reiškinių, Jums negalima vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti sudėtingų mechanizmų, kol simptomai visiškai neišnyks. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku apie tai, ar Jums saugu vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Rozlytrek sudėtyje yra:

- **laktozės** (tam tikro tipo cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą;
- **saulėlydžio geltonojo FCF (E110) (tik 200 mg kietųjų kapsulių) sudėtyje**. Tai yra dažiklis, kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

3. Kaip vartoti Rozlytrek

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią dozę vartoti

Suaugusiesiems

- Rekomenduojama dozė yra po tris 200 mg stiprumo kapsules kartą per parą (iš viso 600 mg dozė per parą).
- Jeigu jausitės blogai, kartais gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą dozę arba kuriam laikui ar visiškai nutraukti gydymą.

Vaikams

- Rozlytrek galima vartoti 12 metų ir vyresniems vaikams.
- Gydytojas apskaičiuos ir paskirs Jums tinkamą dozę – ji priklausys nuo vaiko ūgio ir kūno svorio.

Kaip vartoti vaisto

Rozlytrek reikia vartoti per burną, vaistą galima vartoti valgio metu ar nevalgius. Reikia nuryti nepažeistą kapsulę. Kapsulių negalima atidarinti ar tirpinti, kadangi kapsulių turinys yra labai kartus.

Ką daryti, jeigu po Rozlytrek vartojimo vemiate?

Jeigu suvartojus Rozlytrek dozę iškart pasireiškia vėmimas, tuomet suvartokite kitą dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę Rozlytrek dozę?

Jeigu pavartojote per didelę Rozlytrek dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Rozlytrek

- Jeigu kitą dozę turite vartoti po daugiau kaip 12 valandų, nedelsdami suvartokite pamirštąją dozę, kai tik prisiminsite.
- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų, praleistosios dozės nevartokite. Tuomet kitą dozę vartokite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Rozlytrek

Nenutraukite šio vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju. Svarbu Rozlytrek vartoti kasdien tiek laiko, kiek Jums paskyrė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, arba vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šio vaisto gali pasireikšti toliau nurodytų šalutinių reiškinių.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pavartojus Rozlytrek Jums pasireiškė kuris nors iš toliau išvardytų reiškinių. Gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą vaisto dozę, kuriam laikui nutraukti gydymą arba visiškai nutraukti Jūsų gydymą:

- kosulys, dusulys ir kojų bei rankų patinimas (skysčių susilaikymas organizme); tai gali būti širdies veiklos sutrikimo požymiai;
- sumišimo pojūtis, pakitusi nuotaika, atminties sutrikimas arba haliucinacijos (nesamų daiktų matymas);
- galvos svaigimo ar svaigulio pojūtis arba pojūtis, kad Jūsų širdis plaka nereguliariai ar per greitai, kadangi tai gali būti sutrikusio širdies ritmo požymis;
- bet koks sąnarių skausmas, kaulų skausmas, galūnės deformacija ar pakitęs Jūsų gebėjimas judėti;
- inkstų veiklos sutrikimas arba artritas, kadangi tai gali būti padidėjusios šlapimo rūgšties koncentracijos Jūsų kraujyje pasekmė.

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu pastebėtumėte kurių nors iš toliau nurodytų šalutinių reiškinių.

Labai dažnas – gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10:

- nuovargio pojūtis;
- vidurių užkietėjimas;
- pakitęs skonio pojūtis;
- nestabilumo ar apsvaigimo pojūtis;
- patinimas;
- viduriavimas;
- pykinimas;
- pakitę jutimai, kai jaučiamas peršėjimo, dilgčiojimo ar deginimo pojūtis;
- raudonųjų kraujo ląstelių trūkumas (mažakraujystė);
- dusulys;
- padidėjęs kūno svoris;
- padidėjęs kreatinino (medžiagos, kuri įprastai pašalinama pro inkstus su šlapimu) kiekis kraujyje;
- skausmas, įskaitant nugaros skausmą, kaklo skausmą, skeleto raumenų skausmą, galūnių skausmą;
- vėmimas;
- kosulys;
- karščiavimas;
- raumenų skausmas;
- sąnarių skausmas;
- galvos skausmas;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- padidėjęs tam tikrų kepenų fermentų (AST ar ALT) aktyvumas kraujyje;
- nenormalus nemalonus pojūtis rankose ar kojose;
- raumenų koordinacijos sutrikimas, nestabili eisena;
- sutrikęs įprastinis miego režimas;
- plaučių infekcija;
- šlapimo takų infekcija;
- raumenų silpnumas;
- sumažėjęs apetitas;
- neryškus matymas;
- išbėrimas;
- sumažėjęs tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičius;
- pilvo skausmas;
- negalėjimas visiškai išsišlapinti;
- pasunkėjęs rijimas.

Dažnas – gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10:

- nuotaikos sutrikimai;
- dehidratacija;
- skysčio susikaupimas plaučiuose;
- alpimas;
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai.

Nedažnas – gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100:

- pakitęs tam tikrų cheminių medžiagų kiekis Jūsų kraujyje dėl greito naviko ląstelių suirimo, dėl ko gali būti pažeidžiami organai, įskaitant inkstus, širdį ir kepenis.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireikštų kokių nors iš šių anksčiau išvardytų šalutinių reiškinių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rozlytrek

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ar buteliuko etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rozlytrek sudėtis

Veiklioji medžiaga yra entrektinibas.

Rozlytrek 100 mg: kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg entrektinibo.

Rozlytrek 200 mg: kiekvienoje kapsulėje yra 200 mg entrektinibo.

Pagalbinės medžiagos yra:

- *Kapsulės turinys:* vyno rūgštis, laktozė (žr. 2 skyriaus poskyrį „Rozlytrek sudėtyje yra laktozės“), hipromeliozė, krospondonas, mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.
- *Kapsulės apvalkalas:* hipromeliozė, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172; Rozlytrek 100 mg kapsulėse), saulėlydžio geltonasis dažas FCF (E110; Rozlytrek 200 mg kapsulėse). Žr. 2 skyriaus poskyrį „Rozlytrek sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110)“.
- *Užrašo rašalas:* šelakas, propilenglikolis, indigokarmino aliuminio kraplakas (E132).

Rozlytrek išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rozlytrek 100 mg kietoji kapsulė yra matinė geltonos spalvos su mėlynos spalvos užrašu „ENT 100“ ant korpuso.

Rozlytrek 200 mg kietoji kapsulė yra matinė oranžinės spalvos mėlynos spalvos užrašu „ENT 200“ ant korpuso.

Kapsulės tiekiamos buteliukuose, kuriuose yra:

- 30 kietųjų Rozlytrek 100 mg kapsulių; arba
- 90 kietųjų Rozlytrek 200 mg kapsulių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS

Europos vaistų agentūros išvados dėl:

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką CHMP nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.