

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rozlytrek 100 mg kapsuli ibsin

Rozlytrek 200 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Rozlytrek 100 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' entrectinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa fiha 65 mg lactose.

Rozlytrek 200 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg ta' entrectinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa fiha 130 mg lactose, u 0.6 mg tas-sustanza koloranti azo sunset yellow FCF (E110).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Rozlytrek 100 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa ta' daqs 2 (tul ta' 18 mm), bil-parti prinċipali u l-għatu opaki ta' lewn isfar b'ENT 100 stampata bil-blu fuq il-parti prinċipali.

Rozlytrek 200 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa ta' daqs 0 (tul ta' 21.7 mm), bil-parti prinċipali u l-għatu opaki ta' lewn oranġjo b'ENT 200 stampata bil-blu fuq il-parti prinċipali.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rozlytrek bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi minn età ta' 12-il sena 'l fuq b'tumuri solidi li jesprimu fużjoni tal-gene neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*),

- li għandhom marda li hija avvanzata lokalment, metastatika jew fejn tneħħija kirurgika x'aktarx li twassal għal morbidità severa, u

- li ma rċevewx inibitur ta' *NTRK* fil-passat
- li m'għandhomx għażliet ta' trattament sodisfaċenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Rozlytrek bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer mhux taċ-ċelluli żgħar tal-pulmun (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) avvanzat, pożittiv għal ROS1 li ma kinux ittrattati b'inibituri ta' ROS1 fil-passat.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Rozlytrek għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Għażla tal-pazjenti

Tumuri solidi pożittivi għal fużjoni tal-ġene NTRK

Assaġġ ivvalidat huwa meħtieġ għall-għażla ta' pazjenti b'tumuri solidi pożittivi għal fużjoni tal-ġene NTRK. L-istat pożittiv għal fużjoni tal-ġene NTRK għandu jiġi stabbilit qabel il-bidu tat-terapija b'Rozlytrek (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer mhux taċ-ċelluli żgħar tal-pulmun pożittiv għal ROS1

Assaġġ ivvalidat huwa meħtieġ għall-għażla ta' pazjenti b'NSCLC pożittiv għal ROS1. L-istat pożittiv għal ROS1 għandu jiġi stabbilit qabel il-bidu tat-terapija b'Rozlytrek (ara sezzjoni 5.1).

Požoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata għall-adulti hija ta' 600 mg ta' entrectinib darba kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doża rakkomandata għall-pazjenti pedjatriċi minn età ta' 12-il sena 'l fuq hija ta' 300 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, *body surface area*) ta' entrectinib darba kuljum (ara t-Tabella 1).

Tabella 1: Dożaġġ rakkomandat għall-pazjenti pedjatriċi

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, <i>body surface area</i>)	Doża ta' darba kuljum
1.11 m ² sa 1.50 m ²	400 mg
≥ 1.51 m ²	600 mg

Tul tat-trattament

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu ttrattati b'Rozlytrek sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli.

Doži ttardjati jew maqbuża

Jekk tinqabeż doża ppjanata ta' Rozlytrek, il-pazjenti jistgħu jipattu għal dik id-doża ħlief jekk id-doża li jkun imiss tkun trid tittiehed fi żmien 12-il siegħa. F'każ ta' rimettar immedjatament wara t-tehid ta' doża ta' Rozlytrek, il-pazjenti jistgħu jjerġgħu jiehdu dik id-doża.

Modifiki fid-doża

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi jista' jehtieg' interruzzjoni temporanja, tnaqqis fid-doża, jew twaqqif tat-trattament b'Rozlytrek, f'każ ta' reazzjonijiet avversi speċifikati (ara t-Tabella 4) jew abbażi tal-valutazzjoni dwar is-sigurtà jew it-tollerabbiltà tal-pazjent magħmula minn min jikteb ir-riċetta.

Adulti

Għall-adulti, id-doża ta' Rozlytrek tista' titnaqqas sa darbtejn, abbażi tat-tollerabbiltà (ara t-Tabella 2). It-trattament b'Rozlytrek għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk il-pazjenti ma jkunux jistgħu jittolleraw doża ta' 200 mg darba kuljum.

Tabella 2: Skeda ta' tnaqqis fid-doża għal pazjenti adulti

Skeda ta' tnaqqis fid-doża	Livell tad-doża
Doża rakkomandata	600 mg darba kuljum
L-ewwel tnaqqis fid-doża	400 mg darba kuljum
It-tieni tnaqqis fid-doża	200 mg darba kuljum

Popolazzjoni pedjatrika

Għall-pazjenti pedjatriċi minn età ta' 12-il sena 'l fuq, id-doża ta' Rozlytrek tista' titnaqqas sa darbtejn, abbażi tat-tollerabbiltà (ara t-Tabella 3).

Għal ċerti pazjenti tkun mehtieġa skeda ta' dożaġġ intermittenti biex tinkiseb id-doża pedjatrika rakkomandata totali mnaqqsa ta' kull ġimgħa. It-trattament b'Rozlytrek għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk il-pazjenti ma jkunux jistgħu jittolleraw id-doża mnaqqsa l-aktar baxxa.

Tabella 3: Skeda ta' tnaqqis fid-doża għal pazjenti pedjatriċi

Azzjoni		BSA ta' 1.11 m ² sa 1.50 m ² (darba/jum)	BSA ≥ 1.51 m ² (darba/jum)
Doża rakkomandata		400 mg	600 mg
L-ewwel tnaqqis fid-doża		300 mg	400 mg
It-tieni tnaqqis fid-doża		200 mg, għal 5 ijiem kull ġimgħa*	200 mg

*5 ijiem kull ġimgħa: it-Tnejn, l-Erbgħa, il-Ġimgħa, is-Sibt, u l-Hadd

Rakkomandazzjonijiet dwar modifiki fid-doża ta' Rozlytrek għal pazjenti adulti u pedjatriċi f'każ ta' reazzjonijiet avversi speċifiċi huma pprovduti fit-Tabella 4 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tabella 4: Modifiki fid-doża rakkomandata ta' Rozlytrek għal reazzjonijiet avversi f'pazjenti adulti u pedjatriċi

Reazzjoni avversa	Severità*	Modifika fid-doża
Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb	Sintomatika b'attività jew sforz medji sa moderati, inkluż fejn ikun indikat intervent (Grad 2 jew 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Rozlytrek sal-irkupru għal Grad 1 jew inqas • Erga' ibda b'doża mnaqqsa
	Severa b'sintomi fi stat mistrieh, b'attività, jew sforz, minimi jew fejn ikun indikat intervent (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Rozlytrek sal-irkupru għal Grad 1 jew inqas • Erga' ibda b'doża mnaqqsa jew waqqaf skont kif klinikament meħtieġ
Disturbi konoxxittivi	Bidliet intollerabbli, iżda moderati, li jinterferixxu mal-attivitàjiet tal-ħajja ta' kuljum (Grad 2 Intollerabbli)	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Rozlytrek sal-irkupru għal Grad 1 jew inqas jew għal-linja bażi • Erga' ibda bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa, skont kif klinikament meħtieġ
	Bidliet severi li jillimitaw l-attivitàjiet tal-ħajja ta' kuljum (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Rozlytrek sal-irkupru għal Grad 1 jew inqas jew għal-linja bażi • Erga' ibda b'doża mnaqqsa
	Intervent urġenti indikat għall-avveniment (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Għal avvenimenti fit-tul, severi, jew intollerabbli, waqqaf Rozlytrek skont kif klinikament xieraq
Iperurikimja	Sintomatika jew ta' Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Ibda medicina li tnaqqas l-urati • Waqqaf Rozlytrek sa titjib tas-sintomi • Erga' ibda Rozlytrek bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa
Titwil fl-intervall tal-QT		
	QTc ta' 481 sa 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Rozlytrek sal-irkupru għal-linja bażi • Erga' ibda t-trattament bl-istess doża
	QTc itwal minn 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Rozlytrek sakemm l-intervall tal-QTc jirkupra għal-linja bażi • Erga' ibda bl-istess doża jekk il-fatturi li jikkawżaw titwil fil-QT jiġu identifikati u kkoreġuti • Erga' ibda b'doża mnaqqsa jekk ma jiġux identifikati fatturi oħra li jikkawżaw titwil fil-QT
	Torsade de pointes; takikardija polimorfika ventrikulari; sinjali/sintomi ta' aritmija serja	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Rozlytrek għalkollox

Reazzjoni avversa	Severità*	Modifika fid-doża
Židiet fit-transaminase	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Rozlytrek sal-irkupru għal Grad 1 jew inqas jew għal-linja bażi • Erga' ibda bl-istess doża jekk tgħaddi fi żmien 4 ġimgħat • Waqqaf għalkollox jekk ir-reazzjoni avversa ma tgħaddix fi żmien 4 ġimgħat • Erga' ibda b'doża mnaqqsa għal avvenimenti rikorrenti ta' Grad 3 li jgħaddu fi żmien 4 ġimgħat
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Rozlytrek sal-irkupru għal Grad 1 jew inqas jew għal-linja bażi • Erga' ibda b'doża mnaqqsa jekk tgħaddi fi żmien 4 ġimgħat • Waqqaf għalkollox jekk ir-reazzjoni avversa ma tgħaddix fi żmien 4 ġimgħat • Waqqaf għalkollox għal avvenimenti rikorrenti ta' Grad 4
	ALT jew AST oghla minn 3 darbiet l-ULN b'bilirubina totali fl-istess waqt oghla minn darbtejn l-ULN (fin-nuqqas ta' kolestasi jew emolisi)	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Rozlytrek għalkollox
Anemija jew newtropenija	Grad 3 jew 4	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Rozlytrek sal-irkupru għal Grad 2 jew inqas jew għal-linja bażi • Erga' ibda bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa, skont kif klinikament meħtieġ
Reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti ohra	Grad 3 jew 4	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Rozlytrek sakemm ir-reazzjoni avversa tgħaddi jew titjeb għal irkupru jew titjeb għal Grad 1 jew għal-linja bażi • Erga' ibda bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa, jekk tgħaddi fi żmien 4 ġimgħat • Ikkunsidra twaqqif permanenti jekk ir-reazzjoni avversa ma tgħaddix fi żmien 4 ġimgħat • Waqqaf għalkollox għal avvenimenti rikorrenti ta' Grad 4
* Severità kif iddefinita mill-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE, <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) verżjoni 4.0		

Inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A

L-użu fl-istess waqt ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 12-il sena 'l fuq, għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4.).

Għall-adulti, jekk l-għoti fl-istess waqt ma jistax jiġi evitat, l-użu ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A flimkien ma' Rozlytrek għandu jiġi limitat għal 14-il jum u d-doża ta' Rozlytrek għandha titnaqqas kif ġej:

- 100 mg darba kuljum għal użu ma' inibituri qawwija ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5)
- 200 mg darba kuljum għal użu ma' inibituri moderati ta' CYP3A.

Wara t-twaqqif tal-inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A li kienu qed jingħataw fl-istess waqt, tista' terġa' tinbeda d-doża ta' Rozlytrek li ttiehdet qabel il-bidu tal-inibitur qawwi jew moderat ta' CYP3A. Jista' jkun meħtieġ perjodu ta' wash-out għal inibituri ta' CYP3A4 b'half-life twila (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied. Entrectinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi. Entrectinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' entrectinib fit-tfal taħt l-età ta' 12-il sena ma ġewx determinati. *Data* disponibbli bhalissa hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rozlytrek huwa għal użu orali. Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelgħu sħaħ u m'għandhomx jinfethu jew jiġu maħlula peress li l-kontenut tal-kapsula huwa morr ħafna. Rozlytrek jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojti (ara sezzjoni 5.2) iżda m'għandux jittiehed mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Effikaċja fit-tipi ta' tumuri

Il-benefiċċju ta' Rozlytrek ġie determinat fi provi bi grupp wiehed li jinkludu kampjun relattivament żgħir ta' pazjenti li t-tumuri tagħhom juru fużjonijiet tal-ġene *NTRK*. Effetti favorevoli ta' Rozlytrek intwerew abbażi tar-rata ta' rispons globali u t-tul tar-rispons f'numru limitat ta' tipi ta' tumuri. L-effett jista' jkun kwantitattivament differenti skont it-tip tat-tumur, kif ukoll skont l-alterazzjonijiet ġenomiċi fl-istess waqt (ara sezzjoni 5.1). Għal dawn ir-raġunijiet, Rozlytrek għandu jintuża biss jekk ma jkunx hemm għażliet ta' trattament sodisfaċenti (jiġifieri, li għalihom ma ġiex determinat benefiċċju kliniku, jew fejn tali għażliet ta' trattament ġew eżawriti).

Disturbi konoxxittivi

Disturbi konoxxittivi, li jinkludu konfużjoni, bidliet fl-istat mentali, indeboliment tal-memorja, u alluċinazzjonijiet, kienu rrappurtati fi provi kliniċi b'Rozlytrek (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena kellhom inċidenza oġhla ta' dawn l-avvenimenti minn pazjenti iżgħar. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' bidliet konoxxittivi.

Abbażi tas-severità tad-disturbi konoxxittivi, it-trattament b'Rozlytrek għandu jiġi mmodifikat kif deskritt fit-Tabella 4 fis-sezzjoni 4.2.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar il-potenzjal ta' bidliet konoxxittivi bit-trattament b'Rozlytrek. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjoni biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni sakemm jgħaddu s-sintomi, jekk ikollhom disturbi konoxxittivi (ara sezzjoni 4.7).

Ksur fl-għadam

Ġie rrapportat ksur fl-għadam f'21.9% (7/32) tal-pazjenti pedjatriċi ttrattati b'Rozlytrek fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Ġie rrapportat ksur fl-għadam f'pazjenti taħt l-età ta' 12-il sena li kien lokalizzat fir-riġlejn (bi predominanza tal-ġenbejn, il-wirk u l-qasba tas-sieq). Il-ksur fl-għadam f'pazjenti pedjatriċi generalment seħħ bi ftit jew bl-ebda trawma. Tliet pazjenti kellhom aktar minn okkorrenza waħda ta' ksur fl-għadam u 3 pazjenti kellhom it-trattament b'Rozlytrek interrott minħabba ksur fl-għadam. Il-pazjenti kollha komplew it-trattament b'Rozlytrek u l-avvenimenti kollha ta' ksur fl-għadam irkupraw minbarra avveniment wieħed.

Pazjenti b'sinjali jew sintomi ta' ksur fl-għadam (eż., uġiġh, mixja mhux normali, bidliet fil-mobilità, deformità) għandhom jiġu evalwati minnufih.

Iperurikimja

Iperurikimja ġiet osservata f'pazjenti ttrattati b'entrectinib. Il-livelli ta' aċidu uriku fis-serum għandhom jiġu vvalutati qabel ma jinbeda Rozlytrek u b'mod perjodiku matul it-trattament. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' iperurikimja. Trattament bi prodotti mediċinali li jnaqqsu l-urati għandu jinbeda kif klinikament indikat u Rozlytrek għandu jitwaqqaf għal sinjali u sintomi ta' iperurikimja. Id-doża ta' Rozlytrek għandha tiġi mmodifikata abbażi tas-severità kif deskritt fit-Tabella 4 fis-sezzjoni 4.2.

Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb

Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF, *congestive heart failure*) ġiet irrappurtata matul il-provi kliniċi b'Rozlytrek (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet kienu osservati f'pazjenti li fil-passat kellhom jew ma kellhomx mard kardjaku u għaddew wara trattament b'dijuretici u/jew bi tnaqqis/interruzzjoni tad-doża ta' Rozlytrek.

Għall-pazjenti b'sintomi jew b'fattori ta' riskju magħrufa ta' CHF, il-porzjon imbuttat 'il barra mill-ventriklu tax-xellug (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) għandu jiġi vvalutat qabel ma jinbeda t-trattament b'Rozlytrek. Il-pazjenti li jirċievu Rozlytrek għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa u daww b'sinjali u sintomi kliniċi ta' CHF, inklużi qtugħ ta' nifs jew edima, għandhom jiġu evalwati u ttrattati skont kif klinikament xieraq.

Abbażi tas-severità ta' CHF, it-trattament b'Rozlytrek għandu jiġi mmodifikat kif deskritt fit-Tabella 4 fis-sezzjoni 4.2.

Titwil fl-intervall tal-QTc

It-titwil fl-intervall tal-QTc ġie osservat f'pazjenti ttrattati b'Rozlytrek fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

L-użu ta' Rozlytrek għandu jiġi evitat f'pazjenti b'intervall tal-QTc fil-linja bażi itwal minn 450 ms, f'pazjenti b'sindrome kongenitali ta' QTc twil, u f'pazjenti li jieħdu prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QTc.

Rozlytrek għandu jiġi evitat f'pazjenti bi żbilanċi fl-elettroliti jew b'marda sinifikanti tal-qalb, inklużi infart mijokardjaku reċenti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, angina mhux stabbli, u bradiaritmiji. Jekk fl-opinjoni tat-tabib li jittratta, il-benefiċċji potenzjali ta' Rozlytrek f'pazjent bi kwalunkwe

wahda minn dawn il-kundizzjonijiet ikunu akbar mir-riskji potenzjali, għandu jsir monitoraġġ addizzjonali u għandu jiġi kkunsidrat li tittiehed l-opinjoni ta' speċjalista.

Hija rakkomandata valutazzjoni tal-ECG u tal-elettroliti fil-linja bażi u wara xahar ta' trattament b'Rozlytrek. Huwa rakkomandat ukoll monitoraġġ perjodiku tal-ECGs u tal-elettroliti kif indikat klinikament matul it-trattament kollu b'Rozlytrek.

Abbażi tas-severità tat-titwil tal-QTc, it-trattament b'Rozlytrek għandu jiġi mmodifikat kif deskritt fit-Tabella 4 fis-sezzjoni 4.2.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Rozlytrek jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi hafna matul it-trattament u sa 5 ġimgħat wara l-aħħar doża ta' Rozlytrek.

Pazjenti rġiel bi sħab nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi hafna matul it-trattament b'Rozlytrek u għal 3 xhur wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

Interazzjonijiet bejn medicina u oħra

L-għoti ta' Rozlytrek flimkien ma' inibitur qawwi jew moderat ta' CYP3A jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' entrectinib (ara sezzjoni 4.5), u dan jista' jżid il-frekwenza u s-severità ta' reazzjonijiet avversi. F'pazjenti adulti u pedjatriċi minn età ta' 12-il sena 'l fuq, l-għoti ta' Rozlytrek flimkien ma' inibitur qawwi jew moderat ta' CYP3A għandu jiġi evitat. Għall-pazjenti adulti, jekk l-għoti flimkien ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' Rozlytrek għandha titnaqqas (ara sezzjoni 4.2).

Matul it-trattament b'Rozlytrek, il-konsum ta' grejpfrut u ta' prodotti li fihom il-grejpfrut għandu jiġi evitat.

L-għoti ta' Rozlytrek flimkien ma' induttur qawwi jew moderat ta' CYP3A jew P-gp inaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' entrectinib (ara sezzjoni 4.5), u dan jista' jnaqqas l-effikaċja ta' Rozlytrek, u għandu jiġi evitat.

Intolleranza għal-lactose

Rozlytrek fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott medicinali.

Sunset yellow FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg kapsuli ibsin fihom sunset yellow FCF (E110) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' entrectinib fuq prodotti medicinali oħra

Effett ta' entrectinib fuq sottostrati ta' CYP

Entrectinib huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A4. L-għoti ta' entrectinib 600 mg darba kuljum flimkien ma' midazolam orali (sottostrat sensitiv ta' CYP3A) fil-pazjenti żied l-AUC ta' midazolam b'50% iżda naqqas is-C_{max} ta' midazolam b'21%. Hija rakkomandata attenzjoni meta entrectinib jingħata flimkien ma' sottostrati sensitivi ta' CYP3A b'firxa terapewtika stretta (eż., cisapride, cyclosporin, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, tacrolimus, alfentanil u sirolimus), minhabba ż-żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina.

Effett ta' entrectinib fuq sottostrati ta' P-gp

Data in vitro tissuġġerixxi li entrectinib għandu potenzjal inibitorju lejn il-glikoproteina p (P-gp, *P-glycoprotein*).

L-għoti ta' doża waħda ta' 600 mg entrectinib flimkien ma' digoxin (sottostrat sensitiv ta' P-gp) żied is- C_{max} ta' digoxin bi 28% u l-AUC bi 18%. It-tneħħija mill-kliewi ta' digoxin kienet simili bejn it-trattamenti ta' digoxin waħdu u digoxin mogħti flimkien ma' entrectinib, u dan jindika effett minimu ta' entrectinib fuq it-tneħħija mill-kliewi ta' digoxin.

L-effett ta' entrectinib fuq l-assorbiment ta' digoxin mhuwiex ikkunsidrat klinikament rilevanti, iżda mhuwiex magħruf jekk l-effett ta' entrectinib jistax ikun akbar fuq sottostrati sensitivi ta' P-gp orali bħal dabigatran etexilate.

Effett ta' entrectinib fuq sottostrati ta' BCRP

Ġiet osservata inibizzjoni ta' BCRP fi studji *in vitro*.

Ir-rilevanza klinika ta' din l-inibizzjoni mhijiex magħrufa, iżda hija rakkomandata attenzjoni meta sottostrati sensitivi ta' BCRP orali (eż. methotrexate, mitoxantrone, topotecan, lapatinib) jingħataw flimkien ma' entrectinib, minhabba r-riskju ta' zieda fl-assorbiment.

Effett ta' entrectinib fuq sottostrati ta' trasportaturi oħra

Data in vitro tindika li entrectinib għandu potenzjal inibitorju dgħajjed lejn il-polipeptid li jgħorr anjoni organiċi (OATP, *organic anion-transporting polypeptide*)1B1. Ir-rilevanza klinika ta' din l-inibizzjoni mhijiex magħrufa, iżda hija rakkomandata attenzjoni meta sottostrati sensitivi ta' OATP1B1 orali (eż. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin repaglinide, bosentan) jingħataw flimkien ma' entrectinib, minhabba r-riskju ta' zieda fl-assorbiment.

Effett ta' entrectinib fuq sottostrati ta' enzimi rregolati minn PXR

Studji *in vitro* jindikaw li entrectinib jista' jinduċi enzimi rregolati mir-riċettur pregnane X (PXR, *pregnane X receptor*) (eż. il-familja ta' CYP2C u UGT). L-għoti ta' entrectinib flimkien ma' sottostrati ta' CYP2C8, CYP2C9 jew CYP2C19 (eż. repaglinide, warfarin, tolbutamide jew omeprazole) jista' jnaqqas l-esponiment tagħhom.

Kontraċettivi orali

Bħalissa mhuwiex magħruf jekk entrectinib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b' mod sistemiku. Għalhekk, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b' mod sistemiku huma rakkomandati li jżidu metodu ta' barriera (ara sezzjoni 4.6).

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq entrectinib

Abbażi ta' *data in vitro*, CYP3A4 hija l-enzima predominanti li timmedja l-metaboliżmu ta' entrectinib u l-formazzjoni tal-metabolit attiv magħguri tiegħu M5.

Effett ta' indutturi ta' CYP3A jew ta' P-gp fuq entrectinib

L-għoti ta' dozi orali multipli ta' rifampin, induttur qawwi ta' CYP3A, flimkien ma' doża orali waħda ta' entrectinib naqqas l-AUC_{inf} ta' entrectinib b'77% u s- C_{max} b'56%.

L-għoti ta' entrectinib flimkien ma' indutturi ta' CYP3A/P-gp (li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, St. John's Wort -*Hypericum perforatum*-, apalutamide, ritonavir) għandu jiġi evitat.

Effett ta' inibituri ta' CYP3A jew ta' P-gP fuq entrectinib

L-għoti ta' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, flimkien ma' doża orali waħda ta' entrectinib zied l-AUC_{inf} b'600% u s-C_{max} b'173%.

L-għoti ta' inibituri qawwija u moderati ta' CYP3A (li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal, ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, grejpfrut jew laring morr) għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess waqt ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, huwa meħtieġ aġġustament fid-doża ta' entrectinib (ara sezzjoni 4.2).

Minkejja li mhuwiex mistenni effett notevoli tal-prodotti mediċinali li jinibixxu P-gP fuq il-farmakokinetika ta' entrectinib, hija rakkomandata attenzjoni meta t-trattament b'inibituri qawwija jew moderati ta' P-gp (eż. verapamil, nifedipine, felodipine, fluvoxamine, paroxetine) jingħata flimkien ma' entrectinib minħabba r-riskju ta' zieda fl-esponiment għal entrectinib (ara sezzjoni 5.2).

Effett ta' prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastrika fuq entrectinib

L-għoti ta' inibitur tal-pompa tal-protoni (PPI, *proton pump inhibitor*), lansoprazole, flimkien ma' doża waħda ta' 600 mg ta' entrectinib naqqset l-AUC ta' entrectinib b'25% u s-C_{max} bi 23%.

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta entrectinib jingħata flimkien ma' PPIs jew mediċini ohra li jżidu l-pH gastriku (eż., antagonisti tar-riċettur tal-H2 jew antaċidi).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Il-pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jagħmlu test tat-tqala b'superviżjoni medika qabel ma jibdew it-terapija b'Rozlytrek.

Il-pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi hafna matul it-trattament u għal mill-inqas 5 ġimgħat wara l-aħħar doża ta' Rozlytrek. Bhalissa mhuwiex magħruf jekk entrectinib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku huma rakkomandati li jżidu metodu ta' barriera.

Il-pazjenti rġiel li għandhom shab nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi hafna matul it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Rozlytrek (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-użu ta' entrectinib f'nisa tqal. Abbażi ta' studji f'annimali u tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, entrectinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Rozlytrek mhuwiex rakkomandat matul it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx kontraċezzjoni.

Il-pazjenti nisa li jirċievu Rozlytrek għandhom jiġu informati dwar il-ħsara potenzjali lill-fetu. Il-pazjenti nisa għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib, f'każ li joħroġu tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk entrectinib jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tfal li qed jiġu mreddgħa mhuwiex eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'Rozlytrek.

Fertilità

Ma sar l-ebda studju dwar il-fertilità fl-animali biex jiġi evalwat l-effett ta' entrectinib (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Rozlytrek għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jinghataw istruzzjoni biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni sakemm jgħaddu s-sintomi, jekk ikollhom reazzjonijiet avversi konoxxittivi, sinkope, vista mċajpra jew sturdament, matul it-trattament b'Rozlytrek (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 20\%$) kienu għeja, stitikezza, disgewzja, edima, sturdament, dijarea, dardir, disesteżija, qtugħ ta' nifs, anemija, žieda fil-piż, žieda fil-kreatinina fid-dem, uġiġħ, disturbu konoxxittivi, rimettar, sogħla u deni. L-aktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti ($\geq 2\%$) kienu infezzjoni fil-pulmun (5.2%), qtugħ ta' nifs (4.6%), indeboliment konoxxittiv (3.8%), u effużjoni fil-plewra (2.4%). Twaqqif permanenti minhabba reazzjoni avversa seħħ f'4.4% tal-pazjenti.

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

It-Tabelli 5 u 6 jagħtu fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs, *adverse drug reactions*) li jseħħu f'pazjenti adulti u pedjatriċi ttrattati b'Rozlytrek fi tliet provi kliniċi fl-adulti (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) u fi prova klinika waħda f'pazjenti pedjatriċi (STARTRK-NG). It-tul medjan tal-esponiment kien ta' 5.5 xhur.

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA. Intużaw il-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$). F'kull klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont il-frekwenza tagħhom, bl-aktar frekwenti l-ewwel.

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi għall-medicina li jsehhu f'pazjenti adulti u pedjatriċi ttrattati b'Rozlytrek fil-provi kliniċi (N=504)

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Il-grad i kollha (%)	Kategorija tal-frekwenza (il-grad i kollha)	Grad ≥ 3 (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-pulmun ¹	13.1	Komuni ħafna	6.0*
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	12.7	Komuni ħafna	2.6
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija	28.2	Komuni ħafna	9.7
	Newtropenija ²	11.3	Komuni ħafna	4.4
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Żieda fil-piż	26.4	Komuni ħafna	7.3
	Tnaqqis fl-aptit	11.9	Komuni ħafna	0.2
	Iperurikimja	9.1	Komuni	1.8
	Deidratazzjoni	7.9	Komuni	1.0
	Sindrome ta' lisi tat-tumur	0.2	Mhux komuni	0.2*
Disturbi fis-sistema nervuza	Disgewżja	42.3	Komuni ħafna	0.4
	Sturdament ³	39.7	Komuni ħafna	1.2
	Disesteżija ⁴	29.0	Komuni ħafna	0.2
	Disturbi konoxxittivi ⁵	24.2	Komuni ħafna	4.4
	Ugħigh ta' ras	17.5	Komuni ħafna	1.0
	Newropatija sensorja periferali ⁶	15.7	Komuni ħafna	1.0
	Atassja ⁷	15.7	Komuni ħafna	0.8
	Disturbi fl-irqad ⁸	13.5	Komuni ħafna	0.4
	Disturbi fil-burdata ⁹	9.1	Komuni	0.6
	Sinkope	4.6	Komuni	3.0
Disturbi fl-ghajnejn	Vista mċajpra ¹⁰	11.9	Komuni ħafna	0.4
Disturbi fil-qalb	Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ¹¹	3.0	Komuni	2.2
	QTc fuq l-elettrokardjogramma mtawwal	2.0	Komuni	0.6
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa ¹²	16.5	Komuni ħafna	2.4
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtuġh ta' nifs	27.0	Komuni ħafna	5.8*
	Soghla	21.4	Komuni ħafna	0.6
	Effużjoni fil-plewra	6.9	Komuni	2.8
Disturbi gastrointestinali	Stitikezza	42.9	Komuni ħafna	0.4
	Dijarea	33.5	Komuni ħafna	2.6
	Dardir	32.1	Komuni ħafna	0.8
	Rimettar	23.2	Komuni ħafna	1.2
	Ugħigh addominali	11.1	Komuni ħafna	0.6
	Disfaġja	10.1	Komuni ħafna	0.4
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-AST	17.5	Komuni ħafna	3.6
	Żieda fl-ALT	16.1	Komuni ħafna	3.4
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx ¹³	11.5	Komuni ħafna	1.4
	Reazzjoni ta' fotosensittività	2.8	Komuni	0

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Il-grad kollha (%)	Kategorija tal-frekwenza (il-grad kollha)	Grad ≥ 3 (%)
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijalġja	19.6	Komuni ħafna	0.6
	Artralġja	19.0	Komuni ħafna	0.6
	Dgħufija fil-muskoli	12.3	Komuni ħafna	1.2
	Ksur fl-ghadam ¹⁴	6.2	Komuni	2.4
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Żieda fil-kreatinina fid-demm	25.4	Komuni ħafna	0.6
	Żamma tal-awrina ¹⁵	10.9	Komuni ħafna	0.6
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja ¹⁶	45.0	Komuni ħafna	5.0
	Edima ¹⁷	37.3	Komuni ħafna	1.4
	Uġiġh ¹⁸	24.4	Komuni ħafna	1.6
	Deni	20.0	Komuni ħafna	0.8

* Gradi 3 sa 5, li jinkludu reazzjonijiet avversi fatali (inklużi 2 reazzjonijiet ta' pulmonite, 2 reazzjonijiet ta' qtugh ta' nifs, u reazzjoni wahda ta' sindrome ta' lisi tat-tumur).

¹ Infezzjoni fil-pulmun (bronkite, infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel, infezzjoni fil-pulmun, pulmonite, infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq)

² Newtopenija (newtopenija, tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofilu)

³ Sturdament (sturdament, mejt, sturdament marbut mal-pożizzjoni tal-ġisem)

⁴ Disesteżija (paresteżija, iperesteżija, ipoesteżija, disesteżija)

⁵ Disturbi konoxxittivi (disturb konoxxittiv, stat konfuż, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, amnesija, bidliet fl-istat mentali, alluċinazzjoni, thewdin, 'alluċinazzjoni viżiva' u disturb mentali)

⁶ Newropatija sensorja periferali (nevalġija, newropatija periferali, newropatija motorja periferali, newropatija sensorja periferali)

⁷ Atassja (atassja, disturb fil-bilanċ, disturb fil-mixi)

⁸ Disturbi fl-irqad (ipersomnija, insomnija, disturb fl-irqad, hedla ta' nghan)

⁹ Disturbi fil-burdata (ansjetà, labilità tal-affett, disturb affettiv, aġitazzjoni, burdata depressa, burdata ewforika, burdata mibdula, bidla f'daqqa fil-burdata, irritabilità, depressjoni, disturb depressiv persistenti, ittardjar psikomotorju)

¹⁰ Vista mċajpra (diplopja, vista mċajpra, indeboliment fil-vista)

¹¹ Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (insuffiċjenza ventrikulari tal-lemin akuta, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, insuffiċjenza ventrikulari tal-lemin kronika, tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra, edima pulmonari)

¹² Pressjoni baxxa (pressjoni baxxa, pressjoni ortostatika baxxa)

¹³ Raxx (raxx, raxx makulari bl-inafett, raxx bil-hakk, raxx eritematuż, raxx bl-inafett)

¹⁴ Ksur fl-ghadam (ksur tal-ghaksa, ksur tal-ghonq tal-wirk, ksur tal-wirk, ksur tal-fibula, ksur tas-sieq, ksur fl-ghadam, ksur tal-omeru, ksur tax-xedaq, ksur fir-rigel, ksur patoloġiku fl-ghadam, ksur tal-kustilji, ksur ta' kompressjoni tas-sinsla tad-dahar, ksur tas-sinsla tad-dahar, ksur ikkawżat minn stress fuq l-ghadma, ksur tal-qasba tas-sieq, ksur tal-polz)

¹⁵ Żamma tal-awrina (żamma tal-awrina, inkontinenza tal-awrina, eżitazzjoni tal-awrina, disturb fil-mogħdija tal-awrina, awrina urġenti)

¹⁶ Gheja (gheja, astenja)

¹⁷ Edima (edima fil-wiċċ, żamma ta' fluwidu, edima ġeneralizzata, edima lokalizzata, edima, edima periferali, nefha periferali)

¹⁸ Uġiġh (uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-ghonq, uġiġh muskoluskelettriku fis-sider, uġiġh muskoluskelettriku, uġiġh fl-estremittajiet)

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi għall-mediċina li jsehhu f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'Rozlytrek fil-provi kliniċi

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Adolexxenti¹ (N=7)	Il-pazjenti pedjatriċi kollha (N=32)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna		Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (18.8%), Infezzjoni fil-pulmun (12.5%),
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija (57.1%), Newtrogenija (42.9%)	Anemija (59.4%), Newtrogenija (43.8%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Żieda fil-piż (57.1%), Tnaqqis fl-aptit (14.3%)	Żieda fil-piż (50%), Tnaqqis fl-aptit (31.3%), Deidratazzjoni (25%)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Disgewżja (42.9%), Disesteżija (28.6%), Disturbi fil-burdata (28.6%), Disturbi konoxxittivi (14.3%), Ugigh ta' ras (14.3%), Sinkope (14.3%), Newropatija sensorja periferali (14.3%), Disturbi fl-irqad (14.3%)	Ugigh ta' ras (31.3%), Disgewżja (21.9%), Disturbi fil-burdata (28.1%), Atassja (15.6%), Disturbi fl-irqad (13.3%), Sturdament (12.5%), Newropatija sensorja periferali (12.5%),
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni ħafna	Vista mċajpra (14.3%)	
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Pressjoni baxxa (14.3%)	Pressjoni baxxa (18.8%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Qtuġh ta' nifs (28.6%), Soghla (28.6%)	Qtuġh ta' nifs (18.8%), Soghla (50%), Effużjoni fil-plewra (12.5%)
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Dardir (71.4%), Ugigh addominali (28.6%), Stitikezza (28.6%)	Dardir (46.9%), Ugigh addominali (28.1%), Stitikezza (43.8%), Rimettar (34.4%), Dijarea (37.5%)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni ħafna	Żieda fl-AST (57.1%), Żieda fl-ALT (42.9%)	Żieda fl-AST (50%), Żieda fl-ALT (50%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ħafna		Raxx (25%)
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Artralġja (14.3%), Mijalġja (14.3%)	Ksur fl-għadam (21.9%)
	Komuni ħafna	Dghufija fil-muskoli (28.6%)	Dghufija fil-muskoli (18.8%)
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni ħafna	Żieda fil-kreatinina fid-demem (57.1%)	Żieda fil-kreatinina fid-demem (43.8%), Żamma tal-awrina (21.9%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja (42.9%), Ugigh (57.1%), Deni (57.1%)	Għeja (43.8%), Ugigh (46.9%), Deni (56.3%), Edima (18.8%)

% jirreferi għall-grad kollha

¹Adolexxenti (età minn 12 sa <18-il sena): Ir-reazzjonijiet ta' Grad ≥ 3 irrappurtati kienu newtrogenija u wgigh ta' ras

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disturbi konoxxittivi

Ġew irrappurtati varjetà ta' sintomi konoxxittivi matul il-provi kliniċi (sezzjoni 4.4). Dawn jinkludu avvenimenti rrapportati bħala disturbi konoxxittivi (6.3%), stat konfuż (7.3%), disturb fl-attenzjoni (3.8%), indeboliment tal-memorja (4.2%), amnesija (2.8%), bidliet fl-istat mentali (1.2%), alluċinazzjoni (1.0%), thewċin (0.8%), disturb ta' alluċinazzjoni viżiva (0.4%) u disturb mentali (0.2%). Ġew irrappurtati disturbi konoxxittivi ta' Grad 3 f' 4.4% tal-pazjenti. Pazjenti adulti li kellhom marda fis-CNS fil-linja bażi kellhom frekwenza oġħla ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi (29.7%) meta mqabbla ma' daww mingħajr marda fis-CNS (23.1%). It-tul ta' żmien medjan sal-bidu ta' disturbi konoxxittivi kien ta' 0.92 xahar.

Ksur fl-għadam

Ksur fl-għadam kien esperjenzat minn 5.3% (25/475) tal-pazjenti adulti u 21.8% (7/32) tal-pazjenti pedjatriċi. B' mod ġenerali, ma kienx hemm valutazzjoni adegwata tal-involvement tat-tumur fis-sit tal-ksur fl-għadam; madankollu, kienu rrapportati anormalitajiet radjuloġiċi li possibbilment jindikaw involviment tat-tumur f' xi pazjenti adulti. F' 2 pazjenti pedjatriċi, seħħ ksur bilaterali tal-għonq tal-wirk. Kemm fil-pazjenti adulti kif ukoll f' daww pedjatriċi, il-biċċa l-kbira tal-ksur fl-għadam kien ksur tal-ġenbejn jew ksur ieħor fir-riglejn (eż., tal-wirk jew tal-qasba tas-sieq). L-ebda pazjent ma waqqaf Rozlytrek minħabba ksur fl-għadam.

Fil-pazjenti adulti, xi ksur fl-għadam seħħ fl-ambjent ta' waqgħa jew trawma oħra fiż-żona affettwata. It-tul ta' żmien medjan sal-ksur fl-għadam kien ta' 3.4 xhur (medda: 0.26 xahar sa 18.5 xhur) fl-adulti. Rozlytrek ġie interrott f' 36.0% tal-adulti li kellhom ksur fl-għadam.

Fil-pazjenti pedjatriċi l-ksur kollu fl-għadam seħħ f' pazjenti bi f' it jew bl-ebda trawma. Ġew irrappurtati total ta' 11-il reazzjoni avversa ta' ksur fl-għadam fis-7 pazjenti pedjatriċi. It-tul ta' żmien medjan sal-ksur fl-għadam kien ta' 4.3 xhur (medda: 2.46 xahar sa 7.39 xahar) fil-pazjenti pedjatriċi. Rozlytrek ġie interrott fi 42.9% (3/7) tal-pazjenti pedjatriċi li kellhom ksur fl-għadam. Tlieta mill-ksur fl-għadam kienu ta' Grad 2 u 4 ksur fl-għadam kienu ta' Grad 3. Tlieta mill-ksur fl-għadam ta' Grad 3 kienu serji. Ma kienx hemm rapporti ta' involviment tat-tumur fis-sit tal-ksur fl-għadam. Irkupraw l-avvenimenti kollha ta' ksur fl-għadam ħlief avveniment wieħed.

Atassja

Atassja (li tinkludi avvenimenti ta' atassja, disturb fil-bilanċ, u disturbi fil-mixi) ġiet irrappurtata fi 15.7% tal-pazjenti. It-tul ta' żmien medjan sal-bidu ta' atassja kien ta' 0.4 xhur (medda: 0.03 xhur sa 28.19-il xahar) u t-tul medjan kien ta' 0.7 xhur (medda: 0.03 xhur sa 11.99 xahar). Il-maġġoranza (67.1%) tal-pazjenti rkupraw mill-atassja. Reazzjonijiet avversi relatati ma' atassja kienu osservati b' mod aktar frekwenti f' pazjenti anzjani (23.8%) meta mqabbla ma' pazjenti b' età ta' inqas minn 65 sena (12.8%).

Sinkope

Sinkope ġiet irrappurtata f' 4.6% tal-pazjenti. F' xi pazjenti, sinkope ġiet irrappurtata flimkien ma' pressjoni baxxa, deidratazzjoni, jew titwil tal-QTc fl-istess waqt u f' pazjenti oħra ma ġiet irrappurtata l-ebda kondizzjoni oħra relatata fl-istess waqt.

Titwil fl-intervall tal-QTc

Fost il-504 pazjenti li rċeview entrectinib matul il-provi kliniċi, 17-il pazjent (4.0%) b' mill-inqas valutazzjoni tal-ECG waħda wara l-linja bażi, kellhom titwil fl-intervall tal-QTcF ta' > 60 ms wara li bdew entrectinib, u 12-il pazjent (2.8%) kellhom intervall tal-QTcF ta' ≥ 500 ms (sezzjoni 4.4).

Newropatija sensorja periferali

Newropatija sensorja periferali giet irrappurtata fi 15.7% tal-pazjenti. It-tul ta' żmien medjan sal-bidu kien ta' 0.49 xahar (medda: 0.03 xhur sa 20.93 xahar) u t-tul medjan kien ta' 0.8 xhur (medda: 0.07 xhur sa 6.01 xhur). Il-maġġoranza (55.7%) tal-pazjenti rkupraw min-newropatija periferali.

Disturbi fl-ġhajnejn

Disturbi fl-ġhajnejn irrappurtati matul provi kliniċi kienu jinkludu vista m'ajpra (8.5%), diplopja (2.6%), u indeboliment fil-vista (1.6%). It-tul ta' żmien medjan sal-bidu ta' disturbi fl-ġhajnejn kien ta' 1.9 xhur (medda: 0.03 xhur sa 21.59 xahar). It-tul medjan ta' disturbi fl-ġhajnejn kien ta' xahar (medda: 0.03 xhur sa 14.49 xahar). Il-maġġoranza (61.7%) tal-pazjenti rkupraw mir-reazzjonijiet avversi ta' disturbi fl-ġhajnejn.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà globali ta' Rozlytrek fil-popolazzjoni pedjatrika huwa simili għall-profil tas-sigurtà fl-adulti.

Is-sigurtà ta' Rozlytrek f'pazjenti pedjatriċi giet stabbilita abbażi ta' estrapolazzjoni ta' *data* minn tliet provi kliniċi open-label u bi grupp wieħed f'pazjenti adulti b'tumuri solidi li għandhom fużjoni tal-ġene *NTRK* (*ALKA*, *STARTRK-1* u *STARTRK-2*), u *data* minn 32 pazjent pedjatriku (30 pazjent irreġistrat fi *STARTRK-NG*, u 2 pazjenti rreġistrati fi *STARTRK-2*). Minn dawn, 2 pazjenti kellhom inqas minn sentejn, 23 pazjent kellhom minn sentejn sa 11-il sena, 7 pazjenti kellhom minn 12 sa 17-il sena.

Reazzjonijiet avversi u anormalitajiet tal-laboratorju b'severità ta' Grad 3 jew 4 li sehhew b'mod aktar frekwenti (b'żieda ta' mill-inqas 5% fl-inċidenza) fil-pazjenti pedjatriċi meta mqabbla mal-pazjenti adulti kienu newtopenija (28.1% vs. 3.4%), żieda fil-piż (21.9% vs. 6.9%), uġiġħ ta' ras (6.3% vs. 0.6%) u ksur fl-għadam (12.5% vs. 1.9%).

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà fl-adolessenti, madankollu, il-profil tas-sigurtà fl-adolessenti huwa simili għall-profil tas-sigurtà globali ta' Rozlytrek. Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad ≥ 3 irrappurtati fl-adolessenti kienu newtopenija u uġiġħ ta' ras.

Anzjani

Fost il-504 pazjenti li rċevew entrectinib matul il-provi kliniċi, 130 (25.8%) pazjent kellhom minn 65 sena 'l fuq u 34 (6.7%) kellhom minn 75 sena 'l fuq. Il-profil tas-sigurtà globali ta' entrectinib fil-pazjenti anzjani huwa simili għall-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti iżgħar minn 65 sena. Ir-reazzjonijiet avversi li sehhew b'mod aktar frekwenti fl-anzjani meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar minn 65 sena kienu sturdament (48.5% vs. 36.6%), żieda fil-kreatinina fid-dem (31.5% vs. 23.3%), u pressjoni baxxa (21.5% vs. 14.7%), atassja (23.8% vs. 12.8%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Pazjenti li jieħdu doża eċċessiva għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib u jingħataw terapija ta' sostenn. M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal entrectinib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01XE56

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Entrectinib huwa inibitur ta' tropomyosin receptor tyrosine kinases TRKA, TRKB u TRKC (ikkodifikati bil-ġeni NTRK1, NTRK2 u NTRK3 ta' neurotrophic tyrosine receptor kinase [NTRK], rispettivament), proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS (ROS1), u kinase tal-limfoma anaplastika (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*), b'valuri IC₅₀ ta' 0.1 sa 2 nM. Il-metabolit attiv maġġuri ta' entrectinib, M5, wera qawwa u attività *in vitro* simili kontra TRK, ROS1, u ALK.

Proteini ta' fużjoni li jinkludu unitajiet ta' TRK, ROS1 jew ALK kinase jmexxu potenzjal tumuroġeniku permezz ta' iperattivazzjoni ta' mogħdijiet ta' sinjalar 'l isfel li twassal għal proliferazzjoni mingħajr limiti taċ-ċelluli. Entrectinib wera inibizzjoni *in vitro* u *in vivo* ta' razez ta' ċelluli tal-kanċer li ġejjin minn tipi multipli ta' tumuri, li jinkludu tumuri taħt il-ġilda u intrakranjali, li jgħorru ġeni tal-fużjoni ta' *NTRK*, *ROS1*, u *ALK*.

Trattamenti minn qabel b'mediċini oħra li jinibixxu l-istess kinases jistgħu jgħolqu reżistenza għal entrectinib. Il-mutazzjonijiet ta' reżistenza fl-unità ta' TRK kinase li ġew identifikati wara t-twaqqif ta' entrectinib jinkludu *NTRK1* (G595R, G667C) u *NTRK3* (G623R, G623E u G623K). Il-mutazzjonijiet ta' reżistenza fl-unità ta' ROS1 kinase li ġew identifikati wara t-twaqqif ta' entrectinib jinkludu G2032R, F2004C u F2004I.

Il-kawzi molekulari ta' reżistenza primarja għal entrectinib mhumiex magħrufa. Għalhekk mhuwiex magħruf jekk il-preżenza ta' mexxej onkoġeniku fl-istess waqt flimkien ma' fużjoni tal-ġene *NTRK* taffettwax l-effikaċja ta' inibizzjoni ta' TRK.

Effikaċja klinika u sigurtà

Tumuri solidi pożittivi għal fużjoni tal-ġene *NTRK*

Effikaċja f'pazjenti adulti

L-effikaċja ta' Rozlytrek ġiet evalwata f'sottogrupp miġbur ta' pazjenti adulti b'tumuri solidi li ma jistgħux jitneħħew permezz ta' kirurġija jew metastatiċi b'fużjoni tal-ġene *NTRK* irregistrati f'wiehed mit-tliet provi kliniċi b'aktar minn ċentru wiehed, bi grupp wiehed u open-label (ALKA, STARTRK-1 u STARTRK-2). Sabiex jiġu inklużi fis-sottogrupp miġbur f'daqqa, il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom tumuri solidi pożittivi għal fużjoni tal-ġene *NTRK* ikkonfermati; marda li setgħet titkejjel skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1; mill-inqas 6 xhur ta' segwitu wara l-ewwel doża ta' Rozlytrek u l-ebda terapija minn qabel b'inibitur ta' TRK (pazjenti b'mutazzjonijiet mexxejja fl-istess waqt, fejn magħrufa, kienu esklużi). Pazjenti b'tumuri primarji fis-CNS ġew ivvalutati separatament bl-użu tal-Kriterji ta' Valutazzjoni tar-Rispons fin-Newro-Onkoloġija (RANO, *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*). Il-pazjenti rċevew 600 mg ta' Rozlytrek mill-halq darba kuljum sa tossiċità mhux aċċettabbli jew sal-progressjoni tal-marda.

Il-punti finali primarji tal-effikaċja kienu r-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*) u t-tul tar-rispons (DOR, *duration of response*) kif evalwati permezz ta' Rieżami Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR, *Blinded Independent Central Review*) skont RECIST v1.1.

L-effikaċja ġiet evalwata f'74 pazjent adult b'tumuri solidi b'fużjoni tal-ġene *NTRK* irregistrati f'dawn il-provi. Id-demografika fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda kienu: 47.3% irġiel, età medjana ta' 57 sena (medda minn 21 sena sa 83 sena), 35% u 14.9% kellhom aktar minn 65 sena u 75 sena,

rispettivament, 70% Kawkasi bojod, 17.6% Asjatiċi, 5.5% Ispaniċi jew Latini u 59.7% li qatt ma pejpu. L-istat ta' prestazzjoni tal-ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, Grupp tal-Onkologġja tal-Kooperattiva tal-Lvant) fil-linja bażi kien ta' 0 (40.5%), 1 (45.9%), jew 2 (13.5%). Il-parti l-kbira tal-pazjenti (97.3%) kellhom marda metastatika [il-parti l-kbira tas-siti komuni kienu l-pulmun (60.8%), il-glandoli limfatiċi (52.7%) u l-moħħ (25.7%)], 2.7% tal-pazjenti kellhom marda avvanzata lokalment. 86.5% tal-pazjenti kienu rċevew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, inklużi kirurgġja (82.4%), radjoterapija (63.5%), kimoterapija (81.1%) u 27% tal-pazjenti ma kinux irċevew terapija sistemiċi minn qabel għal marda metastatika. L-aktar kanċers komuni kienu sarkoma (21.6%), kanċer tal-pulmun (17.6%), tumuri fil-glandoli tal-bżieq (17.6%), kanċer tat-tirojde (9.5%), kanċer kolorettali (9.5%) u kanċer tas-sider (8.1%). Il-parti l-kbira tal-pazjenti (97.3%) kellhom fużjoni tal-ġene *NTRK* osservata permezz ta' sekwenzar tal-generazzjoni li jmiss (NGS, *next-generation sequencing*) u 2.7% kellhom fużjoni tal-ġene *NTRK* osservata permezz ta' testijiet oħra bbażati fuq l-aċidi nuklejċi. It-tul medjan globali ta' segwitu wara t-teħid tal-ewwel doża kien ta' 14.2 xhur.

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-pazjenti b'tumuri solidi pożittivi għal fużjoni tal-ġene *NTRK* huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 7.

Tabella 7: Effikaċja globali skont BICR f'adulti b'tumuri solidi pożittivi għal fużjoni tal-ġene *NTRK*

Punt finali tal-effikaċja	Rozlytrek N = 74
Punti finali primarji (<i>evalwati permezz ta' BICR; RECIST 1.1</i>)	
Rata ta' Rispons Ogġettiv	47/74
Numru ta' Risponsi	63.5% (51.5, 74.4)
ORR% (CI ta' 95%)	5 (6.8%)
Rispons Shiħ, n (%)	42 (56.8%)
Rispons Parzjali, n (%)	
Tul tar-Rispons*	
Numru (%) ta' pazjenti b'avvenimenti	21/47 (44.7%)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	12.9 (9.3, NE)
Rispons b'tul ta' 6 xhur % (CI ta' 95%)	71% (58, 85)
Rispons b'tul ta' 9 xhur % (CI ta' 95%)	65% (51, 80)
Rispons b'tul ta' 12-il xahar % (CI ta' 95%)	55% (39, 72)
NE = not estimable (ma jistax jiġi stmat).	
Intervalli ta' Kunfidenza (CI, <i>Confidence Intervals</i>) ikkalkulati bl-użu tal-metodu ta' Clopper-Pearson.	
*Medjan u perċentili bbażati fuq stimi Kaplan-Meier	

Ir-rata ta' rispons ogġettiv u t-tul tar-rispons skont it-tip ta' tumor fil-pazjenti adulti b'tumuri solidi pożittivi għal fużjoni tal-ġene *NTRK* hija pprezentata fit-Tabella 8 hawn taħt.

Tabella 8: Effikaċġa skont it-tip ta' tumor, fl-adulti b'tumuri solidi pożittivi għal fużjoni tal-gene *NTRK*

Tip ta' tumor	Pazjenti (N = 74)	ORR		DOR
		n (%)	CI ta' 95%	Medda (xhur)
Sarkoma	16	9 (56.3)	(29.9, 80.3)	2.8, 15.1
Kanċer mhux taċ-ċelluli żgħir tal-pulmun	13	9 (69.2)	(38.6, 90.9)	1.4*, 25.9*
Tal-glandoli tal-bżieq (MASC)	13	12 (92.3)	(64.0, 99.8)	2.8, 22.1*
Kanċer tas-sider (ta' tnixxija)	4	4 (100)	(39.8, 100)	5.5, 20.2*
Kanċer tas-sider (mhux ta' tnixxija)	2	NE, PR	NA	4.2
Kanċer tat-tirojde	7	3 (42.9)	(9.9, 81.6)	5.6, 10.9*
Kanċer kolorettali	7	2 (28.6)	(3.7, 71)	7.9*, 15.2
Kanċers newroendokrinali	4	2 (50.0)	(6.8, 93.2)	1.9*, 9.2*
Kanċer tal-frixa	3	2 (66.7)	(9.4, 99.2)	7.1, 12.9
Kanċer tal-ovarji	1	Mhux CR/PD	NA	26.0*
Karċinoma tal-endometriju	1	PR	NA	26.0*
Kolanġjokarċinoma	1	PR	NA	9.3
Kanċer gastrointestinali (iehor)	1	PR	NA	5.6*
Newroblastoma	1	NE	NA	NA

*Iċċensurati
 ORR: *Objective Response Rate* (Rata ta' Rispons Ogġettiv); DOR: *Duration of Response* (Tul tar-Rispons); MASC: *mammary analogue secretory carcinoma* (karċinoma ta' tnixxija analoga mammarja); NA (*not applicable*): mhux applikabbli minhabba numru żgħir jew nuqqas ta' rispons; CR: *complete response* (rispons shih); PR: *partial response* (rispons parzjali); PD: *progressive disease* (marda progressiva); NE: ma jistax jiġi stmat (*not estimable*).

Minhabba r-rarità ta' kanċers pożittivi għal fużjoni tal-gene *NTRK*, ġew studjati pazjenti b'tipi multipli ta' tumuri b'numru limitat ta' pazjenti b'ċerti tipi ta' tumuri, li jikkawża incertezza fl-istima tal-ORR għal kull tip ta' tumor. L-ORR fil-popolazzjoni totali jista' jkun li ma tirriflettix ir-rispons mistenni f'tip ta' tumor speċifiku.

L-ORR fi 30 pazjent li kellhom karatterizzazzjoni molekolari wiesgħa qabel it-trattament b'Rozlytrek kienet ta' 56.7% [37.4, 74.5]; minn dawn, l-ORR f'24 pazjent li kellhom alterazzjonijiet ġenomiċi oħrajn flimkien ma' fużjoni tal-gene *NTRK* kienet ta' 50% [29.1, 70.9] u l-ORR f'6 pazjenti mingħajr alterazzjonijiet ġenomiċi oħrajn kienet ta' 83.3% [35.9, 99.6].

Rispons intrakranjali

Valutazzjoni permezz ta' BICR wasslet għal sottogrupp ta' 16-il pazjent adult b'metastasi fis-CNS fil-linja bażi, li kien jinkludi 8 pazjenti b'leżjonijiet fis-CNS li setgħu jitkejlu. Ġie rrapportat rispons intrakranjali (IC, *intracranial*) evalwat permezz ta' BICR skont RECIST v1.1 f'5 minn dawn it-8 pazjenti (1 CR u 4 PR), għal ORR ta' 62.5% (CI ta' 95%: 24.5, 91.5) u DOR ta' NE (5.0, NE). Erbgħa minn dawn it-8 pazjenti kienu rċevew radjoterapija intrakranjali fil-moħħ fix-xahrejn ta' qabel ma nbeda t-trattament b'Rozlytrek.

Tumor primarju fis-CNS

Matul it-tliet provi, seba' pazjenti adulti b'tumuri primarji fis-CNS kienu ttrattati b'Rozlytrek b'minimu ta' 6 xhur ta' segwitu. Wieħed mis-seba' pazjenti adulti kellu rispons ogġettiv evalwat permezz ta' BICR skont RANO.

Effikaċja f'pazjenti pedjatriċi

L-effikaċja ta' Rozlytrek f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 12-il sena 'l fuq kienet ibbażata fuq estrapolazzjoni ta' *data* minn tliet provi kliniċi open-label u bi grupp wiehed f'pazjenti adulti b'tumuri solidi li jgħorru fużjoni tal-gene NTRK (ALKA, STARTRK-1 u STARTRK-2), u *data* dwar l-effikaċja u l-farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi rreġistrati fi STARTRK-NG. L-aħjar rispons globali kif evalwat permezz ta' BICR f' 5 pazjenti pedjatriċi, (il-pazjenti kollha kellhom età ta' inqas minn 12-il sena u kellhom aktar minn 6 xhur ta' segwitu; 3 pazjenti kellhom tumuri solidi u 2 pazjenti kellhom tumuri primarji fis-CNS) wera 2 risponsi sħaħ (glijoblastoma tal-epitelju u fibrosarkoma infantili) u 3 risponsi parzjali (glijoma ta' grad għoli, fibrosarkoma infantili u melanoma matostatika) Ir-risponsi f' 4 mill-5 pazjenti pedjatriċi kienu għadhom għaddejjin fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data* (ara sezzjoni 4.2).

NSCLC pożittiv għal ROS1

L-effikaċja ta' Rozlytrek giet evalwata f'sottogrupp ta' pazjenti miġbura f'daqqa b'NSCLC metastatiku pożittiv għal ROS1 li rċevew Rozlytrek 600 mg mill-halq darba kuljum u kienu rreġistrati f'wiehed mit-tliet provi kliniċi b'aktar minn ċentru wiehed, bi grupp wiehed u open-label (ALKA, STARTRK-1 u STARTRK-2). Sabiex jiġu inklużi fis-sottogrupp miġbur f'daqqa, il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom NSCLC pożittiv għal ROS1, rikorrenti jew metastatiku u kkonfermat istoloġikament, stat ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' ≤ 2 , marda li setgħet titkejjel skont RECIST v1.1, ≥ 6 xhur ta' segwitu, u l-ebda terapija minn qabel b'inibitur ta' ROS1. Il-pazjenti kollha ġew ivvalutati għal leżjonijiet fis-CNS fil-linja bażi.

Il-punti finali primarji tal-effikaċja kienu ORR u DOR, kif evalwati permezz ta' BICR skont RECIST v1.1. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu PFS, OS, u f'pazjenti li jkollhom metastasi fis-CNS fil-linja bażi - IC-ORR u IC-DOR, (evalwati wkoll permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST v1.1).

L-effikaċja giet evalwata f'161 pazjent b'NSCLC pożittiv għal ROS1. Id-demografika fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda kienu: 35.4% irġiel, età medjana ta' 54 sena (medda 20 sena sa 86 sena), 24.2% u 4.3% kellhom aktar minn 65 sena u 75 sena, rispettivament, 44.1% Kawkasi bojod, 45.3% Asjatiċi, 4.3% Suwed, 2.6% Ispaniċi jew Latini u 62.7% li qatt ma pejpu. L-istat ta' prestazzjoni tal-ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Grupp tal-Onkoloġija tal-Kooperattiva tal-Lvant) fil-linja bażi kien ta' 0 (41%), 1 (49.1%), jew 2 (9.9%). Il-parti l-kbira tal-pazjenti (98.1%) kellhom marda metastatika [bl-aktar siti komuni jkunu l-glandoli limfatiċi (69.6%), il-pulmun (50.3%) u l-moħħ (32.9%)], 1.9% tal-pazjenti kellhom marda avanzata lokalment u 37.3% tal-pazjenti ma kinux irċevew terapija sistemika minn qabel għal marda metastatika. Il-pożittività għal *ROS1* kienet iddeterminata permezz ta' NGS fi 83% tal-pazjenti, permezz ta' FISH f'9% tal-pazjenti, u permezz ta' RT-PCR fi 8% tal-pazjenti. It-tul medjan globali ta' segwitu mit-teħid tal-ewwel doża kien ta' 15.8 xhur.

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-pazjenti b'NSCLC pożittiv għal ROS1 huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 9.

Tabella 9: Effikaċġa globali skont BICR f'pazjenti b'NSCLC pożittiv għal ROS1

Punt finali tal-effikaċġa	Rozlytrek N = 161
<i>Punti finali primarji (evalwati permezz ta' BICR, RECIST 1.1)</i>	
Rata ta' Rispons Ogġettiv Numru ta' Rispons ORR% (CI ta' 95%) Rispons Sħiħ, n (%) Rispons Parzjali, n (%)	108/161 67.1% (59.25, 74.27) 14 (8.7%) 94 (58.4%)
Tul tar-Rispons Numru (%) ta' pazjenti b'avvenimenti Medda (xhur) Rispons b'tul ta' 6 xhur % (CI ta' 95%) Rispons b'tul ta' 9 xhur % (CI ta' 95%) Rispons b'tul ta' 12-il xahar % (CI ta' 95%)	48/108 (44.4%) 1.8**, 42.3** 83% (76, 90) 75% (67, 84) 63% (53, 73)
<i>Punti finali sekondarji (evalwati permezz ta' BICR, RECIST 1.1)</i>	
PFS Numru (%) ta' pazjenti b'avvenimenti PFS% ta' 6 xhur (CI ta' 95%) PFS% ta' 9 xhur (CI ta' 95%) PFS% ta' 12-il xahar (CI ta' 95%)	82/161 (50.9%) 77% (70, 84) 66% (58, 74) 55% (47, 64)
Sopravivenza Globali*	
Numru (%) ta' pazjenti b'avvenimenti OS% ta' 6 xhur (CI ta' 95%) OS% ta' 9 xhur (CI ta' 95%) OS% ta' 12-il xahar (CI ta' 95%)	38/161 (23.6%) 91% (87, 96) 86% (81, 92) 81% (74, 87)
NE = not estimable (ma jistax jiġi stmat). Intervalli ta' Kunfidenza (CI, <i>Confidence Intervals</i>) ikkalkulati bl-użu tal-metodu ta' Clopper-Pearson. *Rati mingħajr avveniment ibbażati fuq stimi Kaplan-Meier **Iċċensurati	

F'pazjenti b'NSCLC pożittiv għal ROS1 li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċġa b'≥12-il xahar ta' segwitu (N=94), l-ORR kienet ta' 73.4% (CI ta' 95%: 63.3, 82), id-DoR medjan kien ta' 16.5 xhur (CI ta' 95%: 14.6, 28.6) u l-PFS medjana kienet ta' 16.8 xhur (CI ta' 95%: 12, 21.4).

Rispons intrakranjali

Valutazzjoni permezz ta' BICR wasslet għal sottogrupp ta' 46 pazjent b'NSCLC pożittiv għal ROS1 b'metastasi fis-CNS fil-linja bażi li kien jinkludi 24 pazjent b'leżjonijiet fis-CNS li setgħu jitkejlu. Ġie rrapportat rispons intrakranjali evalwat permezz ta' BICR skont RECIST v1.1 f'19 minn dawn l-24 pazjent (3 CR u 16 PR) għal ORR ta' 79.2% (CI ta' 95%:57.8, 92.9). Il-perċentwali ta' pazjenti (CI ta' 95%) b'DOR ta' ≥6 xhur, ≥9 xhur u ≥12-il xahar kien ta' 76% (56, 97), 62% (38, 86), u 55% (29, 80), rispettivament (stimi Kaplan-Meier). Disgħa minn dawn l-24 pazjent kienu rċevew radjuterapija intrakranjali fil-moħħ fix-xahrejn ta' qabel ma bdew it-ttrattament b'Rozlytrek.

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Rozlytrek f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' tumuri solidi avvanzati lokalment jew metastatiċi pożittivi għal fużjoni tal-gene *NRTK* (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi għal entrectinib u l-metabolit attiv maġġuri tiegħu (M5), ġew ikkaratterizzati f'pazjenti b'tumuri solidi pożittivi għal fużjoni tal-gene *NRTK* u b'NSCLC pożittivi għal *ROS1* u f'individwi f'saħħithom. Il-farmakokinetika ta' entrectinib u ta' M5 hija lineari u mhijiex dipendenti mid-doża jew miż-żmien. Wara għoti ta' kuljum ta' Rozlytrek stat fiss jintlaħaq fi żmien ġimgha għal entrectinib u ġimagħtejn għal M5.

Abbażi ta' *data in vitro*, entrectinib huwa sottostrat dgħajjed ta' P-gp. Il-kontribut preċiż *in vivo* ta' P-gp mhux magħruf. M5 huwa sottostrat ta' P-gp. Entrectinib mhux magħruf ta' BCRP iżda M5 huwa sottostrat ta' BCRP. Entrectinib u M5 mhumiex sottostrati ta' OATP 1B1 jew OATP1B3.

Assorbiment

Wara għoti wieħed ta' 600 mg mill-ħalq ta' Rozlytrek lil pazjenti b'NSCLC pożittivi għal fużjoni tal-gene *NTRK* u pożittivi għal *ROS1* wara l-ikel, entrectinib ġie assorbit malajr u laħaq iż-żmien sal-konċentrazzjoni massima fil-plażma (T_{max}) wara madwar 4 sa 6 sigħat. Abbażi tal-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, stat fiss inkiseb fi żmien 5 ijiem għal entrectinib b'dożaġġ ta' 600 mg darba kuljum.

Ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-ikel fuq il-bijodisponibbiltà ta' entrectinib.

Distribuzzjoni

Entrectinib u l-metabolit attiv maġġuri tiegħu M5 jehlu ħafna mal-proteini tal-plażma tal-bniedem indipendentement mill-konċentrazzjonijiet tal-mediċina. Fil-plażma tal-bniedem, entrectinib u M5 kellhom irbit mal-proteini simili b' $> 99\%$ marbuta f'konċentrazzjoni klinikament rilevanti.

Wara doża waħda mill-ħalq ta' entrectinib, il-volum ġeometriku medju ta' distribuzzjoni (V_z/F) kien ta' 600 L, li jissuġġerixxi distribuzzjoni estensiva tal-mediċina. Entrectinib wera proporzjonijiet tal-konċentrazzjoni fil-moħħ meta mqabbla ma' dik fil-plażma fi stat fiss ta' 0.4 sa 2.2 fi speċijiet multipli ta' annimali (ġrieden, firien u klieb) f'esponimenti sistemici klinikament rilevanti.

Bijotrasformazzjoni

Entrectinib huwa metabolizzat b'mod predominanti minn CYP3A4 (~76%). Kontribuzzjonijiet żgħar minn diversi CYPs u UGT1A4 oħra kienu stmati għal total ta' $< 25\%$. Il-metabolit attiv M5 (ifformat minn CYP3A4) u l-konjugat dirett ta' N-glucuronide, M11, (ifformat minn UGT1A4) huma ż-żewġ metaboliti maġġuri fiċ-ċirkulazzjoni identifikati.

Eliminazzjoni

L-akkumulazzjoni medja stmata fi stat fiss skont il-mudell tal-PK tal-popolazzjoni wara għoti ta' 600 mg darba kuljum ta' entrectinib kienet ta' 1.89 (± 0.381) u 2.01 (± 0.437) għal M5. Wara għoti ta' doża waħda ta' entrectinib ittikkettat b'[14C], 83% tar-radjuattività ġiet imneħħija fl-ippurgar (36% tad-doża bħala entrectinib mhux mibdul u 22% bħala M5) bi tneħħija minima fl-awrina (3%).

Entrectinib u M5 jammontaw għal madwar 73% tar-radjuattività fiċ-ċirkulazzjoni sistemika f' C_{max} , u madwar nofs l-AUC_{INF} tar-radjuattività totali.

It-tnehhija evidenti stmata tal-analizi tal-PK tal-popolazzjoni CL/F kienet ta' 19.6 L/siegħa u 52.4 L/siegħa għal entrectinib u M5, rispettivament. Il-half-lives tal-eliminazzjoni ta' entrectinib u M5 kienu stmata bħala 20 siegħa u 40 siegħa, rispettivament.

Linearità/Nuqqas ta' linearità

Entrectinib għandu farmakokinetika lineari fil-medda tad-doża ta' 100 mg sa 600 mg.

Farmakokinetika f' popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Data miksuba mill-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li f' pazjenti pedjatriċi minn età ta' 12-il sena 'l fuq, doża ta' 400 mg ta' Rozlytrek darba kuljum għall-medda ta' BSA ta' 1.11 m² sa 1.50 m², u doża ta' 600 mg ta' Rozlytrek darba kuljum għall-medda ta' BSA ta' ≥ 1.51 m² jirriżultaw f'esponiment sistemiku simili għal dak miksub fl-adulti ttrattati b'600 mg ta' Rozlytrek, darba kuljum.

Anzjani

Ma giet innotata l-ebda differenza fl-esponiment għal entrectinib f' pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena u f' adulti iżgħar abbażi tal-analizi tal-farmakokinetika.

Indeboliment tal-kliewi

Ammonti żgħar hafna ta' entrectinib u tal-metabolit attiv M5 jiġu eliminati mhux mibdula fl-awrina (~3% tad-doża) u dan jindika li t-tnehhija mill-kliewi għandha rwol żgħir fl-eliminazzjoni ta' entrectinib. Abbażi tal-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-farmakokinetika ta' entrectinib mhix affettwata b' mod sinifikanti f' indeboliment tal-kliewi. L-impatt ta' indeboliment sever tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' entrectinib mhux magħruf.

Indeboliment tal-fwied

Peress li l-eliminazzjoni ta' entrectinib issir b' mod predominanti permezz ta' metabolizmu fil-fwied, indeboliment tal-fwied jista' jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' entrectinib u/jew tal-metabolit attiv magħgħuri tiegħu M5. *Data* klinika limitata hija disponibbli f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied.

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' entrectinib abbażi ta' indeboliment hafif tal-fwied. L-impatt ta' indeboliment moderat sa sever tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' entrectinib mhux magħruf.

Effetti tal-età, tal-piż tal-ġisem, tar-razza u tas-sess tal-persuna

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' entrectinib abbażi tal-età (4 snin sa 86 sena), is-sess, ir-razza (Asjatika, Sewda u Bajda) u l-piż tal-ġisem (32 kg sa 130 kg).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinoġenicità

Ma twettaq l-ebda studju dwar il-karċinoġenicità biex jiġi stabbilit ir-riskju ta' kanċer ta' entrectinib.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Entrectinib ma kienx mutaġeniku *in vitro* fl-assaġġ tal-mutazzjoni invertita batterika (Ames), iżda wera potenzjal ta' segregazzjoni anormali tal-kromozomi (anewġenicità) f' limfoċiti tad-demem periferali tal-bniedem ikkolturati. Entrectinib ma kienx klastoġeniku jew anewġeniku fl-assaġġ tal-mikronukleu *in vivo* fil-firien u ma induciex ħsara fid-DNA f' assaġġ *comet* fil-firien.

Indeboliment tal-fertilità

Ma sarx studju ddedikat dwar il-fertilità fl-annimali biex jiġi evalwat l-effett ta' entrectinib. Ma ġie osservat l-ebda effett avvers ta' entrectinib fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel u n-nisa fi studji dwar it-tossikoloġija b'dożi ripetuti fil-firien u l-klieb f'madwar 2.4 u 0.6 darbiet, rispettivament, l-esponiment tal-bniedem skont l-AUC fid-doża rakkomandata għall-bnedmin.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu fil-firien, ġew osservati tossiċità materna (tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem u l-konsum tal-ikel) u malformazzjonijiet tal-fetu (inklużi difetti tal-għeluq tal-ġisem u malformazzjonijiet tal-vertebra u l-kustilji), f'doża ta' 200 mg/kg/jum ta' entrectinib li tirrappreżenta madwar darbtejn l-esponiment tal-bniedem skont l-AUC fid-doża rakkomandata. Piż tal-ġisem tal-fetu mnaqqas (doża baxxa, medja u għolja) u tnaqqis fl-ossifikazzjoni skeletrika (doża medja u għolja) li jiddependu mir-rispons għad-doża kienu osservati f'esponimenti ekwivalenti għal < 2 darbiet l-esponiment tal-bniedem skont l-AUC fid-doża rakkomandata.

Studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti

Ġew osservati effetti tossiċi relatati ma' entrectinib fi studji b'dożi ripetuti f'firien u klieb adulti, u f'firien frieħ fis-CNS (konvulzjonijiet, mixja mhux normali, roġħda) f' ≥ 0.2 darbiet l-esponimenti tal-bniedem skont is- C_{max} fid-doża rakkomandata, fil-ġilda (qxur/feriti) u tnaqqis fil-parametri tal-RBC f' ≥ 0.1 darbiet l-esponiment tal-bniedem skont l-AUC fid-doża rakkomandata. Fil-firien u l-klieb adulti, ġew osservati effetti fuq il-fwied (żieda fl-ALT u nekrosi epatoċellulari) f' ≥ 0.6 darbiet l-esponiment tal-bniedem skont l-AUC fid-doża rakkomandata. Fil-klieb, ġew osservati wkoll dijarea f' ≥ 0.1 darbiet l-esponiment tal-bniedem skont l-AUC fid-doża rakkomandata u titwil fl-intervall tal-QT/QTc f' ≥ 0.1 darbiet l-esponiment tal-bniedem skont is- C_{max} fid-doża rakkomandata.

Studju dwar it-tossikoloġija f'firien frieħ

Fi studju ta' 13-il ġimgħa dwar it-tossikoloġija f'firien frieħ, l-annimali nġhataw doża kuljum minn jum 7 wara t-twelid sa jum 97 (ekwivalenza approssimattiva għal minn tarbija tat-twelid sa stat ta' adult fil-bnedmin). Minbarra effetti fuq is-CNS, ptosi u effetti fuq il-ġilda, ġew osservati tnaqqis fil-parametri tal-RBC u effetti fuq it-ktabbir u l-iżvilupp fil-fażijiet ta' dożaġġ u rkupru li jinkludu tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem u ttardjar fil-maturazzjoni sesswali (f' ≥ 4 mg/kg/jum, madwar 0.1 darbiet l-esponiment tal-bniedem skont l-AUC fid-doża rakkomandata). Ġew osservati nuqqasijiet fil-valutazzjonijiet newrokompartmentali li jinkludu sensiela ta' osservazzjonijiet tal-funzjoni (tnaqqis fil-ftuħ tas-sieq ta' nżul, tnaqqis fis-saħħa fil-qabda tas-saqajn ta' quddiem u ta' wara li deher li johroġ aktar tard matul il-hajja) u tat-tagħlim u l-memorja (fi ≥ 8 mg/kg/jum, madwar 0.2 darbiet l-esponiment tal-bniedem skont l-AUC fid-doża rakkomandata), u tnaqqis fit-tul tal-wirk (f' ≥ 16 mg/kg/jum, madwar 0.3 darbiet l-esponiment tal-bniedem skont l-AUC fid-doża rakkomandata).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Tartaric acid
Lactose
Hypromellose
Crospovidone
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide isfar (E172 – kapsula iebsa ta' 100 mg)
Sunset yellow FCF (E110 – kapsula iebsa ta' 200 mg)

Linka tal-istampar

Shellac
Propylene glycol
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Rozlytrek 100 mg kapsuli ibsin

Fliexken tal-HDPE li fihom 30 kapsula iebsa b'tapp li ma jinfetaħx mit-tfal u b'evidenza jekk jinfetaħ u desikkant tas-silica gel integrat fl-għatu.

Rozlytrek 200 mg kapsuli ibsin

Fliexken tal-HDPE li fihom 90 kapsula iebsa b'tapp li ma jinfetaħx mit-tfal u b'evidenza jekk jinfetaħ u desikkant tas-silica gel integrat fl-għatu.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta' Lulju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

A MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

B KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi kkaratterizzata aktar l-effikaċja ta' entrectinib f'pazjenti b'marda fis-CNS fil-linja bażi, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' prova randomised u kkontrollata kontra crizotinib f'pazjenti b'NSCLC pożittiv għal <i>ROS1</i> li qatt ma jkunu ħadu trattament qabel. Il-punt finali primarju ser ikun il-PFS fis-sottogrupp ta' pazjenti b'metastasi fis-CNS fil-linja bażi. Ir-rapport tal-istudju kliniku għandu jiġi sottomess sa:	31 ta' Diċembru 2027

E OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14a(4) tar-Regolament (KE) No 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiz-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi kkonfermata aktar l-effikaċja indipendenti mill-istologija ta' entrectinib fl-adulti u fil-pazjenti pedjatriċi, l-MAH għandu jissottometti analiżi miġbura għal daqs tal-kampjun miżjud ta' pazjenti pożittivi għall-fużjoni ta' <i>NTRK</i> mill-istudji STARTRK-2, STARTRK-NG li għaddejjin bħalissa u kwalunkwe prova klinika addizzjonali mwettqa skont protokoll miftiehem. L-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' analiżi <i>interim</i> dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-pazjenti adulti u pedjatriċi, inklużi l-adolesxenti, li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja ta' <i>NTRK</i> li huma disponibbli skont il-pjan integrat ta' analiżi statistika.	31 ta' Marzu 2027
Sabiex jiġi investigat aktar l-impatt tal-preżenza/assenza ta' alterazzjoni molekulari oħra fuq l-effikaċja ta' entrectinib, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati minn profili ġenomiċi tat-tumur skont il-plażma u/jew it-tessuti meta jkun possibbli fil-linja bażi u wara progressjoni flimkien ma' assoċjazzjoni tar-riżultati kliniċi skont l-istologija tat-tumur għall-pazjenti mill-analiżi miġbura aġġornata.	31 ta' Marzu 2027

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rozlytrek 100 mg kapsuli ibsin
entrectinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' entrectinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1460/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rozlytrek 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rozlytrek 100 mg kapsuli ibsin
entrectinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' entrectinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

30 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rozlytrek 200 mg kapsuli ibsin
entrectinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg ta' entrectinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose u sustanza koloranti azo sunset yellow FCF (E110). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

90 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1460/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rozlytrek 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rozlytrek 200 mg kapsuli ibsin
entrectinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg ta' entrectinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose u sustanza koloranti azo sunset yellow FCF (E110). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

90 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Rozlytrek 100 mg kapsuli ibsin

Rozlytrek 200 mg kapsuli ibsin

entrectinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F' dan il-fuljett

1. X' inhu Rozlytrek u għalxiex jintuża
2. X' għandek tkun taf qabel ma tiehu Rozlytrek
3. Kif għandek tiehu Rozlytrek
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rozlytrek
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X' inhu Rozlytrek u għalxiex jintuża

X' inhu Rozlytrek

Rozlytrek huwa mediċina għall-kanċer li fiha s-sustanza attiva entrectinib.

Għalxiex jintuża Rozlytrek

Rozlytrek jintuża għat-trattament ta':

- adulti u tfal minn età ta' 12-il sena 'l fuq b'tumur solidu (kanċer) f' diversi partijiet tal-ġisem li huwa kkawżat minn bidla fil-ġene neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*), jew
- adulti b'tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ 'kanċer mhux taċ-ċelluli żgħar tal-pulmun' (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) li huwa kkawżat minn bidla fil-ġene *ROS1*.

Kanċer b'tumur solidu pożittiv għal fużjoni tal-ġene *NTRK*

Dan jintuża meta:

- test ikun wera li ċ-ċelluli tal-kanċer tiegħek għandhom bidla fil-ġeni msejjaħ '*NTRK*' u jkun infirex fl-organu affettwat jew lejn organi oħra ta' ġismek jew jekk kirurġija biex jitneħħa l-kanċer x'aktarx li twassal għal komplikazzjonijiet severi (ara 'Kif jaħdem Rozlytrek' hawn taħt), u
- inti ma rċevejtx trattament b'mediċini msejjaħ inibituri ta' *NTRK*
- u trattamenti oħra ma ħadmux jew mhuwiex adatti għalik.

Kanċer mhux taċ-ċelluli żgħar tal-pulmun (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) pożittiv għal *ROS1*

Dan jintuża jekk il-kanċer tal-pulmun tiegħek:

- ikun 'pożittiv għal *ROS1*' – dan ifisser li ċ-ċelluli tal-kanċer tiegħek għandhom bidla fil-gene msejjaħ '*ROS1*' (ara 'Kif jaħdem Rozlytrek' hawn taħt),
- ikun infirex lejn partijiet oħra ta' ġismek (metastatiku), u
- inti ma rċevjtx trattament b'mediċini msejjaħ inibituri ta' *ROS1*.

Kif jaħdem Rozlytrek

Rozlytrek jaħdem billi jimblokka l-azzjoni ta' enzimi anormali kkawżata minn bidla fil-geni *NTRK* jew *ROS1* li jiffurmawhom. L-enzimi difettużi jheggu liċ-ċelluli tal-kanċer biex jikbru.

Rozlytrek jista' jnaqqas jew iwaqqaf it-tkabbir tal-kanċer. Jista' jgħin ukoll biex iċekken il-kanċer tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Rozlytrek

Tihux Rozlytrek

- jekk inti allergiku għal entrectinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tieħu Rozlytrek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Rozlytrek jekk:

- dan l-aħħar kellek telf tal-memorja, konfużjoni, allucinazzjonijiet, jew bidliet fl-istat mentali
- għandek passat ta' ksur fl-għadam, jew kondizzjonijiet li jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li jkollok ksur fl-għadam, imsejjaħ 'osteoporozzi' jew 'osteopenija'
- qed tieħu medikazzjoni biex tbaxxi l-livelli ta' aċidu uriku fid-demm tiegħek
- għandek insuffiċjenza tal-qalb (qalbek ma tistax tippompja demm biżżejjed biex tippovdi ossiġnu lill-ġisem) – is-sinjali jistgħu jinkludu sogħla, qtugħ ta' nifs, u nefha f'riġlejk jew f'dirgħajk.
- għandek jew kellek disturbu fil-qalb jew problema tal-konduzzjoni tal-qalb imsejjaħ 'titwil tal-intervall tal-QTc' – dan huwa osservat fuq 'elettrokardjogramma' (ECG, *electro-cardiogram*), jew livelli baxxi ta' elettroliti (potassium, magnesium, calcium jew phosphorus) fid-demm tiegħek.
- għandek problema ereditarja msejjaħ 'intolleranza għall-galactose', 'nuqqas kongenitali ta' lactase' jew 'malassorbiment tal-glucose-galactose'.

Mediċini oħra u Rozlytrek

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan minhabba li Rozlytrek jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Rozlytrek.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- mediċini għal infezzjonijiet fungali (kontra l-fungi) – bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole
- mediċini biex jitrattaw is-Sindrome Akkwizit ta' Defiċjenza fl-Immunità (AIDS, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*)/l-infezzjoni bil-Virus tal-Immunodeficijenza Umana (HIV, *Human Immunodeficiency Virus*) – bħal ritonavir jew saquinavir
- mediċina mill-ħxejjex għad-depressjoni – St. John's Wort

- mediċini biex iwaqqfu puplesiji jew aċċessjonijiet (antiepilettici) – bħal phenytoin, carbamazepine, jew phenobarbital
- mediċini għat-tuberkulozi – bħal rifampicin, rifabutin
- mediċini biex jitrattaw kancers solidi u kancer tad-demm – topotecan, lapatinib, mitoxantrone, apalutamide, methotrexate
- mediċina għall-infjammazzjoni tal-ġogi jew għal mard awtoimmuni fil-ġogi (artrite reumatika) – methotrexate
- mediċina għall-uġiġħ ta' ras bħall-emigranja – ergotamine
- mediċina għat-taffija ta' wġiġħ sever – fentanyl
- mediċina għal mard mentali (psikozi) jew movimenti u hsejjes involontarji, imsejġha wkoll Sindrome ta' Tourette – pimozide
- mediċina għal rata ta' taħbit tal-qalb irregolari – quinidine
- mediċini biex jipprevjenu l-formazzjoni ta' emboli tad-demm – warfarin, dabigatran etexilate
- mediċini għar-rifluss gastriku (hruq ta' stonku) – cisapride, omeprazole
- mediċini biex inaqqsu l-kolesterol fid-demm – atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin
- mediċini biex irażżnu lis-sistema immuni tal-ġisem tiegħek, jew biex ma jhallux lill-ġisem jirrifjuta organu ttrapjantat – sirolimus, tacrolimus, cyclosporin
- mediċini għad-depressjoni – paroxetine, fluvoxamine
- mediċini biex inaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demm – repaglinide, tolbutamide
- mediċini għall-pressjoni għolja – bosentan, felodipine, nifedipine, verapamil.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieġu Rozlytrek.

Rozlytrek ma' ikel u xorb

Tixrobx meraq tal-grejpfrut u tikolx grejpfrut jew laring murr matul it-trattament tiegħek b'Rozlytrek. Dan jista' jżid l-ammont tal-mediċina fid-demm tiegħek għal livell li jkun ta' ħsara.

Tqala, treddiġ u fertilità

Nisa u kontraċezzjoni

M'għandekx toħroġ tqila waqt li tkun qed tieġu din il-mediċina minħabba li tista' tagħmel ħsara lit-tarbija. Jekk tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva ħafna matul it-trattament u għal mill-inqas 5 ġimgħat wara li twaqqaf it-trattament.

Mhuwiex magħruf jekk Rozlytrek jistax inaqqas l-effett ta' mediċini kontraċettivi (pilloli jew kontraċettivi ormonali impjantati). Għandek tuża metodu affidabbli iehor ta' kontraċezzjoni bħal metodu ta' barriera (eż. kondom) sabiex ma toħroġx tqila waqt li tkun qed tieġu Rozlytrek u għal 5 ġimgħat wara li twaqqaf it-trattament.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-metodi ta' kontraċezzjoni xierqa għalik u għas-sieheb tiegħek.

Irgiel u kontraċezzjoni

Is-sieħba tiegħek m'għandhiex toħroġ tqila waqt li inti tkun qed tieġu din il-mediċina minħabba li tista' tagħmel ħsara lit-tarbija. Jekk is-sieħba tiegħek tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva ħafna matul it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara li twaqqaf it-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-metodi ta' kontraċezzjoni xierqa għalik u għas-sieheb tiegħek.

Tqala

- Tiħux Rozlytrek jekk inti tqila. Dan minħabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieġu l-mediċina jew matul il-5 ġimgħat wara li tkun ħadt l-aħħar doża tiegħek, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Treddiġh

Treddax waqt li tkun qed tieġu din il-mediċina. Dan minhabba li mhuwiex magħruf jekk Rozlytrek jistax jgħaddi fil-halib tas-sider u għalhekk jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rozlytrek jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Rozlytrek jista' jwassal biex:

- ikollok vista m'ajpra
- thossok sturdut
- ihossok hażin (tintilef minn sensik)
- thossok għajjen
- ikollok bidliet fl-istat mentali tiegħek, thossok konfuż jew tara affarijiet li mhumiex hemm (allucinazzjonijiet).

Jekk jiġri dan, m'għandekx issuq, tuża rota, jew thaddem magni tqal qabel ma jgħaddu s-sintomi tiegħek. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar jekk tistax issuq jew thaddem magni.

Rozlytrek fih:

- **lactose** (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieġu din il-mediċina.
- **sunset yellow FCF (E110) f'200 mg kapsuli ibsin biss**. Dan huwa sustanza koloranti, li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif għandek tieġu Rozlytrek

Dejjem għandek tieġu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieġu

Adulti

- Id-doża rakkomandata hija ta' 3 kapsuli ta' 200 mg darba kuljum (ammont totali ta' 600 mg).
- Jekk ma thossokx tajjeb, kultant it-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża, iwaqqaf it-trattament għal żmien qasir jew iwaqqaf it-trattament għalkollox.

Tfal

- Rozlytrek jista' jintuża fi tfal minn età ta' 12-il sena 'l fuq.
- It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża korretta li għandek tuża – dan se jiddependi mit-tul u l-piż tat-tifel/tifla.

Kif għandek tieġdu

Hu Rozlytrek mill-halq – mal-ikel jew fuq stonku vojta. Ibla' kull kapsula shiha. Tiftahx u thollx il-kapsuli minhabba li l-kontenut tal-kapsula huwa morr hafna.

Jekk tirremetti wara li tieġu Rozlytrek

Jekk tirremetti immedjament wara li tieġu doża ta' Rozlytrek, hu doża oħra.

Jekk tiehu Rozlytrek aktar milli suppost

Jekk tiehu Rozlytrek aktar milli suppost, kellem tabib jew mur l-isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett mieghek.

Jekk tinsa tiehu Rozlytrek

- Jekk id-doża li jkun imissek tkun aktar minn 12-il siegħa wara, hu d-doża maqbuża malli tiftakar.
- Jekk ikun għad baqa' inqas minn 12-il siegħa għad-doża li jkun imissek, tihux id-doża maqbuża. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek fil-hin tas-soltu.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal doża maqbuża.

Jekk tieqaf tiehu Rozlytrek

Tiqafx tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tieghek. Huwa importanti li tiehu Rozlytrek kuljum sakemm jordnahulek it-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsehħu b'din il-medicina.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin wara li tkun hadt Rozlytrek. It-tabib tieghek jista' jnaqqaslek id-doża, iwaqqaflek it-trattament għal żmien qasir jew iwaqqaflek it-trattament tieghek għalkollox:

- jekk ikollok sogħla, qtugh ta' nifs, u nefha f'riglejk jew f'dirgħajk (żamma ta' fluwidu). Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-qalb
- thossok konfuż, ikollok bidliet fil-burdata, problemi bil-memorja jew allucinazzjonijiet (tara affarijiet li mhumiex hemm)
- thossok sturdut jew diżorjentat, jew thoss qalbek thabbat b'mod irregolari jew mgħagġel, peress li dan jista' jkun sinjal ta' ritmu tal-qalb mhux normali
- ugiġh fil-gogi, ugiġh fl-għadam, deformitajiet jew bidliet fil-hila tieghek biex tiċċaqlaq
- jekk ikollok problemi fil-kliewi jew artrite, peress li dan jista' jkun ir-rizultat ta' livelli għolja ta' aċidu uriku fid-demem tieghek

Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji t'hawn fuq.

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10:

- thossok ghajjien
- stitikezza
- bidliet fit-togħma
- ma thossokx sod jew thossok tistordi
- nefha
- dijarea

- thossok imdardar
- sens mhux normali tal-mess li jinħass bħal sensazzjoni ta' ħakk, tneħnim jew ħruq
- nuqqas ta' ammont adegwat ta' ċelluli ħomor tad-demħ (anemija)
- qtugħ ta' nifs
- zieda fil-piż
- zieda fil-livell ta' kreatinina fid-demħ (sustanza li normalment tiġi eliminata mill-kliwi fl-awrina)
- uġiġ li jinkludi wġiġ ta' dahar, uġiġ fl-ġhonq, uġiġ muskoluskeletriku, uġiġ fid-dirġajn jew fir-riġlejn
- rimettar
- sogħla
- deni
- uġiġ fil-muskoli
- uġiġ fil-ġogi
- uġiġ ta' ras
- pressjoni baxxa
- zieda fil-livelli ta' ċerti enzimi tal-fwied fid-demħ (AST/ALT)
- sensazzjoni spjaċevoli mhux normali f'dirġajk jew f'riġlejk
- telf tal-koordinazzjoni tal-muskoli, ma tkunx sod meta timxi
- disturb fix-xejriet normali tal-irqad
- infezzjoni fil-pulmun
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- dġħufija fil-muskoli
- tnaqqis fl-aptit
- vista mċajpra
- raxx
- tnaqqis fin-numru ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demħ imsejħa newtrofili
- uġiġ fl-istonku
- ma jirnexxilekx tbattal il-bużzieqa tal-awrina ġħalkollox
- diffikultà biex tibra'.

Komuni: jistġħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10:

- disturbi fil-burdata
- deidratazzjoni
- fluwidu fil-pulmuni tieġhek
- ħass ħażin
- zieda fis-sensittività tal-ġilda ġħad-dawl tax-xemx

Mħux komuni: jistġħu jaffettwaw inqas minn persuna 1 minn kull 100:

- bidliet f'ċerti kimiċi fid-demħ tieġhek ikkawżati minn tkissir rapidu taċ-ċelluli tat-tumur, li jistġħu jikkawżaw ħsara lill-organi, li jinkludu l-kliwi, il-qalb, u l-fwied.

Ġħid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieġhek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji t'hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kelleħ lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieġhek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tġħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-siġurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Rozlytrek

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rozlytrek

Is-sustanza attiva hi entrectinib.

Rozlytrek 100 mg: kull kapsula fiha 100 mg ta' entrectinib.

Rozlytrek 200 mg: kull kapsula fiha 200 mg ta' entrectinib.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra:

- *Kontenut tal-kapsula:* tartaric acid, lactose (ara sezzjoni 2 'Rozlytrek fih il-lactose'), hypromellose, crospovidone, microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.
- *Qoxra tal-kapsula:* hypromellose, titanium dioxide (E171), iron oxide isfar (E172; għal Rozlytrek kapsula ta' 100 mg), sunset yellow FCF (E110; għal Rozlytrek kapsula ta' 200 mg). Ara sezzjoni 2 'Rozlytrek fih sunset yellow FCF (E110)'.
- *Linka tal-istampar:* shellac, propylene glycol, indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Rozlytrek u l-kontenut tal-pakkett

Rozlytrek 100 mg kapsuli ibsin huma ta' lewn isfar opak b'ENT 100 stampata bil-blu fuq il-parti ta' taħt.

Rozlytrek 200 mg kapsuli ibsin huma ta' lewn orangjo opak b'ENT 200 stampata bil-blu fuq il-parti ta' taħt.

Il-kapsuli huma pprovduti fi fliexken li fihom:

- 30 kapsula iebsa ta' Rozlytrek 100 mg, or
- 90 kapsula iebsa ta' Rozlytrek 200 mg

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Italia

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

Κύπρος

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.