

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rozlytrek 100 mg capsule  
Rozlytrek 200 mg capsule

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Rozlytrek 100 mg capsule

Fiecare capsulă conține entrectinib 100 mg.

#### *Excipienți cu efect cunoscut*

Fiecare capsulă conține 65 mg lactoză.

### Rozlytrek 200 mg capsule

Fiecare capsulă conține entrectinib 200 mg.

#### *Excipienți cu efect cunoscut*

Fiecare capsulă conține lactoză 130 mg și colorant azoic galben amurg FCF (E 110) 0,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

### Rozlytrek 100 mg capsule

Capsulă de mărime 2 (18 mm lungime), cu corp și capac opac de culoare galbenă, cu corpul inscripționat cu textul ENT 100 cu albastru.

### Rozlytrek 200 mg capsule

Capsulă de mărime 0 (21,7 mm lungime), cu corp și capac opac de culoare portocalie, cu corpul inscripționat cu textul ENT 200 cu albastru.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rozlytrek administrat în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu tumori solide care exprimă o fuziune de gene de tipul receptorului neutrofic de tirozin kinază (*NTRK*),

- care au o boală avansată local, metastazată sau în cazul căreia este probabil ca rezecția chirurgicală să ducă la morbiditate severă, și
- care nu au primit anterior un inhibitor NTRK

- care nu au opțiuni de tratament satisfăcătoare (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Rozlytrek administrat în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, *ROS1-pozitiv*, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori ROS1.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Rozlytrek trebuie inițiat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

### Selecția pacienților

#### *Tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul NTRK*

Este necesar un test validat pentru selecția pacienților cu tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul *NTRK*. Statusul pozitiv pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK* trebuie stabilit înainte de inițierea tratamentului cu Rozlytrek (vezi pct. 5.1).

#### *Neoplasm bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici ROS1-pozitiv*

Este necesar un test validat pentru selecția pacienților cu NSCLC, *ROS1-pozitiv*. Statusul de *ROS1-pozitiv* trebuie stabilit înainte de inițierea tratamentului cu Rozlytrek (vezi pct. 5.1).

### Doze

#### *Adulți*

Doza recomandată pentru adulți este de 600 mg entrectinib, administrată o dată pe zi.

#### *Copii și adolescenți*

Doza recomandată pentru adolescenții și copiii având vârsta de 12 ani sau mai mare este de 300 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală (SC) entrectinib, administrată o dată pe zi (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1: Dozele recomandate pentru copii și adolescenți**

Suprafața corporală (SC)	O doză o dată pe zi
1,11 m <sup>2</sup> la 1,50 m <sup>2</sup>	400 mg
≥ 1,51 m <sup>2</sup>	600 mg

#### *Durata tratamentului*

Se recomandă tratarea pacienților cu Rozlytrek până la progresia bolii sau până la atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

#### *Doze omise sau întârziate*

Dacă o doză planificată de Rozlytrek este omisă, pacienții pot compensa doza, cu excepția situației în care următoarea doză trebuie luată în termen de 12 ore. Dacă pacientul prezintă vărsături imediat după administrarea unei doze de Rozlytrek, pacienții pot repeta doza.

### Modificările dozei

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita o întrerupere temporară, o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului cu Rozlytrek, în cazul unor reacții adverse specificate (vezi Tabelul 4) sau în funcție de evaluarea siguranței sau tolerabilității pacientului efectuată de către medicul prescriptor.

### Adulți

La adulți, doza de Rozlytrek poate fi redusă de până la 2 ori, în funcție de tolerabilitate (vezi Tabelul 2). Tratamentul cu Rozlytrek trebuie întrerupt definitiv dacă pacienții nu pot tolera o doză de 200 mg o dată pe zi.

**Tabelul 2: Schema de reducere a dozelor la pacienții adulți**

Programul de reducere a dozelor	Nivelul dozei
Doza recomandată	600 mg o dată pe zi
Prima reducere a dozei	400 mg o dată pe zi
A doua reducere a dozei	200 mg o dată pe zi

### Copii și adolescenți

La pacienți copii și adolescenți, cu vârsta de 12 ani sau mai mare, doza de Rozlytrek poate fi redusă de până la 2 ori, în funcție de tolerabilitate (vezi Tabelul 3).

În cazul unor pacienți, este necesar un program intermitent de dozare pentru a ajunge la doza totală săptămânală pediatrică redusă, recomandată. Tratamentul cu Rozlytrek trebuie întrerupt definitiv dacă pacienții nu pot tolera cea mai mică doză redusă.

**Tabelul 3: Programul de reducere a dozelor la pacienții copii și adolescenți**

Acțiune	SC de 1,11 m <sup>2</sup> la 1,50 m <sup>2</sup> (o dată/zi)	SC ≥ 1,51 m <sup>2</sup> (o dată/zi)
Doza recomandată	400 mg	600 mg
Prima reducere a dozei	300 mg	400 mg
A doua reducere a dozei	200 mg, timp de 5 zile în fiecare săptămână*	200 mg

\*5 zile în fiecare săptămână: Luni, Miercuri, Vineri, Sâmbătă și Duminică

Modificările recomandate ale dozelor pentru Rozlytrek, în cazul unor reacții adverse specificate la pacienții adulți, copii și adolescenți sunt prezentate în Tabelul 4 (vezi pct. 4.4 și 4.8)

**Tabelul 4 : Modificările recomandate ale dozelor de Rozlytrek în cazul unor reacții adverse la pacienții adulți, copii și adolescenți**

Reacția adversă	Severitate*	Modificarea dozei
<b>Insuficiență cardiacă congestivă</b>	Simptomatică, cu activitate sau efort fizic de nivel mediu până la moderat, inclusiv în cazul în care este indicată intervenția (Gradul 2 sau 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amânați Rozlytrek până la ameliorarea la gradul <math>\leq 1</math></li> <li>• Reluați tratamentul cu o doză redusă</li> </ul>
	Severă, cu simptome în repaus, activitate minimă sau efort fizic minim sau în cazul în care este indicată intervenția (Gradul 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amânați Rozlytrek până la ameliorarea la gradul <math>\leq 1</math></li> <li>• Reluați tratamentul cu o doză redusă sau întrerupeți-l, după cum este clinic corespunzător.</li> </ul>
<b>Tulburări cognitive</b>	Modificări intolerabile, dar moderate, care interferează cu activitățile de rutină (Intolerabile de Gradul 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amânați Rozlytrek până la ameliorarea la gradul <math>\leq 1</math> sau la nivelul de referință</li> <li>• Reluați tratamentul cu aceeași doză sau o doză redusă, după cum este clinic necesar.</li> </ul>
	Modificări severe care limitează activitățile de rutină (Gradul 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amânați Rozlytrek până la ameliorarea la gradul <math>\leq 1</math> sau la nivelul de referință</li> <li>• Reluați tratamentul cu o doză redusă</li> </ul>
	Intervenție urgentă indicată pentru eveniment (Gradul 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pentru evenimente prelungite, severe sau intolerabile, întrerupeți Rozlytrek după cum este clinic corespunzător.</li> </ul>
<b>Hiperuricemie</b>	Simptomatică sau Gradul 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inițiați tratamentul cu medicamente care scad nivelul uraților</li> <li>• Amânați Rozlytrek până la ameliorarea semnelor sau simptomelor</li> <li>• Reluați tratamentul cu aceeași doză sau o doză redusă</li> </ul>
<b>Prelungirea intervalului QT</b>	QTc de la 481 la 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amânați Rozlytrek până la ameliorarea la nivelul de referință</li> <li>• Reluați tratamentul cu aceeași doză</li> </ul>
	QTc mai mare de 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amânați Rozlytrek până la ameliorarea intervalului QTc la nivelul de referință</li> <li>• Reluați cu aceeași doză, dacă factorii care au determinat prelungirea QTc sunt identificați și corecți</li> <li>• Reluați tratamentul cu o doză redusă, dacă alți factori care au cauzat prelungirea QTc <u>nu</u> sunt identificați</li> </ul>
	Torsada vârfurilor; tahicardie ventriculară polimorfă; semne/simptome de aritmie gravă	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți permanent Rozlytrek</li> </ul>

Reacția adversă	Severitate*	Modificarea dozei
<b>Creșteri ale transaminazelor</b>	Gradul 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amânați Rozlytrek până la ameliorarea la gradul <math>\leq 1</math> sau la nivelul de referință</li> <li>• Reluați cu aceeași doză dacă rezoluția apare în cel mult 4 săptămâni</li> <li>• Întrerupeți permanent dacă reacția adversă nu dispare în cel mult 4 săptămâni</li> <li>• Reluați tratamentul cu o doză redusă în cazul evenimentelor recurente de grad 3 care nu dispar în cel mult 4 săptămâni</li> </ul>
	Gradul 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amânați Rozlytrek până la ameliorarea la gradul <math>\leq 1</math> sau la nivelul de referință</li> <li>• Reluați cu aceeași doză dacă rezoluția apare în cel mult 4 săptămâni</li> <li>• Întrerupeți permanent dacă reacția adversă nu dispare în cel mult 4 săptămâni</li> <li>• Întrerupeți permanent în cazul evenimentelor recurente de grad 4</li> </ul>
	ALT sau AST de 3 ori mai mare decât LSVN, simultan cu bilirubina totală de 2 ori mai mare decât LSVN (în absența colestazei sau hemolizei)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți permanent Rozlytrek</li> </ul>
<b>Anemie sau neutropenie</b>	Gradul 3 sau 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amânați Rozlytrek până la ameliorarea la gradul <math>\leq 2</math> sau la nivelul de referință</li> <li>• Reluați tratamentul cu aceeași doză sau o doză redusă, după cum este clinic necesar</li> </ul>
<b>Alte reacții adverse relevante clinic</b>	Gradul 3 sau 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amânați Rozlytrek până la dispariția reacției adverse sau se îmbunătățește până la recuperare sau o ameliorare la gradul 1 sau la nivelul de referință</li> <li>• Reluați cu aceeași doză dacă rezoluția apare în cel mult 4 săptămâni</li> <li>• Luați în considerare întreruperea permanentă dacă reacția adversă nu dispare în cel mult 4 săptămâni</li> <li>• Întrerupeți permanent în cazul evenimentelor recurente de grad 4</li> </ul>
* Severitatea așa cum este definită de Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI-CTCAE) versiunea 4.0		

### *Inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A*

Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A la adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau mai mare trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

La adulți, în cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, utilizarea inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A cu Rozlytrek trebuie limitată la 14 zile și doza de Rozlytrek trebuie redusă după cum urmează:

- 100 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inhibitorii puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.5)
- 200 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inhibitorii moderați ai CYP3A.

După întreruperea administrării concomitente a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A, doza de Rozlytrek administrată anterior inițierii tratamentului cu inhibitorul puternic sau moderat al CYP3A poate fi reluată. Poate fi necesară o perioadă de eliminare pentru inhibitorii CYP3A4 cu un timp de înjumătățire îndelungat (vezi pct. 4.5).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Entrectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Entrectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea entrectinib la copiii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

### Mod de administrare

Rozlytrek este pentru administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise sau dizolvate, deoarece conținutul capsulei este foarte amar. Rozlytrek poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2), dar nu trebuie administrat cu grapefruit sau suc de grapefruit (vezi pct. 4.5).

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Eficacitatea în cazul tipurilor de tumori

Beneficiul medicamentului Rozlytrek a fost stabilit în cadrul unor studii cu un singur braț care au cuprins un eșantion relativ redus de pacienți ale căror tumori prezentau fuziuni de gene de tipul *NTRK*. Efecte favorabile ale medicamentului Rozlytrek au fost demonstrate pe baza ratei generale de răspuns și a duratei de răspuns în cazul unui număr limitat de tipuri de tumori.

Efectul poate fi diferit din punct de vedere cantitativ, în funcție de tipul tumorii, precum și de modificările genomice concomitente (vezi pct. 5.1). Din aceste motive, medicamentul Rozlytrek

trebuie utilizat numai dacă nu există opțiuni satisfăcătoare de tratament (de exemplu, pentru care beneficiul clinic nu a fost stabilit sau în cazul în care opțiunile de tratament au fost epuizate).

### Tulburări cognitive

În studiile clinice cu Rozlytrek au fost raportate tulburări cognitive, inclusiv confuzie, modificări ale stării mentale, afectarea memoriei și halucinații (vezi pct. 4.8). Pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani au prezentat o incidență mai mare a acestor evenimente decât pacienții tineri. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne ale modificărilor cognitive.

În funcție de gravitatea tulburărilor cognitive, tratamentul cu Rozlytrek trebuie modificat conform descrierii din Tabelul 4 de la pct. 4.2.

Pacienții trebuie informați cu privire la potențialul survenirii unor modificări cognitive în tratamentul cu Rozlytrek. Pacienții trebuie instruiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor, dacă ei prezintă tulburări cognitive (vezi pct. 4.7).

### Fracturi

Fracturile au fost raportate la 21,9% (7/32) dintre copiii și adolescenții tratați cu Rozlytrek în studiile clinice (vezi pct. 4.8). La pacienții cu vârsta sub 12 ani au fost raportate fracturi osoase și au fost localizate în extremitatea inferioară (cu o predilecție pentru șold, femur și tibie). Fracturile osoase la copii și adolescenți au apărut în general cu traumă minimă sau fără nicio traumă. Trei pacienți au avut mai mult de o fractură și la 3 pacienți tratamentul cu Rozlytrek a fost întrerupt datorită unei fracturi. Toți pacienții au continuat tratamentul cu Rozlytrek și toate evenimentele de fracturi s-au recuperat, cu o singură excepție.

Pacienții cu semne sau simptome de fracturi (de exemplu, durere, mers anormal, modificări ale mobilității, deformare) trebuie evaluați imediat.

### Hiperuricemie

Hiperuricemia s-a observat la pacienți tratați cu entrectinib. Nivelurile acidului uric seric trebuie să fie evaluate anterior inițierii tratamentului cu Rozlytrek și periodic, în timpul tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele hiperuricemiei. Tratamentul cu medicamente care scad nivelul uraților trebuie inițiat după cum este indicat clinic, iar administrarea Rozlytrek trebuie întreruptă pentru depistarea semnelor și simptomelor de hiperuricemie. Doza de Rozlytrek trebuie modificată în funcție de gravitate, după cum este descris în Tabelul 4 de la pct. 4.2.

### Insuficiență cardiacă congestivă

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) a fost observată în mai multe studii clinice cu Rozlytrek (vezi pct. 4.8). Aceste reacții au fost observate la pacienții cu sau fără istoric de boli cardiace și au dispărut în urma tratamentului cu diuretice și/sau reducerea/întreruperea dozei.

Pentru pacienții care prezintă simptome sau cu factori de risc cunoscuți ai ICC, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu Rozlytrek. Pacienții care primesc tratament cu Rozlytrek trebuie monitorizați cu atenție, iar cei cu semne clinice și simptome de ICC, inclusiv dispnee sau edem, trebuie evaluați și tratați conform indicațiilor clinice.

În funcție de severitatea ICC, tratamentul cu Rozlytrek trebuie modificat conform descrierii din Tabelul 4 de la pct. 4.2.



### Prelungirea intervalului QTc

Prelungirea intervalului QT s-a observat la pacienții tratați cu Rozlytrek în studiile clinice (vezi pct. 4.8).

Utilizarea de Rozlytrek trebuie evitată la pacienții care au, la inițierea tratamentului, un interval QT mai mare de 450 ms, la pacienții cu sindrom congenital de interval QT prelungit și la pacienții care iau medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT.

Dacă este posibil, administrarea Rozlytrek trebuie evitată la pacienții cu dezechilibre electrolitice sau afecțiuni cardiace semnificativă, inclusiv infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină instabilă și bradiaritmie. Dacă în opinia medicului curant, beneficiile potențiale ale Rozlytrek la un pacient cu oricare dintre aceste afecțiuni depășesc riscurile potențiale, trebuie efectuată o monitorizare suplimentară și luată în considerare o consultație de specialitate.

Se recomandă evaluarea EKG și a electroliților la inițierea tratamentului și după 1 lună de la începerea tratamentului cu Rozlytrek. De asemenea, se recomandă monitorizarea periodică a EKG-urilor și electroliților, așa cum este indicat clinic, pe perioada tratamentului cu Rozlytrek.

În funcție de severitatea prelungirii intervalului QTc, tratamentul cu Rozlytrek trebuie modificat conform descrierii din Tabelul 4 de la pct. 4.2.

### Femei aflate la vârsta fertilă

Rozlytrek poate dăuna fătului când este administrat unei femei însărcinate. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive de eficacitate ridicată pe durata tratamentului și până la 5 săptămâni după ultima doză de Rozlytrek.

Pacienții bărbați cu parteneri femei aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive de eficacitate ridicată pe durata tratamentului cu Rozlytrek și timp de 3 luni după ultima doză (vezi pct. 4.6 și 5.3).

### Interacțiuni cu alte medicamente

Administrarea concomitentă a Rozlytrek cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A crește concentrațiile plasmatice de entrectinib (vezi pct. 4.5), care ar putea crește frecvența sau severitatea reacțiilor adverse. La pacienții adulți și la copiii și adolescenții cu vârsta de 12 ani sau mai mare, administrarea concomitentă a Rozlytrek cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A trebuie evitată. La pacienții adulți, dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, doza de Rozlytrek trebuie redusă (vezi pct. 4.2).

În timpul tratamentului cu Rozlytrek, trebuie evitat consumul de grapefruit și de produse pe bază de grapefruit.

Administrarea concomitentă a Rozlytrek cu un inductor puternic sau moderat al CYP3A sau P-gp scade concentrațiile plasmatice de entrectinib (vezi pct. 4.5), care poate reduce eficacitatea Rozlytrek, iar aceasta trebuie evitată.

### Intoleranță la lactoză

Rozlytrek conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau malabsorbția glucozei și galactozei nu trebuie să ia acest medicament.

### Galben amurg FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg capsule conține galben amurg FCF (E110) care poate cauza reacții alergice.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

### Efectele entrectinib asupra altor medicamente

#### *Efectele entrectinib asupra substraturilor CYP*

Entrectinib este un inhibitor slab al CYP3A4. Administrarea concomitentă a entrectinib 600 mg o dată pe zi împreună cu midazolam pe cale orală (un substrat sensibil al CYP3A) la pacienți a crescut ASC a midazolam cu 50%, dar a redus  $C_{max}$  în cazul midazolam cu 21%. Trebuie avută grijă atunci când se administrează entrectinib împreună cu substraturi sensibile CYP3A4 cu interval terapeutic restrâns (de exemplu, cisapridă, ciclosporină, ergotamină, fentanil, pimozidă, chinidină, tacrolimus, alfentanil și sirolimus) din cauza riscului crescut de reacții adverse la medicament.

#### *Efectele entrectinib asupra substraturilor P-gp*

Datele *in vitro* sugerează că entrectinib are un potențial inhibitor față de glicoproteina-P (P-gp).

Administrarea concomitentă a entrectinib 600 mg, în doză unică, împreună cu digoxină (un substrat sensibil al CYP3A) la pacienți a crescut  $C_{max}$  cu 28% și ASC cu 18%. Clearance-ul renal al digoxinei a fost similar între tratamentul doar cu digoxină și cel cu digoxină administrată concomitent cu entrectinib, indicând un efect minim al entrectinib asupra clearance-ului renal al digoxinei.

Efectul entrectinib asupra absorbției digoxinei nu este considerat relevant din punct de vedere clinic, dar nu se cunoaște dacă efectul entrectinib poate fi mai mare pe substraturi orale sensibile P-gp, cum ar fi dabigatran etexilat.

#### *Efectele entrectinib asupra substraturilor BCRP*

S-a observat o inhibare a BCRP în studiile *in vitro*.

Relevanța clinică a acestei inhibiții este necunoscută, dar se recomandă să se aibă grijă în cazul administrării concomitente pe cale orală a unor substraturi sensibile de BCRP (de exemplu, metotrexat, mitoxantronă, topotecan, lapatinib) cu entrectinib, din cauza riscului de absorbție crescută.

#### *Efectele entrectinib asupra altor substraturi ale transportoarelor*

Datele *in vitro* indică faptul că entrectinib are un potențial inhibitor slab față de polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP)1B1. Relevanța clinică a acestei inhibiții este necunoscută, dar se recomandă să se aibă grijă în cazul administrării concomitente pe cale orală a unor substraturi sensibile de OATP1B1 (de exemplu, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin repaglinid, bosentan) cu entrectinib din cauza riscului de absorbție crescută.

#### *Efectul entrectinib asupra substraturilor enzimelor reglementate PXR*

Studiile *in vitro* indică faptul că entrectinib poate reduce enzimele reglementate de receptorul de sarcină X (PXR) (de exemplu, familia CYP2C și UGT). Administrarea concomitentă a entrectinib cu substraturile CYP2C8, CYP2C9 sau CYP2C19 (de exemplu, repaglinida, warfarina, tolbutamida sau omeprazol) poate scădea expunerea acestora.

#### *Anticoncepționale orale*

În prezent, nu se cunoaște dacă entrectinib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică. De aceea, femeilor care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică li se recomandă adăugarea unei metode de barieră (vezi pct. 4.6).

### Efectele altor medicamente asupra entrectinib

Pe baza datelor *in vitro*, CYP3A4 este enzima predominantă care mediază metabolizarea entrectinib și formarea metabolitului său activ major, M5.

#### *Efectele inductorilor CYP3A sau a P-gp asupra entrectinib*

Administrarea concomitentă a mai multor doze orale de rifampicină, un inductor puternic al CYP3A, cu o singură doză orală de entrectinib a redus  $ASC_{inf}$  a entrectinib cu 77% și  $C_{max}$  cu 56%.

Trebuie evitată administrarea concomitentă de entrectinib cu inductori ai CYP3A/P-gp (inclusiv, dar fără limitare la carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutin, rifampicină, sunătoare - *Hypericum perforatum*, apalutamidă, ritonavir).

#### *Efectele inductorilor CYP3A sau a P-gp asupra entrectinib*

Administrarea concomitentă cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4 inhibitor, cu o singură doză orală de entrectinib a crescut  $ASC_{inf}$  cu 600% și  $C_{max}$  cu 173%.

Administrarea concomitentă de inhibitori puternici și moderați ai CYP3A sau P-gp (inclusiv, dar fără limitare la ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, grapefruit sau portocale de Sevilla) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderați nu poate fi evitată, este necesară ajustarea dozei de entrectinib (vezi pct. 4.2).

Deși nu este estimată un efect marcant al medicamentelor inhibitoare P-gp asupra farmacocineticii entrectinib, se recomandă precauție când este administrat concomitent un tratament cu inhibitori puternici și moderați ai P-gp (de exemplu, verapamil, nifedipină, felodipină, fluvoxamină, paroxetină) cu entrectinib datorită riscului de expunere crescută la entrectinib (vezi pct. 5.2).

#### *Efectul medicamentelor care cresc pH-ul gastric la administrarea de entrectinib*

Administrarea concomitentă a unui inhibitor de pompă protonică (IPP), lansoprazol cu o singură doză de entrectinib 600 mg, a redus  $ASC$  cu 25% și  $C_{max}$  cu 23%.

Nu este necesară ajustarea dozei când entrectinib este administrat concomitent cu IPP sau alte medicamente care cresc pH-ul gastric (de exemplu, antagoniști ai receptorilor  $H_2$  sau antiacizi).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă / Contraceptia la bărbați și femei

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să facă un test de sarcină sub supraveghere medicală înainte inițierii tratamentului cu Rozlytrek.

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive cu eficacitate ridicată pe durata tratamentului și timp de cel puțin 5 săptămâni după ultima doză de Rozlytrek.

Nu se cunoaște în prezent dacă entrectinib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică (vezi pct. 4.5). De aceea, se recomandă ca femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică să adauge o metodă de barieră.

Pacienții bărbați cu parteneri de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive cu eficacitate ridicată pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de Rozlytrek (vezi pct. 5.3).

### Sarcina

Nu există date disponibile privind utilizarea entrectinib la femeile gravide. Pe baza studiilor la animale și a mecanismului de acțiune, entrectinib poate dăuna fătului când este administrat unei femei gravide (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Rozlytrek nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode contraceptive.

Pacientele care utilizează Rozlytrek trebuie informate cu privire la potențialul medicamentului de a dăuna fătului. Pacientele trebuie informate să contacteze medicul dacă rămân gravide.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă entrectinib sau metaboliții săi se excretă în laptele matern. Riscul la copiii alăptați nu poate fi exclus. Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Rozlytrek.

## Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de fertilitate la animale pentru a evalua efectul entrectinib (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Rozlytrek are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie instruiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor, dacă au simptome de tulburări cognitive, dacă prezintă reacții adverse cognitive, sincopă, vedere încețoșată sau amețală, în timpul tratamentului cu Rozlytrek (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 20\%$ ) au fost oboseală, constipație, disgeuzie, edem, amețeli, diaree, greață, disestezie, dispnee, anemie, creștere în greutate, nivel crescut al creatininei serice, durere, tulburări cognitive, stări de vomă, tuse și pirexie. Cele mai frecvente evenimente adverse grave ( $\geq 2\%$ ) au fost infecțiile pulmonare (5,2%), dispneea (4,6%), tulburările cognitive (3,8%) și revărsatul pleural (2,4%). Întreruperea permanentă din cauza unei reacții adverse a avut loc la 4,4% dintre pacienți.

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelele 5 și 6 prezintă reacțiile adverse (RA) care apar la pacienții adulții, copii și adolescenți tratați cu Rozlytrek în trei studii clinice la adulți (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-1) și un studiu clinic la pacienții copii și adolescenți (STARTRK-NG). Durata mediană a expunerii a fost de 5,5 luni.

Reacțiile adverse sunt enumerate în conformitate cu clasificarea MedDRA pe sisteme, organe și aparate. S-au folosit următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente  $\geq 1/10$ , frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ). În cadrul fiecărui aparat, sistem, organ, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 5: Reacțiile adverse apărute la pacienții adulții, copii și adolescenți tratați cu Rozlytrek în studiile clinice (N=504)**

Sisteme, organe, aparate	Reacție adversă	Toate gradele (%)	Categoria de frecvență (toate gradele)	Grade $\geq 3$ (%)
<b>Infecții și infestări</b>	Infecție pulmonară <sup>1</sup>	13,1	Foarte frecventă	6,0*
	Infecție a tractului urinar	12,7	Foarte frecventă	2,6
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Anemie	28,2	Foarte frecventă	9,7
	Neutropenie <sup>2</sup>	11,3	Foarte frecventă	4,4
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Creștere în greutate	26,4	Foarte frecventă	7,3
	Apetit scăzut	13,0	Foarte frecventă	0,2
	Hiperuricemie	9,1	Frecventă	1,8
	Deshidratare	7,9	Frecventă	1,0
	Sindromul de liză tumorală	0,2	Mai puțin frecventă	0,2*
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Disgeuzie	42,3	Foarte frecventă	0,4
	Amețeală <sup>3</sup>	39,7	Foarte frecventă	1,2
	Disestezie <sup>4</sup>	29,0	Foarte frecventă	0,2
	Tulburări cognitive <sup>5</sup>	24,2	Foarte frecventă	4,4
	Cefalee	17,5	Foarte frecventă	1,0
	Neuropatie senzitivă periferică <sup>6</sup>	15,7	Foarte frecventă	0,8
	Ataxie <sup>7</sup>	15,7	Foarte frecventă	0,8
	Tulburări de somn <sup>8</sup>	13,5	Foarte frecventă	0,4
	Tulburări de dispoziție <sup>9</sup>	9,1	Frecventă	0,6
	Sincopă	4,6	Frecventă	3,0
<b>Tulburări oculare</b>	Vedere încețoșată <sup>10</sup>	11,9	Foarte frecventă	0,4
<b>Tulburări cardiace</b>	Insuficiență cardiacă congestivă <sup>11</sup>	3,0	Frecventă	2,2
	Interval QTc EKG prelungit	2,0	Frecventă	0,6
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipotensiune arterială <sup>12</sup>	16,5	Foarte frecventă	2,4
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Dispnee	27,0	Foarte frecventă	5,8*
	Tuse	21,4	Foarte frecventă	0,6
	Revărsat pleural	6,9	Frecventă	2,8
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Constipație	42,9	Foarte frecventă	0,4
	Diaree	33,5	Foarte frecventă	2,6
	Greață	32,1	Foarte frecventă	0,8
	Vărsături	23,2	Foarte frecventă	1,2
	Dureri abdominale	11,1	Foarte frecventă	0,6
	Disfagie	10,1	Foarte frecventă	0,4
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creșterea AST	17,5	Foarte frecventă	3,6
	Creșterea ALT	16,1	Foarte frecventă	3,4
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupții cutanate tranzitorii <sup>13</sup>	11,5	Foarte frecventă	1,4
	Reacție de fotosensibilitate	2,8	Frecventă	0

Sisteme, organe, aparate	Reacție adversă	Toate gradele (%)	Categoria de frecvență (toate gradele)	Grade ≥ 3 (%)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Mialgie	19,6	Foarte frecventă	0,6
	Artralgie	19,0	Foarte frecventă	0,6
	Slăbiciune musculară	12,3	Foarte frecventă	1,2
	Fracturi <sup>14</sup>	6,2	Frecventă	2,4
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Creșterea creatininei serice	25,4	Foarte frecventă	0,6
	Retenție urinară <sup>15</sup>	10,9	Foarte frecventă	0,6
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Oboseală <sup>16</sup>	45,09	Foarte frecventă	5,0
	Edem <sup>17</sup>	37,3	Foarte frecventă	1,4
	Durere <sup>18</sup>	24,4	Foarte frecventă	1,6
	Pirexie	20,0	Foarte frecventă	0,8

\* Gradele 3 până la 5, inclusiv reacții adverse letale (incluzând 2 reacții de pneumonie, 2 reacții de dispnee, și 1 reacție de sindrom de liză tumorală).

<sup>1</sup> Infecție pulmonară (bronșită, infecție a tractului respirator inferior, infecție a plămânilor, pneumonie, infecție a tractului respirator, infecție a tractului respirator superior)

<sup>2</sup> Neutropenie (neutropenie, scăderea numărului de neutrofile)

<sup>3</sup> Senzație de amețelă (amețelă, vertij, amețelă posturală)

<sup>4</sup> Dizestezie (parestezie, hiperestezie, hipoestezie, dizestezie)

<sup>5</sup> Tulburări cognitive (tulburare cognitivă, stare de confuzie, perturbări ale atenției, afectarea memoriei, amnezie, modificări ale stării mentale, halucinații, delir, "halucinații vizuale" și tulburări mintale)

<sup>6</sup> Neuropatie senzitivă periferică (nevralgie, neuropatie periferică, neuropatie motoare periferică, neuropatie senzorială periferică)

<sup>7</sup> Ataxie (ataxie, tulburări de echilibru, tulburări de mers)

<sup>8</sup> Tulburări de somn (hipersomnie, insomnie, tulburări de somn, somnolență)

<sup>9</sup> Tulburări ale dispoziției (anxietate, afectarea labilității, tulburare afectivă, agitație, stare depresivă, stare euforică, stare alterată, schimbări ale dispoziției, iritabilitate, depresie, tulburare depresivă persistentă, retardare psihomotorie)

<sup>10</sup> Vedere încețoșată (diplopie, vedere încețoșată, tulburări de vedere)

<sup>11</sup> Insuficiență cardiacă congestivă (insuficiență ventriculară dreaptă acută, insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență ventriculară dreaptă cronică, scăderea fracției de ejeție, edem pulmonar).

<sup>12</sup> Hipotensiune arterială (hipotensiune arterială, hipotensiune ortostatică).

<sup>13</sup> Erupecii cutanate tranzitorii (erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate maculopapulare, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate papulare)

<sup>14</sup> Fracturi (fractură de gleznă, fractură de col femural, fractură de femur, fractură de fibulă, fractură de picior, fractură de humerus, fractură de mandibulă, fractură a membrelor inferioare, fractură patologică, fractură costală, fractură de compresie spinală, fractură de coloană vertebrală, fractură de stres, fractură de tibie, fractură de încheietura mâinii)

<sup>15</sup> Retenție urinară (retenție urinară, incontinență urinară, dificultate la urinare, tulburări de micțiune, senzație imperioasă de micțiune)

<sup>16</sup> Oboseală (oboseală, astenie)

<sup>17</sup> Edem (edem facial, retenție de lichide, edem generalizat, edem localizat, edem, edem periferic, inflamații periferice)

<sup>18</sup> Durere (durere de spate, durere de gât, durere musculo-scheletică toracică, durere musculo-scheletică, durere la extremități)

**Tabelul 6: Reacțiile adverse apărute la pacienții copii și adolescenți tratați cu Rozlytrek în studiile clinice**

Sisteme, organe, aparate	Frecvență	Adolescenți <sup>1</sup> (N=7)	Copii și adolescenți (N=32)
<b>Infecții și infestări</b>	Foarte frecvente		Infecție a tractului urinar (18,8%), Infecție pulmonară (12,5%),
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>	Foarte frecvente	Anemie (57,1%), Neutropenie (42,9%)	Anemie (59,4%), Neutropenie (43,8%)
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Foarte frecvente	Creștere în greutate 57,1%), Apetit scăzut (14,3%)	Creștere în greutate (50%), Apetit scăzut (31,3%), Deshidratare (25%)
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Disgeuzie (42,9%), Disestezie (28,6%), Tulburări de dispoziție (28,6%), Tulburări cognitive (14,3%), Cefalee (14,3%), Sincopă (14,3%), Neuropatie senzitivă periferică (14,3%), Tulburări de somn (14,3%)	Cefalee (31,3%), Disgeuzie (21,9%), Tulburări de dispoziție (28,1%), Ataxie (15,6%), Tulburări de somn (13,3%), Amețeală (12,5%), Neuropatie senzitivă periferică (12,5%)
<b>Tulburări oculare</b>	Foarte frecvente	Vedere încetșată (14,3%)	
<b>Tulburări vasculare</b>	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială (14,3%)	Hipotensiune arterială (18,8%)
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Foarte frecvente	Dispneea (28,6%), Tuse (28,6%)	Dispnee (18,8%), Tuse (50%), Revărsat pleural (12,5%)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Foarte frecvente	Greață (71,4%), Durere abdominală (28,6%), Constipație (28,6%)	Greață (46,9%), Durere abdominală (28,1%), Constipație (43,8%), Vărsături (34,4%), Diaree (37,5%)
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Foarte frecvente	Creșterea AST (57,1%), Creșterea ALT (42,9%)	Creșterea AST (50%), Creșterea ALT (50%)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Foarte frecvente		Erupții cutanate tranzitorii (25%)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Foarte frecvente	Artralgie (14,3%), Mialgie (14,3%)	Fracturi (21,9%)
	Foarte frecvente	Slăbiciune musculară (28,6%)	Slăbiciune musculară (18,8%)
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Foarte frecvente	Creșterea creatininei serice (57,1%)	Creșterea creatininei serice (43,8%), Retenție urinară (21,9%)
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte frecvente	Oboseală (42,9%), Durere (57,1%), Pirexie (57,1%)	Oboseală (43,8%), Durere (46,9%), Pirexie (56,3%), Edem (18,8%)

% se referă la toate gradele

<sup>1</sup>Adolescenți (de la 12 până la 18 ani): Reacțiile raportate, de grad  $\geq 3$  au fost neutropenia și cefaleea

## Descrierea unor reacții adverse selecționate

### *Tulburări cognitive*

S-au raportat o varietate de simptome cognitive în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.4). Acestea au inclus evenimentele raportate ca tulburări cognitive (6,3%), stări de confuzie (7,3%), perturbări ale atenției (3,8%), afectarea memoriei (4,2%), amnezie (2,8%), modificări ale stării mentale (1,2%), halucinații (1,0%), delir (0,8%), halucinații vizuale (0,4%) și tulburări mentale (0,2%). Tulburări cognitive de gradul 3 au fost raportate la 4,4% din pacienți. Pacienții adulți cu metastaze cerebrale la inițierea tratamentului au prezentat aceste reacții adverse cu o frecvență mai ridicată (29,7%) față de cei fără metastaze SNC (23,1%). Timpul median până la debutul tulburărilor cognitive a fost de 0,92 luni.

### *Fracturi*

Fracturi s-au întâlnit la 5,3% (25/475) dintre pacienții adulți și la 21,8% (7/32) dintre pacienții copii și adolescenți. În general, evaluarea a fost inadecvată în cazul implicării tumorale la locul fracturii; totuși, anormalități radiologice indicând o posibilă implicare tumorală au fost raportate la unii pacienți adulți. La 2 pacienți copii și adolescenți, au apărut fracturi bilaterale femurale în capul osului. Atât în cazul pacienților adulți, cât și în cazul copiilor și adolescenților, majoritatea fracturilor au fost fracturi de șold și ale extremităților inferioare (de exemplu, arborele femural sau tibial). Niciun pacient nu și-a întrerupt tratamentul cu Rozlytrek din cauza fracturilor.

În cazul pacienților adulți, unele fracturi au apărut în contextul unei căzături sau a altei traume în zona afectată. Durata medie până la apariția fracturii a fost de 3,4 luni (interval: între 0,26 luni și 18,5 luni) la pacienții adulți. Tratamentul cu Rozlytrek a fost întrerupt la 36% dintre pacienții adulți care au prezentat fracturi.

La pacienții copii și adolescenți, toate fracturile au apărut la pacienții cu traume minime sau fără nicio traumă. Un total de 11 reacții adverse de fracturi au fost raportate la 7 copii și adolescenți. Durata medie până la apariția fracturii a fost de 4,3 luni (interval: între 2,46 luni și 7,39 luni) la pacienții copii și adolescenți. Tratamentul cu Rozlytrek a fost întrerupt la 42,9% (3/7) dintre pacienții copii și adolescenți care au avut fracturi. Trei dintre fracturi au fost de Gradul 2 și 4 fracturi au fost de Gradul 3. Trei dintre fracturile de Gradul 3 au fost evenimente grave. Nu s-a raportat nicio implicare tumorală la locul fracturii. Toate evenimentele de fracturi s-au recuperat, cu o excepție.

### *Ataxie*

Ataxia (inclusiv evenimente de ataxie, tulburări de echilibru și tulburări de mers) a fost raportată de către 15,7% dintre pacienți. Timpul mediu de instalare a ataxiei a fost de 0,4 luni (interval: între 0,03 luni și 28,19 luni), iar durata medie a fost de 0,7 luni (interval: între 0,03 luni și 11,99 luni). Majoritatea (67,1%) pacienților s-a recuperat după ataxie. Reacții adverse asociate cu ataxia s-au observat mai frecvent la pacienții mai în vârstă (23,8%) comparativ cu pacienții cu vârsta mai mică de 65 ani (12,8%).

### *Sincopă*

Sincopa a fost raportată de către 4,6% dintre pacienți. În cazul unora dintre pacienți, sincopa a fost raportată împreună cu hipotensiune, deshidratare sau prelungirea intervalului QTc, iar în cazul altor pacienți, nu s-au raportat afecțiuni concomitente.

### *Prelungirea intervalului QTc*

Dintre cei 504 pacienți cărora li s-a administrat entrectinib în cadrul studiilor clinice, 17 pacienți (4,0%), cu cel puțin o evaluare ECG ulterioară nivelului de referință au prezentat prelungirea intervalului QTcF > 60 ms ulterior inițierii tratamentului cu entrectinib, iar 12 (2,8%) au prezentat un interval QTcF de  $\geq$  500 ms (vezi pct. 4.4).

### *Neuropatie senzorială periferică*

Neuropatia senzorială periferică s-a raportat la 15,7% dintre pacienți. Timpul mediu până la instalarea acesteia a fost de 0,49 luni (interval: între 0,03 luni și 20,93 luni), iar durata medie a fost de 0,8 luni



(interval: între 0,07 luni și 6,01 luni). Majoritatea (55,7%) pacienților s-a recuperat în urma neuropatiei periferice.

#### *Afecțiuni oculare*

Afecțiunile oculare raportate în cadrul studiilor clinice au inclus vedere încețoșată (8,5%), diplopie (2,6%) și tulburări de vedere (1,6%). Timpul mediu până la instalarea afecțiunilor oculare a fost de 1,9 luni (interval: între 0,03 luni și 21,59 luni). Durata medie a afecțiunii oculare a fost de 1 lună (interval: între 0,03 luni și 14,49 luni). Majoritatea pacienților (61,7%) s-a recuperat în urma reacțiilor adverse de afecțiuni oculare.

#### Populația pediatrică

Profilul general al Rozlytrek în cazul copiilor și adolescenților este similar cu profilul de siguranță la adulți.

Siguranța Rozlytrek la pacienții copii și adolescenți a fost stabilită pe baza extrapolării datelor obținute din trei studii clinice deschise, cu un singur braț, la pacienții adulți cu tumori solide pozitive pentru fuziunea *NTRK* (ALKA, STARTRK-1 și STARTRK-2), și a datelor obținute de la 32 pacienți copii și adolescenți (30 pacienți înrolați în STARTRK-NG și 2 pacienți înrolați în STARTRK-2). Dintre aceștia, 2 pacienți aveau vârsta sub 2 ani, 23 pacienți aveau vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani, 7 pacienți între 12 și 17 ani.

Reacțiile adverse și anormalități ale testelor de laborator de grad 3 sau 4 care au apărut mai frecvent (cel puțin o creștere a incidenței de 5%) la pacienții copii și adolescenți, comparativ cu pacienții adulți au fost neutropenia (28,1% versus 3,4%), creșterea în greutate (21,9% versus 6,9%), cefalee (6,3% versus 0,6%) și fracturi osoase (12,5% versus 1,9%).

Cu toate că datele privind siguranța la adolescenți sunt limitate, profilul de siguranță la adolescenți este similar cu profilul general de siguranță al Rozlytrek. Reacțiile adverse de Grad  $\geq 3$ , raportate la adolescenți, au fost neutropenia și cefaleea.

#### Vârstnici

Dintre cei 504 pacienți care au primit entrectinib în timpul studiilor clinice, 130 pacienți (25,8%) aveau 65 ani sau mai mult și 34 (6,7%) aveau 75 ani sau mai mult. Profilul general de siguranță al entrectinib la pacienții vârstnici este similar cu profilul general de siguranță observat la pacienții mai tineri, cu vârsta mai mică de 65 ani. Reacțiile adverse care apar mai frecvent la vârstnici, comparativ cu pacienții cu vârsta mai mică de 65 ani au fost amețea (48,5% versus 36,6%), creșterea creatininei serice (31,5% versus 23,3%), hipotensiune arterială (21,5% versus 14,7%) și ataxie (23,8% versus 12,8%).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În caz de supradoză, pacienții trebuie supravegheați îndeaproape și instituit tratament de susținere. Nu se cunosc antidoturi pentru entrectinib.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori ai protein-kinazei, codul ATC: L01XE56

#### Mecanism de acțiune

Entrectinib este un inhibitor al receptorului trompomiozin tirozin-kinazelor TRKA, TRKB și TRKC (codate de genele receptorului tirozin-kinazei neurotrofice [*NTRK*], *NTRK1*, *NTRK2* și, respectiv, *NTRK3*), al tirozin-protein-kinazei proto-oncogene ROS (*ROS1*) și al limfom-kinazei anaplastice (ALK), cu valori ale IC<sub>50</sub> de 0,1 până la 2 nM. Principalul metabolit activ al entrectinib, M5, a prezentat activitate și eficiență similare *in vitro* împotriva TRK, ROS1 și ALK.

Proteinele de fuziune care includ domeniile kinazice TRK, ROS1 sau ALK stimulează potențialul tumorigen prin hiperactivarea căilor de semnalizare descendente care duc la proliferarea celulară necontrolată. Entrectinib a demonstrat inhibarea *in vitro* și *in vivo* a liniilor celulare canceroase derivate din multiple tipuri de tumori în care se găsesc genele de fuziune *NTRK*, *ROS1* și *ALK*.

Tratamente anterioare cu alte medicamente care inhibă aceleași kinaze pot conferi rezistență la entrectinib. Mutațiile rezistente în domeniul kinazic TRK, identificate ulterior întreruperii administrării entrectinib, includ *NTRK1* (G595R, G667C) și *NTRK3* (G623R, G623E și G623K). Mutațiile rezistente în domeniul kinazic ROS1 identificate ulterior întreruperii administrării de entrectinib includ G2032R, F2004C și F2004I.

Cauzele moleculare pentru rezistența primară la entrectinib nu sunt cunoscute. De aceea, nu se cunoaște dacă prezența unui determinant oncogen concomitent suplimentar unei fuziuni de gene *NTRK* afectează eficacitatea inhibării TRK.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK*

##### Eficacitatea la pacienții adulți

Eficacitatea Rozlytrek a fost evaluată într-un eșantion de subgrup de pacienți adulți cu tumori solide sau inoperabile cu o fuziune de gene de tipul *NTRK*, înrolați în unul din cele trei studii clinice deschise, cu un singur braț de tratament (ALKA, STARTRK-1 și STARTRK-2). Pentru a fi incluși în eșantionul de subgrup, pacienții trebuiau să aibă confirmat diagnosticul de tumori solide pozitive pentru fuziunea de *NTRK*; afecțiuni evaluate pe baza Criteriilor de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST) v1.1; minimum 6 luni de monitorizare ulterior administrării primei doze de Rozlytrek și nicio terapie anterioară cu un inhibitor TRK (pacienții cu determinant oncogen concomitent, acolo unde este cunoscut, au fost excluși). Pacienții cu tumori primare ale SNC au fost evaluați separat utilizând criteriile RANO (Criteriile de Evaluare a Răspunsului în neuro-oncologie). Pacienților li s-a administrat oral Rozlytrek 600 mg, o dată pe zi, până la o toxicitate inacceptabilă sau progresia bolii. Obiectivele finale primare de eficacitate au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR), evaluate de Comisia Centrală Independentă de Analiză în Regim Orb (BICR), utilizând RECIST, versiunea 1.1.

Eficacitatea a fost evaluată la 74 pacienți adulți cu tumori solide cu o fuziune de gene de tipul *NTRK*, înrolați în aceste studii clinice. Caracteristicile demografice inițiale și de boală au fost următoarele: 47,3% bărbați, vârsta mediană 57 ani (interval: de la 21 ani până la 83 ani), 35% și 14,9% cu vârsta mai mare de 65 de ani și respectiv de 75 de ani, 70% albi caucazieni, 17,6% asiatici, 5,5% hispanici sau latino și 59,7% care nu au fumat niciodată. Scorul de performanță ECOG (Grupul Cooperativ Central European de Oncologie) la examinarea inițială a fost 0 (40,5%), 1 (45,9%) sau 2 (13,5%). Cei mai mulți pacienți (97,3%) aveau boală metastazată [cele mai frecvente locuri fiind plămânii (60,8%), ganglionii limfatici (52,7%) și creierul (25,7%)], 2,7% dintre pacienți aveau boală avansată local.

86,5% dintre pacienți au primit anterior tratament pentru cancer, incluzând intervenția chirurgicală (82,4%), radioterapia (63,5%), chimioterapia (81,1%) iar la 27% dintre pacienți nu li s-au administrat tratamente sistemice anterioare pentru boli metastatice. Cele mai frecvente tipuri de cancer au fost sarcom (21,6%), cancer pulmonar (17,6%), tumori ale glandelor salivare (17,6%), cancer tiroidian (9,5%), cancer colorectal (9,5%) și cancer mamar (8,1%). La majoritatea pacienților (97,3%) s-a depistat fuziunea de *NTRK* prin secvențiere de nouă generație (NGS) și la 2,7% dintre pacienți fuziunea de *NTRK* s-a depistat prin alte teste pe bază de acizi nucleici. Durata mediană globală a urmăririi de la administrarea primei doze a fost de 14,2 luni.

Rezultatele eficacității de la pacienții cu tumori solide pozitive pentru fuziunea *NTRK* sunt prezentate în Tabelul 7.

**Tabelul 7: Eficacitatea globală evaluată de BICR la adulții cu tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK***

Criteriul de evaluare a eficacității	Rozlytrek N=74
<b>Obiective finale primare de eficacitate (evaluate de BICR; RECIST 1.1)</b>	
Rata de răspuns obiectiv	47/74
Numărul de răspunsuri	63,5% (51,5, 74,4)
RRO% (ÎÎ 95%)	5 (6,8%)
Răspuns complet, n (%)	42 (56,8%)
Răspuns parțial, n (%)	
Durata răspunsului	
Numărul (%) pacienților cu evenimente	21/47 (44,7%)
Mediana, luni (ÎÎ 95%)	12,9 (9,3, NE)
Răspuns durabil 6 luni % (ÎÎ 95%)	71% (58, 85)
Răspuns durabil 9 luni % (ÎÎ 95%)	65% (51,80)
Răspuns durabil 12 luni % (ÎÎ 95%)	55% (39,72)
NE= nu se poate estima. Intervalele de încredere (ÎÎ) calculate folosind metoda Clopper-Pearson. *Medianele și procentajele pe baza estimărilor Kaplan-Meier	

Rata obiectivă de răspuns și durata răspunsului în funcție de tipul tumorii la pacienții adulți cu tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul *NTRK* este prezentată în Tabelul 8 de mai jos.

**Tabelul 8: Eficacitatea în funcție de tipul tumorii, la adulții cu tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul NTRK**

Tipul de tumoare	Pacienți (N=74)	RRO		DR
		n (%)	Î 95%	Interval (luni)
Sarcom	16	9 (56,3)	(29,9, 80,3)	2,8, 15,1
Neoplasm bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici	13	9 (69,2)	(38,6, 90,9)	1,4*, 25,9*
Salivar (MASC)	13	12 (92,3)	(64,0, 99,8)	2,8, 22,1*
Cancer de sân (secretor)	4	4 (100)	(39,8, 100)	5,5, 20,2*
Cancer de sân (non-secretor)	2	NE, RP	NA	4,2
Cancer tiroidian	7	3 (42,9)	(9,9, 81,6)	5,6, 10,9*
Cancer colorectal	7	2 (28,6)	(3,7, 71)	7,9*, 15,2
Cancere neuroendocrine	4	2 (50,0)	(6,8, 93,2)	1,9*, 9,2*
Cancer pancreatic	3	2 (66,7)	(9,4, 99,2)	7,1, 12,9
Cancer ovarian	1	Non RC/BP	NA	26,0*
Carcinom endometrial	1	RP	NA	26,0*
Colangiocarcinom	1	RP	NA	9,3
Cancer gastro-intestinal (altele)	1	RP	NA	5,6*
Neuroblastom	1	NE	NA	NA

\* Cenzurat  
RRO: Rata de răspuns obiectiv; DR: Durata răspunsului; MASC: carcinom mamar secretor analogic; NA: nu e aplicabil din cauza numărului mic sau a lipsei răspunsului; RC: răspuns complet; RP: răspuns parțial response; BP: boală progresivă; NE: nu se poate estima.

Din cauza caracterului rarism al cancerelor pozitive pentru fuziunea genelor *NTRK*, pacienții au fost studiați cu privire la tipuri multiple de tumori cu un număr limitat de pacienți în cazul unora dintre tipurile de tumori, cauzând incertitudine în ceea ce privește estimarea RRO pe tip de tumoare. Este posibil ca RRO în cazul numărului total al populației să nu reflecte răspunsul așteptat în cazul unui anumit tip de tumoră.

RRO în cazul unui număr de 30 pacienți pentru care s-a realizat cateterizare moleculară extinsă anterior administrării tratamentului cu Rozlytrek a fost de 56,7% [37,4, 74,5]; dintre aceștia, RRO în cazul unui număr de 24 pacienți care au prezentat alte modificări genomice suplimentar fuziunii genelor *NTRK* a fost de 50% [29,1,70,9], iar RRO în cazul a 6 pacienți fără modificări genomice a fost de 83,3% [35,9, 99,6].

#### *Răspunsul intracranian*

O evaluare BICR a dus la un subgrup de 16 pacienți adulți având metastaze ale SNC la inițierea tratamentului, incluzând 8 pacienți cu leziuni măsurabile la nivelul SNC. Răspunsul intracranian (IC) evaluat de BICR conform RECIST v1.1 a fost raportat la 5 din acești 8 pacienți (1 RC și 4 RP), pentru o RRO de 62,5% (Î 95%: 24,5, 91,5) și DR de NE (5,0, NE). Patru din acești 8 pacienți au primit radioterapie intracraniană la creier cu 2 luni înainte de începerea tratamentului cu Rozlytrek.

#### *Tumoră primară a SNC*

În cele 3 studii, șapte pacienți adulți cu tumori primare ale SNC au fost tratați cu Rozlytrek și monitorizați pentru o perioadă de minimum 6 luni. Un pacient din cei 7 pacienți adulți a avut un răspuns obiectiv evaluat de BICR conform RANO.

#### *Eficacitatea la copii și adolescenți*

Eficacitatea Rozlytrek la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și mai mare s-a bazat pe extrapolarea datelor obținute din trei studii clinice deschise cu un singur braț la pacienții adulți cu tumori solide pozitive pentru fuziunea *NTRK* (ALKA, STARTRK-1 și STARTRK-2) și pe datele farmacocinetice și de eficacitate obținute de la pacienți copii și adolescenți incluși în studiul STARTRK-NG. Cel mai bun răspuns per ansamblu, după cum a fost evaluat pe baza BICR la 5 pacienți copii și adolescenți (toți pacienții au avut vârsta mai mică de 12 ani și au avut mai mult de 6 luni de monitorizare; 3 pacienți au avut tumori solide și 2 pacienți au avut tumori SNC primare) a

indicat 2 răspunsuri complete (glioblastom epitelioid și fibrosarcom infantil) și 3 răspunsuri parțiale (gliom de grad înalt, fibrosarcom infantil și melanom metastazic). Răspunsurile de la 4 din 5 pacienți copii și adolescenți erau în derulare la momentul închiderii analizei datelor (vezi pct. 4.2).

### NSCLC ROS1-pozitiv

Eficacitatea Rozlytrek a fost evaluată într-un eșantion de subgrup de pacienți cu NSCLC metastatic, ROS1-pozitiv, care au fost tratați cu Rozlytrek 600 mg administrat oral, o dată pe zi și care au fost înrolați în unul din cele trei studii clinice deschise, multicentrice, cu un singur braț de tratament (ALKA, STARTRK-1 și STARTRK-2). Pentru a fi incluși în eșantionul de subgrup, pacienții trebuiau să aibă afecțiunea confirmată histologic, recidivată sau metastatică, NSCLC ROS1-pozitiv, scor de performanță ECOG  $\leq 2$ , măsurabilă pe baza RECIST v1.1,  $\geq 6$  luni de monitorizare și nicio terapie anterioară cu inhibitor de ROS1. Toți pacienții au fost evaluați pentru leziuni SNC la începutul tratamentului.

Obiectivele finale primare de eficacitate au fost RRO și DR, evaluate de BICR utilizând RECIST v1.1. Obiectivele finale secundare de eficacitate au inclus SFP, SG, iar la pacienții care au prezentat metastaze ale SNC la inițierea tratamentului – RRO-IC și DR-IC (evaluate, de asemenea de BICR utilizând RECIST v1.1).

Eficacitatea a fost evaluată la 161 pacienți cu NSCLC ROS1-pozitiv. Caracteristicile demografice și de boală la inițierea tratamentului ale populației evaluabile pentru eficacitate au fost următoarele: 35,4% bărbați, vârsta mediană 54 ani (interval: de la 20 ani la 86 ani), 24,2% și 4,3% erau peste 65 ani și respectiv 75 ani, 44,1% albi caucazieni, 45,3% asiatici, 4,3% negri, 2,6% hispanici sau latino și 62,7% care nu au fumat niciodată. Scorul de performanță ECOG (Grupul Cooperativ Central European de Oncologie) la inițierea tratamentului a fost 0 (41%), 1 (49,1%) sau 2 (9,9%). Cei mai mulți pacienți (98,1%) aveau boală metastazată [cele mai frecvente locuri fiind ganglionii limfatici (69,6%), plămânii (50,3%) și creierul (32,9%)], 1,9% aveau boală avansată local, iar la 37,3% din pacienți nu li s-au administrat tratamente sistemice anterioare pentru boli metastazice. Pozitivitatea ROS1 a fost determinată prin NGS la 83% dintre pacienți, prin FISH la 9% din pacienți, și prin RT-PCR la 8% dintre pacienți. Durata mediană globală a monitorizării de la administrarea primei doze a fost de 15,8 luni.

Rezultatele eficacității de la pacienții cu NSCLC ROS1-pozitiv sunt prezentate în Tabelul 9.

**Tabelul 9: Eficacitatea globală evaluată de BICR la pacienții cu NSCLC ROS1-pozitiv**

<b>Criteriul de evaluare a eficacității</b>	<b>Rozlytrek N= 161</b>
<b>Obiective finale primare de eficacitate (evaluate de BICR; RECIST 1.1)</b>	
Rata de răspuns obiectiv	108/161
Numărul de răspunsuri	67,1% (59,25, 74,27)
RRO% (ÎÎ 95%)	14 (8,7%)
Răspuns complet, n (%)	94 (58,4%)
Răspuns parțial, n (%)	
<b>Durata răspunsului*</b>	
Numărul (%) pacienților cu evenimente	48/108 (44,4%)
Mediana, luni (ÎÎ 95%)	1,8**, 42,3**
Răspuns durabil 6 luni % (ÎÎ 95%)	83% (76, 90)
Răspuns durabil 9 luni % (ÎÎ 95%)	75% (67, 84)
Răspuns durabil 12 luni % (ÎÎ 95%)	63% (53, 73)
<b>Obiective finale secundare de eficacitate (evaluate de BICR; RECIST 1.1)</b>	
<b>SFP</b>	
Numărul (%) pacienților cu evenimente	82/161 (50,9%)
SFP la 6-luni % (ÎÎ 95%)	77% (70, 84)
SFP la 9-luni % (ÎÎ 95%)	66% (58, 74)
SFP la 12-luni % (ÎÎ 95%)	55% (47, 64)
<b>Supraviețuirea globală</b>	
Numărul (%) pacienților cu evenimente	38/161 (23,6%)
SFP la 6-luni % (ÎÎ 95%)	91% (87, 96)
SFP la 9-luni % (ÎÎ 95%)	86% (81, 92)
SFP la 12-luni % (ÎÎ 95%)	81% (74, 87)
NE=nu se poate estima. Intervalele de încredere (ÎÎ) calculate folosind metoda Clopper-Pearson. * Incidența fără evenimente pe baza estimărilor Kaplan-Meier ** Cenzurate	

Eficacitatea evaluabilă la pacienții cu NSCLC, ROS1-pozitiv, cu  $\geq 12$  luni perioadă de monitorizare (N = 94), a fost pentru RRO de 73,4% (ÎÎ 95%: 63,3, 82), pentru DR mediană de 16,5 luni (ÎÎ 95%: 14,6, 28,6) și pentru SFP mediană de 16,8 luni (ÎÎ 95%: 12, 21,4).

#### *Răspunsul intracranian*

Din evaluarea BICR a rezultat un subgrup de 46 pacienți cu NSCLC, ROS1-pozitiv, având metastaze ale SNC la inițierea tratamentului, inclusiv 24 pacienți cu leziuni ale SNC măsurabile. Răspunsul intracranian evaluat de BICR conform RECIST v1.1 a fost raportat la 19 din acești 24 pacienți (3 RC și 12 RP), pentru o RRO de 79,2% (ÎÎ 95%: 57,8, 92,9). Procentul de pacienți (ÎÎ 95%) cu DR  $\geq 6$  luni,  $\geq 9$  luni și  $\geq 12$  luni a fost de 76% (56, 97), 62% (38, 86), și respectiv de 55% (29, 80) (estimările Kaplan-Meier). Nouă din acești 24 pacienți au primit radioterapie intracraniană la creier cu 2 luni înainte de începerea tratamentului cu Rozlytrek.

#### Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rozlytrek la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul tumorilor solide, avansate local sau metastazate, care prezintă o fuziune de gene de tipul *NTRK* (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Parametrii farmacocinetici pentru entrectinib și metabolitul său activ major (M5) au fost caracterizați la pacienții cu tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul *NTRK* și cu NSCLC *ROS1*-pozitiv și la voluntari sănătoși. Farmacocinetica entrectinib și a M5 este liniară și nu depinde de doză sau de timp. Starea la echilibru este obținută în decurs de o săptămână pentru entrectinib și două săptămâni pentru M5 ulterior administrării zilnice de Rozlytrek.

Entrectinib este un substrat slab al P-gp pe baza datelor *in vitro*. Contribuția exactă *in vivo* a P-gp nu este cunoscută. M5 este un substrat al P-gp. Entrectinib nu este un substrat al BCRP, dar M5 este un substrat al BCRP. Entrectinib și M5 nu sunt substraturi ale OATP 1B1 sau OATP1B3.

### Absorbție

În urma administrării unei singure doze orale de 600 mg de Rozlytrek pacienților cu tumori solide pozitive pentru fuziunea *NTRK* și cu NSCLC *ROS1*-pozitiv postprandial, entrectinib a fost absorbit rapid, având un timp până la atingerea concentrației maxime ( $T_{max}$ ) de aproximativ de la 4 la 6 ore. Pe baza analizei farmacocinetice a populației, starea de echilibru s-a atins în decurs de 5 zile în cazul tratamentului cu o doză de 600 mg de entrectinib administrată o dată pe zi.

Nu s-au observat efecte semnificative din punct de vedere clinic ale alimentelor asupra biodisponibilității entrectinib.

### Distribuție

Entrectinib și metabolitul său activ major M5 se leagă puternic de proteinele plasmatice umane independent de concentrațiile medicamentelor. În plasma umană, entrectinib și M5 au prezentat o legare similară a proteinelor, > 99% dintre acestea fiind legate la o concentrație relevantă din punct de vedere clinic.

După o singură doză orală de entrectinib, volumul mediu geometric al distribuției ( $V_z/F$ ) a fost de 600 l, sugerând o distribuție extinsă a medicamentului. Entrectinib a arătat raporturi constante ale concentrației creier/plasmă de 0,4 la 2,2 în cazul mai multor specii de animale (șoarece, șobolan și câine) la expuneri sistemice relevante din punct de vedere clinic.

### Metabolizare

Entrectinib este metabolizat predominant de CYP3A4 (~76%). Contribuțiile minore ale mai multor CYP și UGT1A4 au fost estimate la < 25% în total. Metabolitul activ M5 (format de CYP3A4) și conjugatul direct al N-glucuronidei, M11 (format de UGT1A4) sunt cei doi metaboliți circulanți majori identificați.

### Eliminare

Modelul PK de populație a estimat o acumulare medie la nivel constant ulterior administrării unei doze zilnice de 600 mg entrectinib de 1,89 ( $\pm 0,381$ ) și 2,01 ( $\pm 0,437$ ) pentru M5. În urma administrării unei singure doze de entrectinib etichetat cu [ $^{14}C$ ], 83% din radioactivitate a fost eliminată prin fecale (36% din doză ca entrectinib nemodificat și 22% ca M5), cu o eliminare minimă prin urină (3%).

Entrectinib și M5 reprezintă aproximativ 73% din radioactivitatea în circulația sistemică la  $C_{max}$ , și aproximativ jumătate din  $ASC_{INF}$  a radioactivității totale.

Clearance-ul aparent estimat al analizei farmacocinetice a populației CL/F a fost de 19,6 l/h la entrectinib și, respectiv, 52,4 l/oră la M5. Timpii de înjumătățire a eliminării entrectinib și M5 au fost estimați la 20 și, respectiv, 40 de ore.

#### Liniaritate/Non-liniaritate

Entrectinib are o farmacocinetică liniară în intervalul dozelor de 100 mg până la 600 mg.

#### Farmacocinetica la grupele speciale de pacienți

##### Copii și adolescenți

Datele obținute din analizele farmacocinetice populaționale arată că, la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și mai mare, o doză de 400 mg de Rozlytrek administrată o dată pe zi pentru o SC, cu un interval cuprins între 1,11 m<sup>2</sup> la 1,50 m<sup>2</sup>, și o doză de 600 mg de Rozlytrek administrată o dată pe zi pentru o SC  $\geq 1,51$  m<sup>2</sup>, duce la o expunere sistemică similară cu cea obținută la adulții tratați cu 600 mg de Rozlytrek, o dată pe zi.

##### Vârșnici

Nu s-au observat diferențe ale expunerii la entrectinib între pacienții cu vârsta peste 65 de ani și adulții mai tineri, pe baza analizei farmacocinetice.

##### Insuficiență renală

Cantități neglijabile de entrectinib și metabolitul său activ M5 sunt eliminate nemodificate prin urină (~3% din doză), indicând rolul minor al clearance-ului renal în eliminarea entrectinib. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, farmacocinetica entrectinib nu este afectată în mod semnificativ în cazul insuficienței renale. Impactul insuficienței renale severe asupra farmacocineticii entrectinib nu este cunoscut.

##### Insuficiență hepatică

Întrucât eliminarea entrectinib se realizează predominant prin metabolizarea în ficat, insuficiența hepatică poate crește concentrația plasmatică a entrectinib și/sau a metabolitului său activ major, M5. Există date clinice limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică.

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica entrectinib pe baza afectării hepatice ușoare. Impactul afectării hepatice moderate-severe asupra farmacocineticii entrectinib este necunoscut.

##### Efectele vârstei, greutății corporale, rasei și sexului

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica entrectinib în funcție de vârstă (de la 4 ani până la 86 ani), sex, rasă (asiatici, negri și caucazieni) și greutate corporală (32 kg până la 130 kg).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pentru a stabili potențialul carcinogen al entrectinib.



## Genotoxicitate

Entrectinib nu a fost mutagen *in vitro* în testul bacterian de mutație inversă (testul Ames), dar a demonstrat un potențial pentru segregarea anormală a cromozomilor (aneugenitate) pe limfocite periferice umane cultivate. Entrectinib nu a fost clastogen sau aneugenic în testul *in vivo* cu micronuclei la șobolan și nu a indus deteriorarea ADN-ului într-un test Comet la șobolan.

## Afectarea fertilității

Nu s-au efectuat studii dedicate de fertilitate la animale pentru a evalua efectul entrectinib. Nu s-au observat efecte adverse ale entrectinib asupra organelor reproducătoare ale bărbaților și femeilor în studiile de toxicologie la doză repetată la șobolan și câine la o expunere de 2,4 ori și, respectiv, 0,6 ori mai mare decât cea umană în funcție de ASC la doza recomandată pentru om.

## Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Într-un studiu asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolan, toxicitatea maternă (creștere redusă în greutate și consum redus de alimente) și malformațiile fetale (inclusiv defecte parietale ale corpului și malformații ale vertebrelor și coastelor) au fost observate la o doză de entrectinib de 200 mg/kg/zi, care reprezintă aproximativ de 2 ori mai mult decât expunerea umană în funcție de ASC la doza recomandată. Greutatea corporală fetală dependentă de răspunsul la doză (doză mică, medie și mare) și osificarea scheletală redusă (doză medie și mare) au fost observate la expuneri echivalente cu < 2 ori decât expunerea umană în funcție de ASC, la doza recomandată.

## Toxicitatea în studii cu doze repetate

Toxicitățile asociate entrectinib în studii cu doze repetate la șobolani și câini adulți și șobolani tineri s-au observat în cazul SNC (convulsii, mers anormal, frisoane) la expuneri echivalente cu  $\geq 0,2$  ori expuneri umane în funcție de  $C_{max}$  la doza recomandată, tegument (cruste/leziuni cutanate) și parametrii RBC reduși la expuneri echivalente cu  $\geq 0,1$  ori expuneri umane în funcție de ASC la doza recomandată. La șobolani și câinii adulți, efectele la nivel hepatic (ALT crescut și necroză hepatocelulară) s-au observat la expuneri echivalente cu  $\geq 0,6$  ori expuneri umane în funcție de ASC la doza recomandată. La câini, diaree la expuneri echivalente cu  $\geq 0,1$  ori expuneri umane în funcție de ASC la doza recomandată și prelungiri ale intervalului QT/QTc la expuneri echivalente cu  $\geq 0,1$  ori expuneri umane în funcție de  $C_{max}$  la doza recomandată au fost observate de asemenea.

## Studiu toxicologic la șobolani tineri

Într-un studiu toxicologic, cu durata de 13 săptămâni, efectuat la șobolani tineri, animalele au fost dozate zilnic din ziua 7 post-natală până în ziua 97 (aproximativ echivalent cu intervalul de la nou-născut la adult la om). S-au observat, în plus față de efectele asupra SNC, ptoză și efecte asupra pielii, scăderea parametrilor RBC și efecte asupra creșterii și dezvoltării în fazele de dozaj și recuperare, inclusiv creștere redusă în greutate și maturizare sexuală întârziată (la  $\geq 4$  mg/kg/zi, aproximativ de 0,1 ori expunerea umană în funcție de ASC la doza recomandată). S-au observat deficiențe la evaluările neurocomportamentale, care au inclus o baterie de teste funcționale bazate pe observație (pronație insuficientă, aderență redusă a membrilor anterioare și posterioare care pare să se manifeste mai târziu în viață), învățarea și memoria (la  $\geq 8$  mg/kg/zi, aproximativ de 0,2 ori expunerea umană în funcție de ASC la doza recomandată) și lungimea redusă a femurului (la  $\geq 16$  mg/kg/zi, aproximativ de 0,3 ori expunerea umană în funcție de ASC la doza recomandată).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Acid tartaric  
Lactoză  
Hipromeloză  
Crospovidonă  
Celuloză microcristalină  
Siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Învelișul capsulei

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172 – capsule de 100 mg)  
Galben amurg FCF (E110 – capsule de 200 mg)

#### Cerneala de inscripționare

Shellac  
Propilenglicol  
Indigotină (E132)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Rozlytrek 100 mg capsule

Flacoane din HDPE, prevăzute cu dispozitiv de închidere securizat pentru copii și cu un gel desicant de siliciu integrat în capac, conținând 30 capsule.

#### Rozlytrek 200 mg capsule

Flacoane din HDPE, prevăzute cu dispozitiv de închidere securizat pentru copii și cu un gel desicant de siliciu integrat în capac, conținând 90 capsule.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 31 Iulie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/> și pe site-ul {numele Agenției SM (link)}>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Whylen  
Germania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de Punere pe Piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a caracteriza suplimentar eficacitatea entrectinib la pacienții cu afecțiune a SNC la inițierea tratamentului, DAPP trebuie să realizeze și să depună rezultatele unui studiu clinic randomizat, controlat, comparativ cu crizotinib la pacienții netratați anterior pentru neoplasm bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), <i>ROSI</i> -pozitiv. Obiectivul final primar va fi SFP pentru subgrupul de pacienți cu metastaze ale SNC la inițierea tratamentului. Trebuie să fie depus raportul studiului clinic până la:	31 Decembrie 2027

**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data limită
Pentru a confirma suplimentar eficacitatea histologic-independentă a entrectinib la adulți, copii și adolescenți, DAPP trebuie să depună o analiză globală a unui eșantion crescut de pacienți care prezintă o fuziune de tipul NTRK, proveniți din studiile clinice în curs de desfășurare STARTRK-2, STARTRK-NG și orice studiu clinic suplimentar desfășurat conform unui protocol autorizat. DAPP trebuie să depună rezultatele unei analize intermediare de siguranță și eficacitate la pacienții adulți, copii și adolescenți evaluabili din punct de vedere al eficacității asupra NTRK, inclusiv adolescenții care sunt disponibili conform planului de analiză statistică integrat.	31 Martie 2027
Pentru a investiga suplimentar impactul prezenței/absenței altei modificări moleculare asupra eficacității entrectinib, DAPP trebuie să depună rezultatele provenite din profilarea genomică a tumorii, din plasmă și/sau țesut, atunci când este posibil, la momentul inițial și progresiv, împreună cu asocierea rezultatelor clinice pentru fiecare tip histologic al tumorii, pentru pacienții din analiza globală actualizată.	31 Martie 2027

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rozlytrek 100 mg capsule  
entrectinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține entrectinib 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule

30 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MEDICAMENTELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1460/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rozlytrek 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rozlytrek 100 mg capsule  
entrectinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține entrectinib 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule

30 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MEDICAMENTELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rozlytrek 200 mg capsule  
entrectinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține entrectinib 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză și colorant azoic galben amurg FCF (E 110). Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule

90 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MEDICAMENTELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1460/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rozlytrek 200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rozlytrek 200 mg capsule  
entrectinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține entrectinib 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză și colorant azoic galben amurg FCF (E110). Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule

90 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MEDICAMENTELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Rozlytrek 100 mg capsule Rozlytrek 200 mg capsule entrectinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Rozlytrek și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rozlytrek
3. Cum să utilizați Rozlytrek
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rozlytrek
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Rozlytrek și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Rozlytrek**

Rozlytrek este un medicament utilizat pentru tratarea cancerului, care conține substanța activă entrectinib.

##### **Pentru ce se utilizează Rozlytrek**

Rozlytrek se utilizează pentru tratarea fie a:

- adulților și copiilor cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu tumori solide (cancer) din diferite părți ale corpului care sunt provocate de o modificare a genei receptorului neurotrofic de tirozin - kinază (*NTRK*), sau
- adulților cu un tip de cancer pulmonar numit „cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici” (NSCLC), care este cauzat de o modificare a genei *ROS1*.

##### Tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul *NTRK*

Se utilizează atunci când:

- un test care arată că, celulele dumneavoastră canceroase au o modificare a genei numită „*NTRK*” și s-a extins la organele afectate sau în diferite părți ale corpului sau în cazul în care este probabil ca o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea cancerului să provoace complicații severe (vezi „Cum funcționează Rozlytrek” mai jos), și

- nu ați primit tratament cu medicamente denumite inhibitori *NTRK*
- alte tratamente nu au funcționat sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

### Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) *ROS1*-pozitiv

Se utilizează dacă aveți cancer pulmonar:

- „*ROS1*-pozitiv” – asta înseamnă că celulele dumneavoastră canceroase au o modificare a genei numit „*ROS1*” (vezi „Cum funcționează Rozlytrek” mai jos),
- care s-a răspândit în alte părți ale corpului dumneavoastră (metastatic) și
- nu ați primit tratament cu medicamente numite inhibitori *ROS1*.

### **Cum funcționează Rozlytrek**

Rozlytrek funcționează prin blocarea acțiunii enzimelor anormale cauzate de modificarea genelor *NTRK* sau *ROS1* care produc enzimele. Enzimele cu defecte încurajează proliferarea celulelor canceroase.

Rozlytrek poate încetini sau opri proliferarea cancerului. De asemenea, poate ajuta la reducerea acestuia.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rozlytrek**

### **Nu trebuie să utilizați Rozlytrek:**

- dacă sunteți alergic la entrectinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Rozlytrek.

### **Precauții și atenționări**

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua Rozlytrek dacă:

- ați prezentat recent pierderi ale memoriei, stare de confuzie, halucinații sau modificări ale stării mentale
- ați avut în trecut fracturi osoase sau afecțiuni care pot crește riscul dumneavoastră de rupere a oaselor, denumite ‘osteoporoză’ sau ‘osteopenie’
- luați medicamente care scad valorile acidului uric din sângele dumneavoastră
- aveți insuficiență cardiacă (o incapacitate a inimii dumneavoastră de a pompa sânge în mod adecvat pentru a alimenta cu oxigen organismul) – semnele pot include tuse, dificultăți de respirație și picioare sau brațe umflate.
- aveți o tulburare de conducere cardiacă denumită „prelungirea intervalului QT” – aceasta se observă pe o „electrocardiogramă” (EKG), sau niveluri scăzute ale electroliților (potasiu, magneziu, calciu sau fosfor) în sângele dumneavoastră.
- aveți o problemă moștenită denumită „intoleranță la galactoză”, „deficiență congenitală de lactoză” sau „malabsorbția glucozei și galactozei”

### **Rozlytrek împreună cu alte medicamente**

Spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, deoarece Rozlytrek poate afecta modul în care funcționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care funcționează Rozlytrek .

În special, spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente utilizate împotriva infecțiilor fungice (antifungice) – cum ar fi ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- medicamente utilizate pentru tratarea sindromului imunodeficienței umane dobândite (SIDA)/ infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) – cum ar fi ritonavir sau saquinavir
- o plantă medicinală utilizată împotriva depresiei - sunătoare
- medicamente utilizate pentru oprirea convulsiilor sau crizelor (antiepileptice) – cum ar fi fenitoina, carbamazepina sau fenobarbital
- medicamente utilizate pentru tratarea tuberculozei – cum ar fi rifampicina, rifabutină.
- medicamente pentru tratarea cancerelor solide și a cancerului de sânge – toptecan, lapatinib, mitoxantron, apalutamidă, metotrexat
- un medicament pentru inflamarea încheieturilor sau boala autoimună a încheieturilor (artrita reumatoidă) – metotrexat
- un medicament pentru cefalee tip migrenă – ergotamină
- un medicament pentru ameliorarea durerii severe – fentanil
- un medicament pentru boli mentale (psihoză) sau mișcări și sunete involuntare, cunoscut ca sindromul Tourette – pimozidă
- un medicament pentru bătăi neregulate ale inimii – chinidină
- medicamente pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge – warfarină, etexilat de dabigatran
- medicamente pentru refluxul gastric (arsură) – cisapridă, omeprazol
- medicamente utilizate pentru reducerea nivelului de colesterol din sânge – atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin
- medicamente care reduc reacțiilor imune ale organismului dumneavoastră sau prevenirea rejektului organului transplantat de către organism – sirolimus, tacrolimus, ciclosporină
- medicamente pentru depresie – paroxetina, fluvoxamina
- medicamente pentru reducerea nivelului de zahăr din sânge – repaglinida, tolbutamida
- medicamente pentru hipertensiune – bosentan, felodipina, nifedipina, verapamil.

Dacă luați oricare dintre medicamentele de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Rozlytrek.

### **Rozlytrek împreună cu alimente și băuturi**

Nu beți suc de grapefruit și nu mâncați grapefruit sau portocale de Sevilla pe durata tratamentului cu Rozlytrek. Acesta poate crește cantitatea de medicament din sânge până la valori dăunătoare.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

#### Femeile și contracepția

Nu trebuie să rămâneți însărcinată în timp ce utilizați acest medicament, deoarece ar putea să-i facă rău copilului. Dacă puteți rămâne însărcinată, trebuie să folosiți metode contraceptive foarte eficiente pe durata tratamentului și timp de cel puțin 5 săptămâni după încetarea tratamentului.

Nu se cunoaște dacă Rozlytrek poate reduce efectul dispozitivelor și pilulelor contraceptive (pilule sau contraceptive hormonale implantate). Trebuie să utilizați o altă metodă contraceptivă de încredere, cum ar fi o metodă de barieră (de exemplu, prezervativul) pentru a nu rămâne însărcinată în timp ce luați Rozlytrek și timp de 5 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive potrivite pentru dumneavoastră și partenerul dumneavoastră.

## Bărbații și contracepția

Partenera dumneavoastră nu trebuie să rămână însărcinată în timp ce dumneavoastră utilizați acest medicament, deoarece ar putea să-i facă rău copilului. Dacă partenera dumneavoastră poate rămâne însărcinată, trebuie să folosiți metode contraceptive foarte eficiente pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după încetarea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive potrivite pentru dumneavoastră și partenera dumneavoastră.

## Sarcina

- Nu utilizați Rozlytrek dacă sunteți însărcinată, deoarece ar putea să-i facă rău bebelușului.
- Dacă rămâneți însărcinată în timp ce utilizați acest medicament sau în cele 5 săptămâni după ce ați luat ultima doză, spuneți-i medicului dumneavoastră imediat.

## Alăptarea

Nu alăptați în timp ce utilizați acest medicament, deoarece nu se știe dacă Rozlytrek poate trece în laptele matern și ar putea așadar să-i facă rău copilului dumneavoastră.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Rozlytrek vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Rozlytrek vă poate cauza:

- să aveți vedere încețoșată
- să vă simțiți amețit
- să leșinați (pierderea cunoștinței)
- să vă simțiți obosit
- să aveți modificări în starea dumneavoastră mentală, să vă simțiți confuz sau să vedeți lucruri care nu există (halucinații).

Dacă apar aceste reacții, nu trebuie să conduceți vehicule, să mergeți pe bicicletă sau să folosiți utilaje grele până când simptomele nu dispar. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă puteți conduce vehicule sau folosi utilaje.

## **Rozlytrek conține:**

1. • **lactoză** (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că nu puteți tolera sau digera anumite zaharuri, contactați-l pe acesta înainte de a utiliza acest medicament.
2. • **galben auriu FCF (E 110) doar în capsulele de 200 mg**. Acesta este un agent de colorare care poate provoca reacții alergice.

## **3. Cum să utilizați Rozlytrek**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

## **Doza recomandată**

### Adulți

- Doza recomandată este de 3 capsule de 200 mg o dată pe zi (cantitatea totală 600 mg).
- Dacă nu vă simțiți bine, uneori medicul dumneavoastră vă poate reduce doza, vă poate întrerupe tratamentul pentru o scurtă perioadă de timp sau vă poate întrerupe tratamentul definitiv.

### Copii

- Rozlytrek poate fi administrat copiilor cu vârsta de 12 ani sau mai mare.

- Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă de administrat, în funcție de înălțimea și greutatea copilului.

### **Cum se administrează**

Luați Rozlytrek pe gură, cu sau fără alimente. Înghițiți fiecare capsulă întregă. Nu deschideți și nu dizolvați capsulele deoarece conținutul capsulelor are un gust foarte amar.

### **Dacă vomitați după ce ați luat Rozlytrek**

Dacă vomitați imediat după ce ați luat o doză de Rozlytrek, luați încă o doză.

### **Dacă luați mai mult Rozlytrek decât trebuie**

Dacă luați mai mult Rozlytrek decât trebuie, discutați cu un medic sau mergeți la spital imediat. Luați ambalajul medicamentului și acest prospect cu dumneavoastră.

### **Dacă uitați să luați Rozlytrek**

- Dacă următoarea doză este la mai mult de 12 ore, luați doza omisă imediat ce vă amintiți.
- Dacă următoarea doză este la mai puțin de 12 ore, nu luați doza omisă. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză omisă.

### **Dacă încetați să luați Rozlytrek**

Nu încetați să luați acest medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să luați Rozlytrek în fiecare zi, atâta timp cât medicul vă prescrie acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea cu acest medicament.

### **Reacții adverse grave**

Spuneți-i medicului dumneavoastră imediat dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse după ce luați Rozlytrek. Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza, vă poate întrerupe tratamentul pentru o scurtă perioadă de timp sau vă poate întrerupe tratamentul definitiv:

- dacă tușiți, aveți dificultăți de respirație, picioare sau brațe umflate (retenție de lichide). Acestea pot fi semnele unor probleme ale inimii
  - dacă vă simțiți confuz, aveți schimbări ale dispoziției, probleme de memorie sau halucinații (vedeți lucruri care nu există)
  - dacă vă simțiți amețit sau aveți senzația de cap ușor sau vă simțiți inima că bate neregulat sau mai repede, întrucât acestea pot fi un semn al ritmului inimii anormal
  - dacă observați orice durere articulară, durere osoasă, deformări sau modificări în capacitatea de a vă deplasa
3. • dacă aveți probleme cu rinichii sau artrită, deoarece aceasta poate fi rezultatul unor niveluri de acid uric din sânge

## Alte reacții adverse

Spuneți-i medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane:

- senzație de oboseală
- constipație
- modificări ale gustului
- senzație de dezechilibru sau amețală
- umflături
- diaree
- senzație de rău
- simț tactil anormal cu senzație de mâncărime, usturime sau arsură
- lipsa unui număr suficient de hematii (anemie)
- dificultăți de respirație
- creștere în greutate
- valori crescute ale creatininei din sânge (o substanță eliminată în mod normal de rinichi în urină durere, inclusiv durere de spate, de gât, durere musculoscheletică, durere la extremități
- vărsături
- tuse
- febră
- durere musculară
- durere articulară
- dureri de cap
- tensiune arterială scăzută
- valori crescute ale anumitor enzime ale ficatului din sânge (AST/ALT)
- senzație neplăcută anormală în brațe sau picioare
- lipsa coordonării mușchilor, mers dezechilibrat
- perturbări ale ritmului normal al somnului
- infecții pulmonare
- infecții ale căilor urinare
- slăbiciune musculară
- apetit redus
- vedere încețoșată
- erupții trecătoare pe piele
- valori scăzute ale unui tip de leucocite denumite neutrofile
- durere de stomac
- incapacitatea de a goli complet vezica urinară
- dificultăți de înghițire

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane:

- tulburări de dispoziție
- deshidratare
- lichid în plămâni
- leșin
- creșterea sensibilității pielii la lumină

**Mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 persoane:

- modificări ale anumitor substanțe chimice din sângele dumneavoastră cauzate de distrugerea rapidă a celulelor tumorale, care poate cauza leziuni ale organelor, incluzând rinichii, inima și ficatul.

Spuneți-i medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rozlytrek**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe sticlă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Rozlytrek**

Substanța activă este entrectinib.

Rozlytrek 100 mg: fiecare capsulă conține entrectinib 100 mg.

Rozlytrek 200 mg: fiecare capsulă conține entrectinib 200 mg.

Celelalte componente sunt:

- *Conținutul capsulei:* acid tartaric, lactoză (vezi pct. 2 „Rozlytrek conține lactoză”), hipromeloză, crospovidonă, celuloză microcristalină, siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
- *Învelișul capsulei:* hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172; pentru Rozlytrek 100 mg), galben amurg FCF (E 110; pentru Rozlytrek 200 mg capsule). Vezi pct. 2 „Rozlytrek conține galben amurg FCF (E 110)”.
- *Cerneala de inscripționare:* shellac, propilenglicol, indigotină (E132).

### **Cum arată Rozlytrek și conținutul ambalajului**

Rozlytrek 100 mg capsule sunt opace, de culoare galbenă, având inscripționat pe corpul capsulei textul ENT 100 cu albastru.

Rozlytrek 200 mg capsule sunt opace, de culoare portocalie, având inscripționat pe corpul capsulei textul ENT 200 cu albastru.

Capsulele sunt eliberate în flacoane care conțin:

- 30 capsule de Rozlytrek 100 mg, sau
- 90 capsule de Rozlytrek 200 mg.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania



**Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/sicte Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(vezi Irlanda)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

<----->

#### **ANEXA IV**

### **CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE**

**Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:**

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.