

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly
Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg entrektinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 65 mg laktózy.

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg entrektinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 130 mg laktózy a 0,6 mg azofarbiva pomarančová žltá FCF (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti 2 (dĺžka 18 mm) s nepriehľadným žltým telom a viečkom, s označením ENT 100 vytlačeným modrým atramentom na tele.

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti 0 (dĺžka 21,7 mm) s nepriehľadným oranžovým telom a viečkom, s označením ENT 200 vytlačeným modrým atramentom na tele.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rozlytrek v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších so solídnyimi nádormi exprimujúcimi fúziu génov rodiny *NTRK* (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*; neurotrofické receptorové tyrozínkinázy),

- ktorí majú ochorenie, ktoré je lokálne pokročilé, metastatické alebo ktorého chirurgická resekcia by pravdepodobne viedla k závažnej morbidite a
- ktorí doteraz neboli liečení inhibítorom *NTRK*
- pre ktorých neexistujú žiadne uspokojivé možnosti liečby (pozri časti 4.4 a 5.1).

Rozlytrek v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s *ROS1*-pozitívnym pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), ktorí doteraz neboli liečení inhibítormi *ROS1*.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Rozlytrekom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Výber pacientov

Solidne nádory s pozitívou fúzie génov rodiny NTRK

Pre výber pacientov so solídnymi nádormi s pozitívou fúzie génov rodiny *NTRK* je potrebná validovaná analytická metóda. Pred začiatkom liečby Rozlytrekom sa musí stanoviť pozitívita fúzie génov rodiny *NTRK* (pozri časť 5.1).

ROS-1 pozitívny nemalobunkový karcinóm pľúc

Pre výber pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC je potrebná validovaná metóda. Pred začiatkom liečby Rozlytrekom sa musí stanoviť pozitívita *ROS-1* (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka pre dospelých je 600 mg entrektinibu jedenkrát denne.

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších je 300 mg/m² plochy telesného povrchu (*body surface area*, BSA) entrektinibu jedenkrát denne (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pre pediatrických pacientov

Plocha telesného povrchu (<i>body surface area</i>, BSA)	Dávka podávaná jedenkrát denne
1,11 m ² až 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

Dĺžka trvania liečby

Odporúča sa liečiť pacientov Rozlytrekom až do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity.

Odložené alebo vynechané dávky

Ak dôjde k vynechaniu plánovanej dávky Rozlytreku, pacienti ju môžu užiť neskôr, pokiaľ do užitia ďalšej dávky nezostáva menej ako 12 hodín. Ak dôjde k vracaniu ihneď po užití dávky Rozlytreku, pacienti môžu túto dávku znovu užiť.

Úpravy dávky

Zvládnutie nežiaducich reakcií si môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie liečby Rozlytrekom, a to v prípade špecifických nežiaducich reakcií (pozri tabuľku 4) alebo na základe lekárovho zhodnotenia bezpečnosti alebo znášanlivosti liečby u pacienta.

Dospelí

U dospelých sa dávka Rozlytreku môže znížiť najviac dvakrát podľa znášanlivosti liečby (pozri tabuľku 2). Liečba Rozlytrekom sa má natrvalo ukončiť, ak pacienti nie sú schopní tolerovať dávku 200 mg jedenkrát denne.

Tabuľka 2: Schéma zníženia dávky pre dospelých pacientov

Schéma zníženia dávky	Veľkosť dávky
Odporúčaná dávka	600 mg jedenkrát denne
Prvé zníženie dávky	400 mg jedenkrát denne
Druhé zníženie dávky	200 mg jedenkrát denne

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších sa dávka Rozlytreku môže znížiť najviac dvakrát podľa znášateľnosti liečby (pozri tabuľku 3).

U niektorých pacientov je potrebné intermitentné (prerušované) podávanie, aby sa dosiahla odporúčaná znížená celková týždenná pediatrická dávka. Liečba Rozlytrekom sa má natrvalo ukončiť, ak pacienti nie sú schopní tolerovať najnižšiu zníženú dávku.

Tabuľka 3: Schéma zníženia dávky pre pediatrických pacientov

Postup	BSA 1,11 m ² až 1,50 m ² (jedenkrát/denne)	BSA ≥ 1,51 m ² (jedenkrát/denne)
Odporúčaná dávka	400 mg	600 mg
Prvé zníženie dávky	300 mg	400 mg
Druhé zníženie dávky	200 mg, počas 5 dní každý týždeň*	200 mg
* 5 dní každý týždeň: pondelok, streda, piatok, sobota a nedeľa		

Odporúčania na úpravu dávky Rozlytreku u dospelých a pediatrických pacientov v prípade špecifických nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 4 (pozri časti 4.4 a 4.8).

Tabuľka 4: Odporúčané úpravy dávky Rozlytreku pri nežiaducich reakciách u dospelých a pediatrických pacientov

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Úprava dávkovania
Kongestívne srdcové zlyhávanie	Symptomatické pri miernej až stredne intenzívnej aktivite alebo námahe vrátane prípadov, keď je indikovaná intervencia (2. alebo 3. stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň Liečbu znovu začnite zníženou dávkou
	Závažné s príznakmi v pokoji, pri minimálnej aktivite alebo námahe alebo v prípade, keď je indikovaná intervencia (4. stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň Liečbu znovu začnite zníženou dávkou alebo liečbu ukončite, ak je to klinicky vhodné
Kognitívne poruchy	Netolerovateľné, ale stredne závažné zmeny narušajúce vykonávanie aktivít každodenného života (netolerovateľné, 2. stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou podľa klinickej potreby
	Závažné zmeny obmedzujúce vykonávanie aktivít každodenného života (3. stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou Liečbu znovu začnite zníženou dávkou
	Udalosť, pri ktorej je indikovaná urgentná intervencia (4. stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> Pri dlhotrvajúcich, závažných alebo netolerovateľných udalostiach liečbu Rozlytrekom ukončite, ak je to klinicky vhodné
Hyperurikémia	Symptomatická alebo 4. stupňa	<ul style="list-style-type: none"> Začnite podávať liek znižujúci hladinu urátu Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ nedôjde k zmierneniu prejavov alebo príznakov Liečbu Rozlytrekom znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou
Predĺženie QT intervalu	QTc interval 481 až 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ nedôjde k návratu do stavu pred liečbou Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou
	QTc interval dlhší ako 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ sa QTc interval neupraví na hodnotu pred liečbou Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou, ak sa zistia a korigujú faktory, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu Liečbu znovu začnite zníženou dávkou, ak sa <u>nezistia</u> iné faktory, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu
	Torsade de pointes; polymorfná komorová tachykardia; prejavy/príznaky závažnej arytmie	<ul style="list-style-type: none"> Liečbu Rozlytrekom natrvalo ukončite

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Úprava dávkovania
Vzostupy hladín transamináz	3. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na \leq 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou • Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou, ak dôjde k úprave stavu do 4 týždňov • Liečbu natrvalo ukončíte, ak nežiaduca reakcia neodzníe do 4 týždňov • Liečbu znovu začnite zníženou dávkou pri opakovaných udalostiach 3. stupňa, ktoré odznejú do 4 týždňov
	4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na \leq 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou • Liečbu znovu začnite zníženou dávkou, ak dôjde k úprave stavu do 4 týždňov • Liečbu natrvalo ukončíte, ak nežiaduca reakcia neodzníe do 4 týždňov • Liečbu natrvalo ukončíte pri opakovaných udalostiach 4. stupňa
	Hladina ALT alebo AST vyššia ako 3-násobok ULN a zároveň hladina celkového bilirubínu vyššia ako 2-násobok ULN (pri neprítomnosti cholestázy alebo hemolýzy)	<ul style="list-style-type: none"> • Liečbu Rozlytrekom natrvalo ukončíte
Anémia alebo neutropénia	3. alebo 4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na \leq 2. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou • Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou podľa klinickej potreby
Iné klinicky významné nežiaduce reakcie	3. alebo 4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nežiaduca reakcia neodzníe alebo sa nezmierni na 1. stupeň alebo nevráti do stavu pred liečbou • Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou, ak nežiaduca reakcia odznie do 4 týždňov • Zvážte trvalé ukončenie liečby, ak nežiaduca reakcia neodzníe do 4 týždňov • Liečbu natrvalo ukončíte pri opakovaných udalostiach 4. stupňa
*Závažnosť je definovaná podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (<i>Common Terminology Criteria, CTCAE</i>) Národného onkologického inštitútu (<i>National Cancer Institute, NCI</i>), verzia 4.0		

Silné alebo stredne silné inhibítory CYP3A

U dospelých a pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších sa má vyhnúť súbežnému použitiu silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A (pozri časť 4.4).

Ak sa u dospelých nedá vyhnúť súbežnému podávaniu silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A, počas liečby Rozlytrekom sa má ich použitie obmedziť na 14 dní a dávka Rozlytreku sa má znížiť takto:

- na 100 mg jedenkrát denne pri použití so silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5)
- na 200 mg jedenkrát denne pri použití so stredne silnými inhibítormi CYP3A.

Po vysadení súbežne podávaných silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A sa môže znovu podávať dávka Rozlytreku, ktorá bola užívaná pred nasadením silného alebo stredne silného inhibítora CYP3A. Pri inhibítorech CYP3A4 s dlhým polčasom môže byť potrebné vymývacie (*wash-out*) obdobie (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (Child-Pugh A), stredne závažnou (Child-Pugh B) alebo závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má starostlivo sledovať funkcia pečene a nežiaduce reakcie (pozri tabuľku 4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Entrektinib nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť entrektinibu u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Rozlytrek je určený na perorálne použitie. Tvrdé kapsuly sa majú prehltnúť vcelku a nesmú sa otvárať ani rozpúšťať, pretože obsah kapsuly je veľmi horký. Rozlytrek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2), ale nemá sa užívať s grapefruitom ani s grapefruitovou šťavou (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť pri rôznych typoch nádorov

Prínos Rozlytreku bol stanovený v klinických skúšaniach s jednou liečebnou skupinou, ktoré zahŕňali relatívne malú vzorku pacientov, ktorých nádory vykazujú fúziu génov rodiny *NTRK*. Priaznivé účinky Rozlytreku boli preukázané na základe miery celkovej odpovede na liečbu a trvania odpovede na liečbu u obmedzeného počtu typov nádorov. Účinok sa môže kvantitatívne líšiť v závislosti od typu nádoru, ako aj súbežne sa vyskytujúcich zmien v genóme (pozri časť 5.1). Z týchto dôvodov sa Rozlytrek má používať, iba ak neexistujú žiadne uspokojivé možnosti liečby (t.j. pri ktorých nebol preukázaný klinický prínos alebo ak takéto možnosti liečby boli vyčerpané).

Kognitívne poruchy

V klinických skúšaniach s Rozlytrekom boli hlásené kognitívne poruchy vrátane zmätenosti, zmien duševného stavu, poruchy pamäti a halucinácií (pozri časť 4.8). U pacientov starších ako 65 rokov sa zaznamenal vyšší výskyt týchto nežiaducich udalostí ako u mladších pacientov. U pacientov sa má sledovať možný výskyt prejavov kognitívnych zmien.

Podľa závažnosti kognitívnych porúch sa má liečba Rozlytrekom upraviť tak, ako je to opísané v tabuľke 4 v časti 4.2.

Pacienti majú byť informovaní o možnom vzniku kognitívnych zmien počas liečby Rozlytrekom. Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich objavia kognitívne poruchy, nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým príznaky nevymiznú (pozri časť 4.7).

Zlomeniny

Zlomeniny boli hlásené u 21,9 % (7/23) pediatrických pacientov liečených Rozlytrekom v klinických skúšaniach (pozri časť 4.8). Zlomeniny kostí boli hlásené u pacientov mladších ako 12 rokov a boli lokalizované v dolnej končatine (predovšetkým v oblasti bedra, stehrovej kosti a píšľaly (tibia)). Zlomeniny kostí sa u pediatrických pacientov zvyčajne vyskytli po nepatrnom úraze alebo bez úrazu. U 3 pacientov sa vyskytla viac ako jedna zlomenina a u 3 pacientov bola liečba Rozlytrekom prerušená z dôvodu zlomeniny. U všetkých pacientov sa v liečbe Rozlytrekom pokračovalo a všetky zlomeniny okrem jednej sa zahojili.

Pacienti s prejavmi alebo príznakmi zlomenín (napr. bolesť, abnormálna chôdza, zmeny pohyblivosti, deformita) majú byť urýchlene vyšetrení.

Hyperurikémia

U pacientov liečených entrektinibom bola pozorovaná hyperurikémia. Hladiny kyseliny močovej v sére sa majú vyšetriť pred začiatkom liečby Rozlytrekom a v pravidelných intervaloch počas liečby. U pacientov sa má sledovať možný výskyt prejavov a príznakov hyperurikémie. Má sa začať liečba liekmi znižujúcimi hladinu urátu, ak je to klinicky indikované, a liečba Rozlytrekom sa má pri prejavoch a príznakoch hyperurikémie prerušiť. Dávka Rozlytreku sa má upraviť podľa závažnosti tak, ako je to opísané v tabuľke 4 v časti 4.2.

Kongestívne srdcové zlyhávanie

V klinických skúšaniach s Rozlytrekom bolo u menej ako 5 % pacientov hlásené kongestívne srdcové zlyhávanie (KSZ) (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa pozorovali u pacientov, ktorí srdcové ochorenie mali alebo nemali v anamnéze, a u 70 % týchto pacientov ustúpili po začatí vhodnej klinickej liečby a/alebo po znížení dávky Rozlytreku/prerušení liečby Rozlytrekom.

U pacientov s príznakmi alebo známymi rizikovými faktormi KSZ sa má pred začiatkom liečby Rozlytrekom vyšetriť ejekčná frakcia ľavej komory (EFLK). Pacienti liečení Rozlytrekom majú byť

pozorne sledovaní a pacienti s klinickými prejavmi a príznakmi KSZ, zahŕňajúcimi dýchavičnosť alebo edém, majú byť vyšetrení a liečení tak, ako je to klinicky vhodné.

Podľa závažnosti KSZ sa má liečba Rozlytrekom upraviť tak, ako je to opísané v tabuľke 4 v časti 4.2.

Predĺženie QTc intervalu

U pacientov, ktorí boli liečení Rozlytrekom v klinických skúšaníach, bolo pozorované predĺženie QTc intervalu (pozri časť 4.8).

U pacientov, ktorí majú pred začiatkom liečby QTc interval dlhší ako 450 ms, u pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QTc intervalu a u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, sa má vyhnúť použitiu Rozlytreku.

U pacientov s nerovnováhou elektrolytov alebo so závažným ochorením srdca vrátane nedávno prekonaného infarktu myokardu, kongestívneho srdcového zlyhávania, nestabilnej angíny pectoris a bradyarytmií sa má vyhnúť použitiu Rozlytreku. Ak podľa názoru ošetrujúceho lekára možné prínosy Rozlytreku u pacienta s ktorýmkoľvek z týchto stavov prevažujú možné riziká, má sa vykonávať dodatočné monitorovanie a má sa zväžiť konzultácia u špecialistu.

Odporúča sa urobiť EKG vyšetrenie a stanoviť hladiny elektrolytov pred začiatkom liečby a po 1 mesiaci liečby Rozlytrekom. Odporúča sa aj pravidelné monitorovanie EKG a hladín elektrolytov podľa klinickej potreby počas celej liečby Rozlytrekom.

Podľa závažnosti predĺženia QTc intervalu sa má liečba Rozlytrekom upraviť tak, ako je to opísané v tabuľke 4 v časti 4.2.

Ženy vo fertilnom veku

Rozlytrek môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby a až do 5 týždňov po užití poslednej dávky Rozlytreku.

Pacienti, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby Rozlytrekom a 3 mesiace po užití poslednej dávky (pozri časti 4.6 a 5.3).

Liekové interakcie

Súbežné podávanie Rozlytreku so silným alebo stredne silným inhibítorom CYP3A zvyšuje plazmatické koncentrácie entrektinibu (pozri časť 4.5), čo by mohlo zvýšiť frekvenciu alebo závažnosť nežiaducich reakcií. U dospelých a pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších sa má vyhnúť súbežnému podávaniu Rozlytreku so silným alebo stredne silným inhibítorom CYP3A. Ak sa u dospelých pacientov súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, dávka Rozlytreku sa má znížiť (pozri časť 4.2).

Počas liečby Rozlytrekom sa má vyhnúť požívaniu grapefruitu a grapefruitových výrobkov.

Súbežné podávanie Rozlytreku so silným alebo stredne silným induktorom CYP3A alebo P-gp znižuje plazmatické koncentrácie entrektinibu (pozri časť 4.5), čo môže znížiť účinnosť Rozlytreku a má sa mu vyhnúť.

Intolerancia laktózy

Rozlytrek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Pomarančová žltá FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly obsahujú pomarančovú žltú FCF (E110), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky entrektinibu na iné lieky

Účinok entrektinibu na substráty CYP

Entrektinib je slabý inhibítor CYP3A4. Súbežné podávanie entrektinibu 600 mg jedenkrát denne s perorálnym midazolamom (citlivým substrátom CYP3A) u pacientov zvýšilo AUC midazolamu o 50 %, ale znížilo C_{max} midazolamu o 21 %. Odporúča sa opatrnosť, keď sa entrektinib podáva spolu s citlivými substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým rozmedzím (napr. s cisapridom, cyklosporínom, ergotamínom, fentanylom, pimoziidom, chinidínom, takrolimusom, alfentanilom a sirolimusom) z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich reakcií na liek.

Účinok entrektinibu na substráty P-gp

In vitro údaje naznačujú, že entrektinib má schopnosť inhibície P-glykoproteínu (P-gp).

Súbežné podanie jednorazovej 600 mg dávky entrektinibu s digoxínom (citlivým substrátom P-gp) zvýšilo C_{max} digoxínu o 28 % a jeho AUC o 18 %. Renálny klírens digoxínu bol pri podávaní samotného digoxínu a pri súbežnom podávaní digoxínu s entrektinibom podobný, čo svedčí o minimálnom účinku entrektinibu na renálny klírens digoxínu.

Účinok entrektinibu na absorpciu digoxínu sa nepovažuje za klinicky významný, ale nie je známe, či môže mať entrektinib väčší účinok na citlivejšie perorálne substráty P-gp, akým je dabigatran etexilát.

Účinok entrektinibu na substráty BCRP

V *in vitro* štúdiách sa pozorovala inhibícia BCRP. Klinický význam tejto inhibície nie je známy, ale odporúča sa opatrnosť, keď sa citlivé perorálne substráty BCRP (napr. metotrexát, mitoxantrón, topotekán, lapatinib) podávajú súbežne s entrektinibom z dôvodu rizika zvýšenej absorpcie.

Účinok entrektinibu na substráty iných transportérov

In vitro údaje preukazujú, že entrektinib má schopnosť slabej inhibície transportného polypeptidu organických aniónov (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP)1B1. Klinický význam tejto inhibície nie je známy, ale odporúča sa opatrnosť, keď sa citlivé perorálne substráty OATP1B1 (napr. atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín, repaglinid, bosentan) podávajú súbežne s entrektinibom z dôvodu rizika zvýšenej absorpcie.

Účinok entrektinibu na substráty enzýmov regulovaných PXR

In vitro štúdie preukazujú, že entrektinib môže indukovať enzýmy regulované pregnanovým X receptorom (*pregnane X receptor*, PXR) (napr. rodinu CYP2C a UGT). Súbežné podávanie entrektinibu so substrátmi CYP2C8, CYP2C9 alebo CYP2C19 (napr. s repaglinidom, warfarínom, tolbutamidom alebo omeprazolom) môže znížiť ich expozíciu.

Perorálne kontraceptíva

V súčasnosti nie je známe, či entrektinib môže znížiť účinnosť systémovo účinkujúcej hormonálnej antikoncepcie. Preto sa odporúča, aby ženy, ktoré používajú systémovo účinkujúcu hormonálnu antikoncepciu, navyše používali bariérovú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Účinky iných liekov na entrektinib

Na základe *in vitro* údajov je CYP3A4 hlavným enzýmom, ktorý sprostredkuje metabolizmus entrektinibu a tvorbu jeho hlavného aktívneho metabolitu M5.

Účinnok induktorov CYP3A alebo P-gp na entrektinib

Súbežné podávanie opakovaných perorálnych dávok rifampínu, silného induktora CYP3A, s jednorazovou perorálnou dávkou entrektinibu znížilo AUC_{inf} entrektinibu o 77 % a jeho C_{max} o 56 %.

Súbežnému podávaniu entrektinibu s induktormi CYP3A/P-gp (zahŕňajúcimi, ale neobmedzujúcimi sa na karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutín, rifampicín, ľubovník bodkovaný - *Hypericum perforatum*, apalutamid, ritonavir) sa má vyhnúť.

Účinnok inhibítorov CYP3A alebo P-gp na entrektinib

Súbežné podanie itrakonazolu, silného inhibítora CYP3A4, s jednorazovou perorálnou dávkou entrektinibu zvýšilo AUC_{inf} entrektinibu o 600 % a jeho C_{max} o 173 %.

Súbežnému podávaniu silných a stredne silných inhibítorov CYP3A (zahŕňajúcich, ale neobmedzujúcich sa na ritonavir, sachinavir, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol, grapefruit alebo sevilské pomaranče) sa má vyhnúť. Ak sa súbežnému použitiu silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 nedá vyhnúť, je potrebná úprava dávky entrektinibu (pozri časť 4.2).

Hoci sa neočakáva výrazný účinok inhibítorov P-gp na farmakokinetiku entrektinibu, odporúča sa opatrnosť, keď sa silné alebo stredne silné inhibítory P-gp (napr. verapamil, nifedipín, felodipín, fluvoxamín, paroxetín) podávajú súbežne s entrektinibom z dôvodu rizika zvýšenej expozície entrektinibu (pozri časť 5.2).

Účinnok liekov, ktoré zvyšujú hodnotu pH žalúdka, na entrektinib

Súbežné podanie inhibítora protónovej pumpy (*proton pump inhibitor*, PPI) lanzoprazolu s jednorazovou 600 mg dávkou entrektinibu znížilo AUC entrektinibu o 25 % a jeho C_{max} o 23 %.

Nie sú potrebné žiadne úpravy dávky, keď sa entrektinib podáva súbežne s PPI alebo s inými liekmi, ktoré zvyšujú hodnotu pH žalúdka (napr. s antagonistami H₂-receptorov alebo s antacidami).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Pacientky vo fertilnom veku majú pred začiatkom liečby Rozlytrekom podstúpiť tehotenský test vykonaný pod lekárskeho dohľadom.

Pacientky vo fertilnom veku musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby a aspoň 5 týždňov po užití poslednej dávky Rozlytreku.

V súčasnosti nie je známe, či entrektinib môže znížiť účinnosť systémovo účinkujúcej hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5). Preto sa má ženám, ktoré používajú systémovo účinkujúcu hormonálnu antikoncepciu, odporučiť, aby navyše používali bariérovú metódu antikoncepcie.

Pacienti, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby a aspoň 3 mesiace po užití poslednej dávky Rozlytreku (pozri časť 5.3).

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití entrektinibu u gravidných žien. Na základe štúdií na zvieratách a jeho mechanizmu účinku môže entrektinib spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene (pozri časti 4.4 a 5.3).

Rozlytrek sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Pacientky, ktoré sú liečené Rozlytrekom, majú byť informované o možnom poškodení plodu. Pacientkam sa má odporučiť, aby kontaktovali lekára, ak otehotnejú.

Dojčenie

Nie je známe, či sa entrektinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby Rozlytrekom ukončené.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách hodnotiace vplyv entrektinibu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rozlytrek má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich počas liečby Rozlytrekom objavia kognitívne nežiaduce reakcie, synkopa, rozmazané videnie alebo závrat, nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým tieto príznaky nevymiznú (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 20\%$) boli únava, zápcha, dysgeúzia, edém, závrat, hnačka, nauzea, dyzestézia, dyspnoe, anémia, zvýšená telesná hmotnosť, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, bolesť, kognitívne poruchy, vracanie, kašeľ a pyrexia. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie ($\geq 2\%$) boli pľúcna infekcia (5,2 %), dyspnoe (4,6 %), zhoršenie kognitívnych funkcií (3,8 %), pleurálny výpotok (3,0 %) a zlomeniny (2,4 %). K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 4,6 % pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľkách 5 a 6 sú zhrnuté nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reactions*, ADR) vyskytujúce sa u dospelých a pediatrických pacientov, ktorí boli liečení Rozlytrekom v troch klinických skúšaníach u dospelých (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) a v jednom klinickom skúšaní u pediatrických pacientov (STARTRK-NG). Medián trvania expozície bol 5,5 mesiaca.

Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Použité boli nasledovné kategórie frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej frekvencie.

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie na liek vyskytujúce sa u dospelých a pediatrických pacientov, ktorí boli liečení Rozlytrekom v klinických skúšaníach (N = 504)

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne závažnosti (%)	Kategória frekvencie (všetky stupne závažnosti)	≥ 3. stupeň závažnosti (%)
Infekcie a nákazy	Pľúcna infekcia ¹	13,1	Veľmi časté	6,0*
	Infekcia močových ciest	12,7	Veľmi časté	2,6
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia	28,2	Veľmi časté	9,7
	Neutropénia ²	11,3	Veľmi časté	4,4
Poruchy metabolizmu a výživy	Zvýšená telesná hmotnosť	26,4	Veľmi časté	7,3
	Znížená chuť do jedla	11,9	Veľmi časté	0,2
	Hyperurikémia	9,1	Časté	1,8
	Dehydratácia	7,9	Časté	1,0
	Syndróm z rozpadu nádoru	0,2	Menej časté	0,2*
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia	42,3	Veľmi časté	0,4
	Závrat ³	39,7	Veľmi časté	1,2
	Dyzestézia ⁴	29,0	Veľmi časté	0,2
	Kognitívne poruchy ⁵	24,2	Veľmi časté	4,4
	Bolesť hlavy	17,5	Veľmi časté	1,0
	Periférna senzorická neuropatia ⁶	15,7	Veľmi časté	1,0
	Ataxia ⁷	15,7	Veľmi časté	0,8
	Poruchy spánku ⁸	13,5	Veľmi časté	0,4
	Poruchy nálady ⁹	9,1	Časté	0,6
	Synkopa	4,6	Časté	3,0
Poruchy oka	Rozmazané videnie ¹⁰	11,9	Veľmi časté	0,4
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Kongestívne srdcové zlyhávanie ¹¹	3,0	Časté	2,2
	Predĺžený QTc interval na elektrokardiograme	2,0	Časté	0,6
Poruchy ciev	Hypotenzia ¹²	16,5	Veľmi časté	2,4
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	27,0	Veľmi časté	5,8*
	Kašeľ	21,4	Veľmi časté	0,6
	Pleurálny výpotok	6,9	Časté	2,8
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha	42,9	Veľmi časté	0,4
	Hnačka	33,5	Veľmi časté	2,6
	Nauzea	32,1	Veľmi časté	0,8
	Vracanie	23,2	Veľmi časté	1,2
	Bolesť brucha	11,1	Veľmi časté	0,6
	Dysfágia	10,1	Veľmi časté	0,4
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina AST	17,5	Veľmi časté	3,6
	Zvýšená hladina ALT	16,1	Veľmi časté	3,4

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne závažnosti (%)	Kategória frekvencie (všetky stupne závažnosti)	≥ 3. stupeň závažnosti (%)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ¹³	11,5	Veľmi časté	1,4
	Fotosenzitívna reakcia	2,8	Časté	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia	19,6	Veľmi časté	0,6
	Artralgia	19,0	Veľmi časté	0,6
	Svalová slabosť	12,3	Veľmi časté	1,2
	Zlomeniny ¹⁴	6,2	Časté	2,4
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	25,4	Veľmi časté	0,6
	Retencia moču ¹⁵	10,9	Veľmi časté	0,6
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava ¹⁶	45,0	Veľmi časté	5,0
	Edém ¹⁷	37,3	Veľmi časté	1,4
	Bolesť ¹⁸	24,4	Veľmi časté	1,6
	Pyrexia	20,0	Veľmi časté	0,8

* 3. až 5. stupeň vrátane fatálnych nežiaducich reakcií (zahŕňajúcich 2 reakcie pneumónie, 2 reakcie dyspnoe a 1 reakciu syndrómu z rozpadu nádoru).

¹ Pľúcna infekcia (bronchitída, infekcia dolných dýchacích ciest, pľúcna infekcia, pneumónia, infekcia dýchacích ciest, infekcia horných dýchacích ciest)

² Neutropénia (neutropénia, znížený počet neutrofilov)

³ Závrat (závrat, vertigo, posturálny závrat)

⁴ Dyestetézia (parestézia, hyperestetézia, hypestetézia)

⁵ Kognitívne poruchy (kognitívna porucha, stav zmätenosti, porucha pozornosti, porucha pamäti, amnézia, zmeny duševného stavu, halucinácie, delírium, zrakové halucinácie a duševná porucha)

⁶ Periférna senzoričná neuropatia (neuralgia, periférna neuropatia, periférna motorická neuropatia, periférna senzoričná neuropatia)

⁷ Ataxia (ataxia, porucha rovnováhy, poruchy chôdze)

⁸ Poruchy spánku (hypersomnia, insomniá, porucha spánku, somnolencia)

⁹ Poruchy nálady (úzkosť, afektívna labilita, afektívna porucha, agitácia, depresívna nálada, euforická nálada, zmenená nálada, výkyvy nálady, podráždenosť, depresia, pretrvávajúca depresívna porucha, psychomotorické spomalenie)

¹⁰ Rozmazané videnie (diplopia, rozmazané videnie, zhoršené videnie)

¹¹ Kongestívne srdcové zlyhávanie (akútne zlyhanie pravej komory, srdcové zlyhávanie, kongestívne srdcové zlyhávanie, chronické zlyhanie pravej komory, znížená ejekčná frakcia, pľúcny edém)

¹² Hypotenzia (hypotenzia, ortostatická hypotenzia)

¹³ Vyrážka (vyrážka, makulopapulózna vyrážka, pruritická vyrážka, erytematózna vyrážka, papulózna vyrážka)

¹⁴ Zlomeniny (zlomenina členka, zlomenina krčka stehnovej kosti, zlomenina stehnovej kosti, zlomenina ihlice (fibuly), zlomenina nohy, zlomenina, zlomenina ramennej kosti, zlomenina čeľuste, zlomenina dolnej končatiny, patologická zlomenina, zlomenina rebra, kompresívna zlomenina chrbtice, zlomenina chrbtice, stresová zlomenina, zlomenina píšťaľy (tibia), zlomenina zápästia)

¹⁵ Retencia moču (retencia moču, inkontinencia moču, ťažkosť so začatím močenia, porucha močenia, nutkanie na močenie)

¹⁶ Únava (únava, asténia)

¹⁷ Edém (edém tváre, retencia tekutín, generalizovaný edém, lokalizovaný edém, edém, periférny edém, periférny opuch)

¹⁸ Bolesť (bolesť chrbta, bolesť šije, muskuloskeletálna bolesť hrudníka, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine)

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie na liek vyskytujúce sa u pediatrických pacientov, ktorí boli liečení Rozlytrekom v klinických skúšaníach

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Dospievajúci¹ (N = 7)	Všetci pediatrickí pacienti (N = 32)
Infekcie a nákazy	Veľmi časté		Infekcia močových ciest (18,8 %), pľúcna infekcia (12,5 %)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia (57,1 %), neutropénia (42,9 %)	Anémia (59,4 %), neutropénia (43,8 %)
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšená telesná hmotnosť (57,1 %), znížená chuť do jedla (14,3 %)	Zvýšená telesná hmotnosť (50 %), znížená chuť do jedla (31,3 %), dehydratácia (25 %)
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia (42,9 %), dyzestézia (28,6 %), poruchy nálady (28,6 %), kognitívne poruchy (14,3 %), bolesť hlavy (14,3 %), synkopa (14,3 %), periférna senzorická neuropatia (14,3 %), poruchy spánku (14,3 %)	Bolesť hlavy (31,3 %), dysgeúzia (21,9 %), poruchy nálady (28,1 %), ataxia (15,6 %), poruchy spánku (13,3 %), závrat (12,5 %), periférna senzorická neuropatia (12,5 %)
Poruchy oka	Veľmi časté	Rozmazané videnie (14,3 %)	
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypotenzia (14,3 %)	Hypotenzia (18,8 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Dyspnoe (28,6 %), kašeľ (28,6 %)	Dyspnoe (18,8 %), kašeľ (50 %), pleurálny výpotok (12,5 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea (71,4 %), bolesť brucha (28,6 %), zápcha (28,6 %)	Nauzea (46,9 %), bolesť brucha (28,1 %), zápcha (43,8 %), vracanie (34,4 %), hnačka (37,5 %)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšená hladina AST (57,1 %), zvýšená hladina ALT (42,9 %)	Zvýšená hladina AST (50 %), Zvýšená hladina ALT (50 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté		Vyrážka (25 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Artralgia (14,3 %), myalgia (14,3 %)	Zlomeniny (21,9 %)
	Veľmi časté	Svalová slabosť (28,6 %)	Svalová slabosť (18,8 %)
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi (57,1 %)	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi (43,8 %), retencia moču (21,9 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava (42,9 %), bolesť (57,1 %), pyrexia (57,1 %)	Únava (43,8 %), bolesť (46,9 %), pyrexia (56,3 %), edém (18,8 %)

% sa vzťahuje na všetky stupne závažnosti
¹ Dospievajúci (vo veku 12 až < 18 rokov): Hlásené reakcie ≥ 3. stupňa závažnosti boli neutropénia a bolesť hlavy

Opis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Kognitívne poruchy

V klinických skúšaníach bola hlásená celá škála kognitívnych symptómov (pozri časť 4.4). Zahŕňali udalosti hlásené ako kognitívne poruchy (6,3 %), stav zmätenosti (7,3 %), porucha pozornosti (3,8 %), porucha pamäti (4,2 %), amnézia (2,8 %), zmeny duševného stavu (1,2 %), halucinácie (1,0 %), delírium (0,8 %), zrakové halucinácie (0,4 %) a duševná porucha (0,2 %). Kognitívne poruchy 3. stupňa závažnosti boli hlásené u 4,4 % pacientov. U dospelých pacientov, ktorí mali postihnutie CNS pri zaradení do štúdie (t.j. pred začiatkom skúšanej liečby), bola frekvencia týchto nežiaducich reakcií vyššia (29,7 %) v porovnaní s pacientmi bez postihnutia CNS (23,1 %). Medián času do nástupu kognitívnych porúch bol 0,92 mesiaca.

Zlomeniny

Zlomeniny utrpelo 5,3 % (25/475) dospelých pacientov a 21,8 % (7/32) pediatrických pacientov. Vo všeobecnosti nebola dostatočne vyhodnotená prítomnosť nádorových buniek v mieste zlomeniny; u niektorých dospelých pacientov však boli hlásené rádiologické abnormality pravdepodobne svedčiacie o prítomnosti nádorových buniek. U 2 pediatrických pacientov sa vyskytli obojstranné zlomeniny krčka stehrovej kosti. U dospelých aj pediatrických pacientov sa najčastejšie vyskytovali zlomeniny bedra alebo iné zlomeniny dolnej končatiny (napr. stehrovej kosti alebo predkolenia). Žiadni pacienti neukončili liečbu Rozlytrekom z dôvodu zlomenín.

U dospelých pacientov sa niektoré zlomeniny vyskytli v súvislosti s pádom alebo iným poranením postihnutej oblasti. U dospelých bol medián času do vzniku zlomeniny 3,4 mesiaca (rozmedzie: 0,26 mesiaca až 18,5 mesiaca). Liečba Rozlytrekom bola prerušená u 36,0 % dospelých, ktorí utrpeli zlomeniny.

U pediatrických pacientov sa všetky zlomeniny vyskytli u pacientov po nepatrnom úraze alebo bez úrazu. Celkovo bolo hlásených 11 zlomenín, ktoré boli nežiaducimi reakciami, u 7 pediatrických pacientov. U pediatrických pacientov bol medián času do vzniku zlomeniny 4,3 mesiaca (rozmedzie: 2,46 mesiaca až 7,39 mesiaca). Liečba Rozlytrekom bola prerušená u 42,9 % (3/7) pediatrických pacientov, ktorí utrpeli zlomeniny. Tri zo zlomenín boli 2. stupňa závažnosti a 4 zlomeniny boli 3. stupňa závažnosti. Tri zo zlomenín 3. stupňa boli závažné. V žiadnom prípade nebola hlásená prítomnosť nádorových buniek v mieste zlomeniny. Všetky zlomeniny okrem jednej sa zahojili.

Ataxia

Ataxia (zahŕňajúca udalosti ako ataxia, porucha rovnováhy a poruchy chôdze) bola hlásená u 15,7 % pacientov. Medián času do nástupu ataxie bol 0,4 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 28,19 mesiaca) a medián jej trvania bol 0,7 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 11,99 mesiaca). U väčšiny (67,1 %) pacientov došlo k ústupu ataxie. Nežiaduce reakcie súvisiace s ataxiou boli častejšie pozorované u starších pacientov (23,8 %) v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov (12,8 %).

Synkopa

Synkopa bola hlásená u 4,6 % pacientov. U niektorých pacientov bola synkopa hlásená spolu so sprievodnou hypotenziou, dehydratáciou alebo predĺžením QTc intervalu a u iných pacientov neboli hlásené žiadne ďalšie súvisiace sprievodné stavy.

Predĺženie QTc intervalu

U 17 (4,0 %) pacientov z 504 pacientov, ktorí dostávali entrektinib v klinických skúšaníach a ktorým sa urobilo aspoň jedno elektrokardiografické (EKG) vyšetrenie v priebehu skúšanej liečby, došlo k predĺženiu QTcF intervalu o > 60 ms po začatí liečby entrektinibom a 12 (2,8 %) pacientov malo QTcF interval \geq 500 ms (pozri časť 4.4).

Periférna senzorická neuropatia

Periférna senzorická neuropatia bola hlásená u 15,7 % pacientov. Medián času do jej nástupu bol 0,49 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 20,93 mesiaca) a medián jej trvania bol 0,8 mesiaca (rozmedzie: 0,07 mesiaca až 6,01 mesiaca). U väčšiny (55,7 %) pacientov došlo k ústupu periférnej neuropatie.

Poruchy oka

Poruchy oka hlásené v klinických skúšaniach zahŕňali rozmazané videnie (8,5 %), diplopiu (2,6 %) a zhoršené videnie (1,6 %). Medián času do nástupu porúch oka bol 1,9 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 21,59 mesiaca). Medián trvania porúch oka bol 1 mesiac (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 14,49 mesiaca). U väčšiny (61,7 %) pacientov došlo k ústupu porúch oka, ktoré boli nežiaducimi reakciami.

Pediatická populácia

Celkový bezpečnostný profil Rozlytreku v pediatickej populácii je podobný bezpečnostnému profilu u dospelých.

Bezpečnosť Rozlytreku u pediatických pacientov bola stanovená na základe extrapolácie údajov z troch otvorených klinických skúšaní s jednou liečebnou skupinou uskutočnených u dospelých pacientov so solídnymi nádormi prechovávajúcimi fúziu génov rodiny *NTRK* (*ALKA*, *STARTRK-1* a *STARTRK-2*) a údajov získaných u 32 pediatických pacientov (30 pacientov zaradených do *STARTRK-NG* a 2 pacienti zaradení do *STARTRK-2*). Dvaja (2) z týchto pacientov boli mladší ako 2 roky, 23 pacientov bolo vo veku 2 až 11 rokov, 7 pacientov bolo vo veku 12 až 17 rokov.

Nežiaduce reakcie a laboratórne abnormality 3. alebo 4. stupňa závažnosti, ktoré sa vyskytovali častejšie (výskyt zvýšený aspoň o 5 %) u pediatických pacientov v porovnaní s dospelými pacientmi, boli neutropénia (28,1 % oproti 3,4 %), zvýšená telesná hmotnosť (21,9 % oproti 6,9 %), bolesť hlavy (6,3 % oproti 0,6 %) a zlomeniny kostí (12,5 % oproti 1,9 %).

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti u dospievajúcich, avšak bezpečnostný profil u dospievajúcich je podobný celkovému bezpečnostnému profilu Rozlytreku. Nežiaduce reakcie \geq 3. stupňa závažnosti hlásené u dospievajúcich boli neutropénia a bolesť hlavy.

Starší ľudia

Medzi 504 pacientmi, ktorí dostávali entrektinib v klinických skúšaniach, bolo 130 (25,8 %) pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 34 (6,7 %) pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Celkový bezpečnostný profil entrektinibu u starších pacientov je podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u pacientov mladších ako 65 rokov. Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali častejšie u starších pacientov v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov, boli závrat (48,5 % oproti 36,6 %), zvýšená hladina kreatinínu v krvi (31,5 % oproti 23,3 %), hypotenzia (21,5 % oproti 14,7 %) a ataxia (23,8 % oproti 12,8 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Pacienti, u ktorých dôjde k predávkovaniu, majú byť pozorne sledovaní a má sa začať podporná liečba. Nie sú známe antidotá pre entrektinib.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX14

Mechanizmus účinku

Entrektinib je inhibítor tropomyozínových receptorových tyrozínkináz TRKA, TRKB a TRKC (kódovaných génmi rodiny *NTRK* [*neurotrophic tyrosine receptor kinase*; neurotrofické receptorové tyrozínkinázy], a to *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3* v uvedenom poradí), proteínovej tyrozínkinázy ROS protoonkogénu 1 (*ROS1* [*proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS*]) a kinázy anaplastického lymfómu (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK), s hodnotami IC₅₀ rovnými 0,1 až 2 nmol/l. Hlavný aktívny metabolit entrektinibu, M5, vykazoval v podmienkach *in vitro* podobnú účinnosť a aktivitu proti TRK, ROS1 a ALK.

Fúzne proteíny, ktoré obsahujú kinázové domény TRK, ROS1 alebo ALK, podnecujú tumorogénny potenciál prostredníctvom hyperaktívacie downstreamových signálnych dráh, čo vedie k nekontrolovateľnej proliferácii buniek. Entrektinib vykazoval v podmienkach *in vitro* a *in vivo* inhibíciu nádorových bunkových línií odvodených od viacerých typov nádorov, vrátane subkutánnych a intrakraniálnych nádorov, prechovávajúcich fúzie génov *NTRK*, *ROS1* a *ALK*.

Predchádzajúce liečby inými liekmi, ktoré inhibujú rovnaké kinázy, môžu spôsobiť rezistenciu na entrektinib. Preukázalo sa, že mutácie v kinázovej doméne TRK, ktoré súvisia s rezistenciou a ktoré boli identifikované po ukončení liečby entrektinibom, boli *NTRK1* (G595R, G667C) a *NTRK3* (G623R, G623E a G623K). Mutácie v kinázovej doméne ROS1, ktoré súvisia s rezistenciou a ktoré boli identifikované po ukončení liečby entrektinibom, zahŕňajú G2032R, F2004C a F2004I.

Molekulárne príčiny primárnej rezistencie na entrektinib nie sú známe. Preto nie je známe, či prítomnosť súbežne sa vyskytujúceho onkogénneho „drivera“ navyše k fúzii génov rodiny *NTRK* ovplyvňuje účinnosť inhibície TRK.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Solídne nádory s pozitívnou fúziou génov rodiny *NTRK*

Účinnosť u dospelých pacientov

Účinnosť Rozlytreku bola hodnotená v združenej podskupine dospelých pacientov s neresekovateľnými alebo metastatickými nádormi s fúziou génov rodiny *NTRK*, ktorí boli zaradení do jedného z troch multicentrických otvorených klinických skúšaní s jednou liečebnou skupinou (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2). Pre zahrnutie pacientov do združenej podskupiny sa vyžadovalo, aby mali potvrdené solídne nádory s pozitívnou fúziou génov rodiny *NTRK*; merateľné ochorenie podľa Kritérií hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), verzia 1.1; aby boli od prvého hodnotenia nádoru po začatí liečby sledovaní aspoň 12 mesiacov a aby nedostali žiadnu predchádzajúcu liečbu inhibítormi TRK (pacienti, o ktorých bolo známe, že majú súbežne sa vyskytujúce riadiace („driver“) mutácie, boli z klinických skúšaní vylúčení). Pacienti s primárnymi nádormi CNS boli hodnotení osobitne pomocou Kritérií hodnotenia odpovede na liečbu pri neuro-onkologických ochoreniach (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO). Pacienti užívali Rozlytrek 600 mg perorálne jedenkrát denne až do vzniku neprijateľnej toxicity alebo do progresie ochorenia. Primárnymi cieľovými ukazovateľmi účinnosti boli miera objektívnej odpovede na liečbu (*objective response rate*, ORR) a trvanie odpovede na liečbu (*duration of response*, DOR) posúdené pomocou zaslepeného nezávislého centrálneho hodnotenia (*Blinded Independent Central Review*, BICR) podľa RECIST, verzia 1.1.

Účinnosť bola hodnotená u 150 dospelých pacientov so solídnymi nádormi s fúziou génov rodiny *NTRK*, ktorí boli zaradení do týchto klinických skúšaní. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli: 49,3 % pacientov bolo mužského pohlavia, medián veku bol 59 rokov (rozmedzie 21 rokov až 88 rokov), 38 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starší a 12 % pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starší, 58,7 % populácie bolo beloškého (kaukazského) pôvodu, 26 % bolo ázijského pôvodu, 5,4 % bolo hispánskeho alebo latinoamerického pôvodu a 63 % pacientov nikdy nefajčilo. Výkonnostný stav podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) pri zaradení do štúdie bol rovný 0 (41,3 %), 1 (50 %) alebo 2 (8,7 %). Väčšina pacientov (95,3 %) mala metastatické ochorenie [najčastejšími miestami metastáz boli pľúca (60,7 %), lymfatické uzliny (54,7 %), kosť (27,3 %), pečeň (36 %) a mozog (20 %)], 4,7 % pacientov malo lokálne pokročilé ochorenie. 81,3 % pacientov kvôli nádoru podstúpilo chirurgický zákrok a 60,7 % pacientov podstúpilo rádioterapiu. 77,3 % pacientov podstúpilo predchádzajúcu systémovú liečbu nádorového ochorenia zahŕňajúcu chemoterapiu (69,3 %) a 34 % pacientov nedostalo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu metastatického ochorenia. Najčastejšími nádorovými ochoreniami boli sarkóm (21,3 %), karcinóm pľúc (20,7 %), nádory slinných žliaz (17,3 %), karcinóm štítnej žľazy (10,7 %), kolorektálny karcinóm (7,3 %) a karcinóm prsníka (6 %). Väčšina pacientov (87,3 %) mala fúziu génov rodiny *NTRK* detegovanú pomocou sekvenovania novej generácie (*next-generation sequencing*, NGS) a 12,7 % pacientov malo fúziu génov rodiny *NTRK* detegovanú pomocou iných testov založených na nukleových kyselinách. Celkový medián trvania sledovania bol 30,6 mesiaca.

Výsledky účinnosti u pacientov so solídnymi nádormi s pozitívou fúziou génov rodiny *NTRK* sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Celková účinnosť podľa BICR u dospelých so solídnymi nádormi s pozitívou fúziou génov rodiny *NTRK*

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Rozlytiek N = 150
Primárne cieľové ukazovatele (posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)	
Miera objektívnej odpovede na liečbu	
Počet odpovedí na liečbu	92/150
ORR% (95 % IS)	61,3 % (53,0; 69,2)
Úplná odpoveď na liečbu, n (%)	25 (16,7 %)
Čiastočná odpoveď na liečbu, n (%)	67 (44,7 %)
Trvanie odpovede na liečbu*	
Počet (%) pacientov s udalosťami	50/92 (54,3 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	20 (13,2; 31,1)
6 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	83 % (75; 91)
9 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	77 % (68; 86)
12 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	66 % (56; 76)
Intervaly spoľahlivosti (IS) sú vypočítané pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.	
*Medián a percentily sú založené na odhadoch podľa Kaplan-Meiera.	

Miera objektívnej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu podľa typu nádoru u dospelých pacientov so solídnymi nádormi s pozitívou fúziou génov rodiny *NTRK* je uvedená nižšie v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Účinnosť podľa typu nádoru u dospelých so solidnými nádormi s pozitívou fúziou génov rodiny *NTRK*

Typ nádoru	Pacienti (N = 150)	ORR		DOR
		n (%)	95 % IS	Rozmedzie (mesiace)
Sarkóm	32	19 (59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
Nemalobunkový karcinóm pľúc	31	20 (64,5)	(45,4; 80,8)	3,7; 58,8*
Karcinóm slinných žliaz (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
Karcinóm prsníka (sekrečný)	6	5 (83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
Karcinóm prsníka (nesekrečný)	2	NE, PR	NA	4,2
Karcinóm prsníka (NOS)	1	NE	NA	NA
Karcinóm štítnej žľazy	16	10 (62,5)	(35,4; 84,8)	5,6; 44,2*
Kolorektálny karcinóm	11	3 (27,3)	(6,0; 61,0)	1,9*; 20,0
Neuroendokrinné karcinómy	5	2 (40,0)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
Hlava a krk	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 32,6*
Pankreatický karcinóm	4	3 (75,0)	(19,4; 99,4)	7,1; 12,9
Rakovina bez špecifikovanej lokalizácie	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Karcinóm vaječníka	1	Non CR/PD	NA	NA
Karcinóm endometria	1	PR	NA	38,2
Cholangiokarcinóm	1	PR	NA	9,3
Gastrointestinálny karcinóm (iné)	1	CR	NA	30,4
Neuroblastóm	1	NE	NA	NA
Karcinóm prostaty	1	PD	NA	NA
Karcinóm penisu	1	PD	NA	NA
Nádor nadobličky	1	PD	NA	NA

*Cenzurované
 ORR: miera objektívnej odpovede na liečbu (*Objective Response Rate*); DOR: trvanie odpovede na liečbu (*Duration of Response*); MASC: sekrečný karcinóm (slinných žliaz) mamárneho typu (*mammary analogue secretory carcinoma*); NA: neaplikovateľné z dôvodu malého počtu odpovedí na liečbu alebo chýbajúcej odpovede na liečbu; NOS (bližšie nešpecifikovaný); CR: úplná odpoveď na liečbu (*complete response*); PR: čiastočná odpoveď na liečbu (*partial response*); PD: progresia ochorenia (*progressive disease*); NE = nie je možné odhadnúť.

Z dôvodu zriedkavosti karcinómov s pozitívou fúziou génov rodiny *NTRK* boli skúmaní pacienti s rôznymi typmi nádorov a počet pacientov s niektorými typmi nádorov bol obmedzený, čo zapríčiňuje neistotu pri odhade ORR pri jednotlivých typoch nádorov. ORR v celej populácii nemusí odzrkadľovať očakávanú odpoveď na liečbu pri špecifickom type nádoru.

ORR u 78 pacientov, ktorí mali širokú molekulárnu charakterizáciu nádorov pred začiatkom liečby Rozlytrekom, bola 53,8 % [42,2; 65,2]; ORR u 61 z týchto pacientov, ktorí mali ďalšie zmeny v genóme navyše k fúzii génov rodiny *NTRK*, bola 47,5 % [34,6; 60,7] a ORR u 17 pacientov bez ďalších zmien v genóme bola 76,5 % [50,1; 93,2].

Intrakraniálna odpoveď na liečbu

Posúdenie pomocou BICR viedlo k vytvoreniu podskupiny 22 dospelých pacientov, ktorí mali metastázy v CNS pri zaradení do štúdie, vrátane 13 pacientov s merateľnými léziami v CNS. Intrakraniálna (*intracranial*, IC) odpoveď na liečbu posúdená pomocou BICR podľa RECIST, verzia 1.1 bola hlásená u 9 z týchto 13 pacientov (3 CR a 6 PR), pričom ORR bola 69,2 % (95 % IS: 38,6; 90,9) a medián DOR bol 17,2 mesiaca (95 % IS: 7,4; NE). Piaty z týchto 13 pacientov podstúpil ožarovanie intrakraniálnych lézií v priebehu 2 mesiacov pred začiatkom liečby Rozlytrekom.

Primárny nádor CNS

V troch klinických skúšaní bolo celkovo 12 dospelých pacientov s primárnymi nádormi CNS, ktorí boli liečení Rozlytrekom a boli sledovaní minimálne 12 mesiacov. Jeden z 12 dospelých pacientov dosiahol objektívnu odpoveď na liečbu posúdenú pomocou BICR podľa RANO.

Účinnosť u pediatrických pacientov

Účinnosť Rozlytreku u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších bola založená na extrapolácii údajov z troch otvorených klinických skúšaní s jednou liečebnou skupinou uskutočnených u dospelých pacientov so solídnymi nádormi prechovávajúcimi fúziu génov rodiny *NTRK* (*ALKA*, *STARTRK-1* a *STARTRK-2*) a údajov o účinnosti a farmakokinetických údajov získaných u pediatrických pacientov zaradených do *STARTRK-NG*. Najlepšia celková odpoveď na liečbu posúdená pomocou *BICR* u 5 pediatrických pacientov (všetci pacienti boli mladší ako 12 rokov a boli sledovaní viac ako 6 mesiacov; 3 pacienti mali solídne nádory a 2 pacienti mali primárne nádory CNS) zahŕňala 2 úplné odpovede na liečbu (epitelioidný glioblastóm a infantilný fibrosarkóm) a 3 čiastočné odpovede na liečbu (glióm vysokého stupňa malignity, infantilný fibrosarkóm a metastatický melanóm). Odpovede na liečbu u 4 z 5 pediatrických pacientov pretrvávali v čase uzávierky údajov (pozri časť 4.2).

ROS1-pozitívny NSCLC

Účinnosť Rozlytreku bola hodnotená v združenej podskupine pacientov s *ROS1*-pozitívnym metastatickým NSCLC, ktorí užívali Rozlytrek 600 mg perorálne jedenkrát denne a boli zaradení do jednej z troch multicentrických otvorených klinických skúšaní s jednou liečebnou skupinou (*ALKA*, *STARTRK-1* a *STARTRK-2*). Pre zahrnutie pacientov do združenej podskupiny sa vyžadovalo, aby mali histologicky potvrdený, recidivujúci alebo metastatický, *ROS1*-pozitívny NSCLC, výkonnostný stav podľa ECOG ≤ 2 , merateľné ochorenie podľa RECIST, verzia 1.1, aby boli sledovaní ≥ 6 mesiacov a aby nedostali žiadnu predchádzajúcu liečbu inhibítorom ROS1. U všetkých pacientov sa posúdila prítomnosť lézií v CNS pri zaradení do štúdie.

Primárnymi cieľovými ukazovateľmi účinnosti boli ORR a DOR posúdené pomocou *BICR* podľa RECIST, verzia 1.1. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS), celkové prežívanie (*overall survival*, OS) a u pacientov, ktorí mali metastázy v CNS pri zaradení do štúdie - IC-ORR (miera objektívnej intrakraniálnej odpovede na liečbu) a IC-DOR (trvanie intrakraniálnej odpovede na liečbu) (tiež posúdené pomocou *BICR* s použitím RECIST, verzia 1.1).

Účinnosť bola hodnotená u 161 pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli: 35,4 % pacientov bolo mužského pohlavia, medián veku bol 54 rokov (rozmedzie 20 rokov až 86 rokov), 24,2 % pacientov bolo starších ako 65 rokov a 4,3 % pacientov boli staršie ako 75 rokov, 44,1 % populácie bolo beloškého (kaukazského) pôvodu, 45,3 % bolo ázijského pôvodu, 4,3 % bolo černoškého pôvodu, 2,6 % bolo hispánskeho alebo latinoamerického pôvodu a 62,7 % pacientov nikdy nefajčilo. Výkonnostný stav podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) pri zaradení do štúdie bol rovný 0 (41 %), 1 (49,1 %) alebo 2 (9,9 %). Väčšina pacientov (98,1 %) mala metastatické ochorenie [najčastejšími miestami metastáz boli lymfatické uzliny (69,6 %), pľúca (50,3 %) a mozog (32,9 %)], 1,9 % pacientov malo lokálne pokročilé ochorenie a 37,3 % pacientov nedostalo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu metastatického ochorenia. Pozitivita *ROS1* bola stanovená pomocou NGS u 83 % pacientov, pomocou FISH u 9 % pacientov a pomocou RT-PCR u 8 % pacientov. Celkový medián trvania sledovania od užitia prvej dávky bol 15,8 mesiaca.

Výsledky účinnosti u pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC sú zhrnuté v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Celková účinnosť podľa BICR u pacientov s ROSI-pozitívnym NSCLC

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Rozlytrek N = 161
<i>Primárne cieľové ukazovatele (posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)</i>	
Miera objektívnej odpovede na liečbu	
Počet odpovedí na liečbu	108/161
ORR% (95 % IS)	67,1 % (59,25; 74,27)
Úplná odpoveď na liečbu, n (%)	14 (8,7 %)
Čiastočná odpoveď na liečbu, n (%)	94 (58,4 %)
Trvanie odpovede na liečbu*	
Počet (%) pacientov s udalosťami	48/108 (44,4 %)
Rozmedzie (mesiace)	1,8**; 42,3**
6 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	83 % (76; 90)
9 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	75 % (67; 84)
12 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	63 % (53; 73)
<i>Sekundárne cieľové ukazovatele (posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)</i>	
PFS	
Počet (%) pacientov s udalosťami	82/161 (50,9 %)
6-mesačné PFS (95 % IS)	77 % (70; 84)
9-mesačné PFS (95 % IS)	66 % (58; 74)
12-mesačné PFS (95 % IS)	55 % (47; 64)
Celkové prežívanie*	
Počet (%) pacientov s udalosťami	38/161 (23,6 %)
6-mesačné OS (95 % IS)	91 % (87; 96)
9-mesačné OS (95 % IS)	86 % (81; 92)
12-mesačné OS (95 % IS)	81 % (74; 87)
NE = nie je možné odhadnúť. Intervaly spoľahlivosti (IS) sú vypočítané pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy. * Podiely pacientov bez udalostí sú založené na odhadoch podľa Kaplan-Meiera. ** Cenzurované	

U pacientov s ROSI-pozitívnym NSCLC, u ktorých bolo možné hodnotiť účinnosť a ktorí boli sledovaní ≥ 12 mesiacov (N = 94), bola ORR 73,4 % (95 % IS: 63,3; 82), medián DOR bol 16,5 mesiaca (95 % IS: 14,6; 28,6) a medián PFS bol 16,8 mesiaca (95 % IS: 12; 21,4).

Intrakraniálna odpoveď na liečbu

Posúdenie pomocou BICR viedlo k vytvoreniu podskupiny 46 pacientov s ROSI-pozitívnym NSCLC, ktorí mali metastázy v CNS pri zaradení do štúdie, vrátane 24 pacientov s merateľnými léziami v CNS. Intrakraniálna odpoveď na liečbu posúdená pomocou BICR podľa RECIST, verzia 1.1 bola hlásená u 19 z týchto 24 pacientov (3 CR a 16 PR), pričom ORR bola 79,2 % (95 % IS: 57,8; 92,9). Percento pacientov (95 % IS) s DOR ≥ 6 mesiacov, ≥ 9 mesiacov a ≥ 12 mesiacov bolo v uvedenom poradí 76 % (56; 97), 62 % (38; 86) a 55 % (29; 80) (odhady podľa Kaplan-Meiera). Deväť z týchto 24 pacientov podstúpilo ožarovanie intrakraniálnych lézií v priebehu 2 mesiacov pred začiatkom liečby Rozlytrekom.

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rozlytrekom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe lokálne pokročilých alebo metastatických solídnych nádorov s pozitívou fúzie génov rodiny *NTRK* (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre entrektinibu a jeho hlavného aktívneho metabolitu (M5) boli charakterizované u pacientov so solídnymi nádormi s pozitívou fúzie génov rodiny *NTRK* a s *ROS1*-pozitívnym NSCLC a u zdravých osôb. Farmakokinetika entrektinibu a M5 je lineárna a nie je závislá od dávky ani od času. Po každodennom podávaní Rozlytreku sa rovnovážny stav dosiahne do jedného týždňa pri entrektinibe a do dvoch týždňov pri M5.

Na základe *in vitro* údajov je entrektinib slabým substrátom P-gp. Presná miera prispenia P-gp v podmienkach *in vivo* nie je známa. M5 je substrátom P-gp. Entrektinib nie je substrátom BCRP, ale M5 je substrátom BCRP. Entrektinib a M5 nie sú substrátmi OATP1B1 ani OATP1B3.

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej 600 mg dávky Rozlytreku pacientom s NSCLC s pozitívou fúzie génov rodiny *NTRK* a pacientom s *ROS1*-pozitívnym NSCLC spolu s jedlom sa entrektinib rýchlo absorboval a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) sa dosiahol po približne 4 až 6 hodinách. Na základe populačnej farmakokinetickkej analýzy sa rovnovážny stav po podávaní entrektinibu v dávke 600 mg jedenkrát denne dosiahol do 5 dní.

Nepozoroval sa žiadny klinicky významný vplyv jedla na biologickú dostupnosť entrektinibu.

Distribúcia

Entrektinib a jeho hlavný aktívny metabolit M5 sa vo vysokej miere viažu na ľudské plazmatické bielkoviny, nezávisle od koncentrácie liečiva. V ľudskej plazme mali entrektinib a M5 podobnú väzbu na bielkoviny a pri klinicky významnej koncentrácii sa viazali vo > 99 %.

Po jednorazovej perorálnej dávke entrektinibu bol geometrický priemer distribučného objemu (V_z/F) 600 l, čo poukazuje na rozsiahlu distribúciu liečiva. Pri entrektinibe sa preukázal pomer rovnovážnych koncentrácií v mozgu a v plazme rovný 0,4 až 2,2 u viacerých druhov zvierat (myši, potkany a psy) pri klinicky významných systémových expozíciách.

Biotransformácia

Entrektinib sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A4 (~76 %). Niekoľko ďalších izoenzýmov CYP a UGT1A4 sa na metabolizme podieľa v nevýznamnej miere, odhaduje sa, že celkovo $v < 25$ %. Aktívny metabolit M5 (tvorený prostredníctvom CYP3A4) a priamy N-glukuronidový konjugát M11 (tvorený prostredníctvom UGT1A4) boli identifikované ako dva hlavné cirkulujúce metabolity.

Eliminácia

Na základe populačného FK modelu sa odhadlo, že priemerná kumulácia v rovnovážnom stave po podávaní 600 mg dávky jedenkrát denne bola 1,89 ($\pm 0,381$) pri entrektinibe a 2,01 (\pm □□□□□□) pri M5. Po podaní jednorazovej dávky [^{14}C]-značeného entrektinibu sa 83 % izotopom značenej látky vylúčilo stolicou (36 % dávky vo forme nezmeneného entrektinibu a 22 % vo forme M5) a minimálna časť sa vylúčila močom (3 %).

Entrektinib a M5 predstavujú približne 73 % izotopom značenej látky v systémovej cirkulácii pri C_{max} a približne polovicu celkovej izotopom značenej látky pri AUC_{inf} .

Na základe populačnej FK analýzy sa odhadlo, že zdanlivý klírens CL/F (klírens/frakcia vstrebaného liečiva) bol 19,6 l/h pri entrektinibe a 52,4 l/h pri M5. Eliminačný polčas entrektinibu bol odhadnutý na 20 hodín a M5 na 40 hodín.

Linearita/nelinearita

Entrektinib má lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí dávok od 100 mg do 600 mg.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Pediatrická populácia

Údaje získané z populačných farmakokinetických analýz ukazujú, že u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších vedie podávanie Rozlytreku v dávke 400 mg jedenkrát denne pri BSA v rozmedzí 1,11 m² až 1,50 m² a v dávke 600 mg jedenkrát denne pri BSA \geq 1,51 m² k systémovej expozícii podobnej tej, ktorá sa dosiahla u dospelých liečených Rozlytrekom v dávke 600 mg jedenkrát denne.

Starší ľudia

Na základe farmakokinetickej analýzy sa u pacientov starších ako 65 rokov a mladších dospelých nepozorovali žiadne rozdiely v expozícii entrektinibu.

Porucha funkcie obličiek

Močom sa v nezmenenej forme vylučuje zanedbateľné množstvo entrektinibu a aktívneho metabolitu M5 (~3 % dávky), čo svedčí o tom, že renálny klírens zohráva nevýznamnú úlohu v eliminácii entrektinibu. Na základe populačných farmakokinetických analýz farmakokinetika entrektinibu nie je významne ovplyvnená pri poruche funkcie obličiek. Vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku entrektinibu nie je známy.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika entrektinibu sa skúmala u osôb s miernou (Child-Pugh A), stredne závažnou (Child-Pugh B) alebo závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 100 mg entrektinibu kombinovaná hodnota AUC_{last} entrektinibu a M5 neprekázala žiadnu relevantnú zmenu v skupinách s poruchou funkcie pečene v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou. Geometrický priemerný pomer AUC_{last} (90 % IS) bol 1,30 (0,889; 1,89) v skupine s miernou, 1,24 (0,886; 1,73) v skupine so stredne závažnou a 1,39 (0,988; 1,95) v skupine so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou pečene. Pre neviazaný entrektinib a M5 bol geometrický priemerný pomer AUC_{last (fu)} (90 % IS) 1,91 (1,21; 3,02) v skupine s miernou, 1,57 (1,06; 2,31) v skupine so stredne závažnou a 2,34 (1,57; 3,48) v skupine so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou pečene. Hoci vplyv poruchy funkcie pečene na FK parametre neviazaných foriem sa vo všeobecnosti uberal podobným smerom ako celkové FK parametre, vzhľadom na vysokú nešpecifickú väzbu v pufri a vysokú variabilitu je potrebné výsledky interpretovať opatrne.

Okrem toho sa tiež pozorovalo, že variabilita systémovej expozície bola vysoká a pozorované expozície sa prekrývali vo všetkých skupinách štúdie (pozri časť 4.2).

Vplyv veku, telesnej hmotnosti, rasy a pohlavia

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike entrektinibu na základe veku (4 roky až 86 rokov), pohlavia, rasy (ázijská, čierňošká a belošká) a telesnej hmotnosti (32 kg až 130 kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity stanovujúce karcinogénny potenciál entrektinibu.

Genotoxicita

Entrektinib nebol mutagénny *in vitro* v bakteriálnom teste reverzných mutácií (Amesov test), ale vykazoval potenciál vyvolať abnormálnu segregáciu chromozómov (aneugenicitu) v kultivovaných ľudských lymfocytoch z periférnej krvi. Entrektinib nebol klastogénny ani aneugénny v *in vivo* mikronukleovom teste na potkanoch a nespôsobil poškodenie DNA v kometovom teste na potkanoch.

Poškodenie fertility

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách zamerané na hodnotenie vplyvu entrektinibu. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní vykonaných na potkanoch a psoch sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky entrektinibu na samčie a samičie reprodukčné orgány pri expozícii približne 2,4-násobne (u potkanov) a 0,6-násobne (u psov) prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe AUC.

Reprodukčná toxicita

V štúdiu embryu-fetálneho vývinu vykonanej na potkanoch boli pozorované toxické účinky na samice (znížený prírastok telesnej hmotnosti a znížený príjem potravy) a malformácie plodu (vrátane defektov uzáveru brušnej steny a malformácií stavcov a rebier) pri podávaní entrektinibu v dávke 200 mg/kg/deň, ktorá predstavuje približne 2-násobok expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC. V závislosti od vzťahu dávka-odpoveď bola pozorovaná znížená telesná hmotnosť plodu (pri nízkej, strednej a vysokej dávke) a spomalená osifikácia kostí (pri strednej a vysokej dávke) pri expozíciách zodpovedajúcich < 2-násobku expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní

V štúdiách s opakovaným podávaním vykonaných na dospelých potkanoch a psoch a na juvenilných potkanoch boli v súvislosti s entrektinibom pozorované toxické účinky na CNS (kŕče, abnormálna chôdza, tremor) pri expozícii $\geq 0,2$ -násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe C_{max} , kožu (chrasty/ranky) a znížené hodnoty parametrov červených krviniek pri expozícii $\geq 0,1$ -násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe AUC. U dospelých potkanov a psov boli pozorované účinky na pečeň (zvýšená hladina ALT a hepatocelulárna nekróza) pri expozícii $\geq 0,6$ -násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí a stanovenú na základe AUC. U psov bola pozorovaná aj hnačka pri expozícii $\geq 0,1$ -násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe AUC a predĺženie QT/QTc intervalu pri expozícii $\geq 0,1$ -násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe C_{max} .

Štúdia toxicity na juvenilných potkanoch

V 13-týždňovej štúdiu toxicity na juvenilných potkanoch bol zvieratám podávaný liek každý deň od 7. do 97. postnatálneho dňa (čo približne zodpovedá obdobiu od novorodenca do dospelosti u ľudí). Okrem účinkov na CNS, ptózy a účinkov na kožu boli pozorované znížené hodnoty parametrov červených krviniek a účinky na rast a vývin vo fáze podávania lieku a vo fáze zotavovania sa po liečbe, ktoré zahŕňali znížený prírastok telesnej hmotnosti a oneskorené sexuálne dozrievanie (pri ≥ 4 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 0,1-násobku expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC). Pozorované boli deficity zistené neurobehaviorálnymi testmi zahŕňajúcimi tzv. funkčnú pozorovaciu batériu (*functional observational battery*, FOB - séria testov hodnotiacich senzorické, motorické a autonómne funkcie) (menšie roztriahnutie prstov na nohách po dopade, znížená sila úchopu predných a zadných končatín, ktoré sa zrejme prejavujú v neskoršom veku) a testmi učenia a pamäti (pri ≥ 8 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 0,2-násobku expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC) a menšiu dĺžku stehrovej kosti (pri ≥ 16 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 0,3-násobku expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Kyselina vínna
Laktóza
Hypromelóza
Krospovidón
Mikrokryštalická celulóza
Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Stearát horečnatý

Obal kapsuly

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železa (E172 - 100 mg tvrdá kapsula)
Pomarančová žltá FCF (E110 - 200 tvrdá kapsula)

Atrament na potlač

Šelak
Propylénglykol
Hliníkový lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly

HDPE fľaše obsahujúce 30 tvrdých kapsúl, s detským bezpečnostným a poistným uzáverom a silikagélovým vysúšadlom integrovaným vo viečku.

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly

HDPE fľaše obsahujúce 90 tvrdých kapsúl, s detským bezpečnostným a poistným uzáverom a silikagélovým vysúšadlom integrovaným vo viečku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. júla 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. mája 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalšej charakterizácie účinnosti entrektinibu u pacientov, ktorí už pred začiatkom liečby majú postihnutie CNS, má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať randomizované kontrolované klinické skúšanie s entrektinibom v porovnaní s krizotinibom u pacientov s NSCLC, ktorí doteraz neboli liečení inhibítormi <i>ROS1</i> , a predložiť výsledky tohto	31. decembra 2027

klinického skúšania. Primárnym cieľovým ukazovateľom bude PFS (prežívanie bez príznakov progresie ochorenia) v podskupine pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie (t.j. pred začiatkom skúšanej liečby) majú metastázy v CNS. Správa z klinickej štúdie má byť predložená do:	
---	--

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a ods. 4 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom ďalšieho potvrdenia účinnosti entrektinibu nezávislej od histologických podtypov nádorov u dospelých a pediatrických pacientov má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť analýzu združených údajov zahŕňajúcu zväčšenú veľkosť vzorky pacientov s nádormi s pozitívou fúzie génov rodiny <i>NTRK</i> z prebiehajúcich štúdií STARTRK-2, STARTRK-NG a z akéhokoľvek ďalšieho klinického skúšania vykonaného v súlade s odsúhlaseným protokolom. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má predložiť výsledky predbežnej analýzy bezpečnosti a účinnosti zahŕňajúcej dospelých a pediatrických pacientov vrátane dospievajúcich s nádormi s pozitívou fúzie génov rodiny <i>NTRK</i> , u ktorých je možné hodnotiť účinnosť, ktoré budú k dispozícii na základe plánu integrovanej štatistickej analýzy.	31. marca 2027
S cieľom ďalšieho preskúmania vplyvu prítomnosti/absencie ďalšej molekulárnej alterácie (zmeny) na účinnosť entrektinibu má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť výsledky profilovania genómov nádorov pomocou vzoriek plazmy a/alebo tkaniva, ktoré budú k dispozícii pred začiatkom skúšanej liečby a po progresii ochorenia, spolu s klinickými výsledkami prezentovanými v súvislosti s jednotlivými histologickými podtypmi nádorov u pacientov zahrnutých v aktualizovanej analýze združených údajov.	31. marca 2027

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly
entrektinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg entrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/20/1460/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. IIFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

rozlytek 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FľaŠKY

1. NÁZOV LIEKU

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly
entrektinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg entrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

30 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly
entrektinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg entrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a azofarbivo pomarančová žltá FCF (E110). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1460/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. IIFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

rozlytek 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FIAŠKY

1. NÁZOV LIEKU

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly
entrektinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg entrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a azofarbivo pomarančová žltá FCF (E110). **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

90 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČÍAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly

entrectinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rozlytrek a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rozlytrek
3. Ako užívať Rozlytrek
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rozlytrek
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rozlytrek a na čo sa používa

Čo je Rozlytrek

Rozlytrek je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo entrectinib.

Na čo sa Rozlytrek používa

Rozlytrek sa používa na liečbu:

- dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších so solídnym (pevným) zhubným nádorom (karcinómom) v rôznych častiach tela, ktorý je spôsobený zmenou v génoch *NTRK* (z anglického „neurotrophic tyrosine receptor kinase“, t. j. neurotrofické receptorové tyrozínkinázy), alebo
- dospelých s typom zhubného nádoru pľúc nazývaným „nemalobunkový karcinóm pľúc“ (NSCLC, z anglického „non-small cell lung cancer“), ktorý je spôsobený zmenou v géne *ROS1*.

Solídnny zhubný nádor (karcinóm) s pozitívou fúzie génov *NTRK*

Používa sa, keď:

- sa testom preukázalo, že vaše nádorové bunky majú zmenu v génoch nazývaných „*NTRK*“ a rozšírili sa v rámci postihnutého orgánu alebo do iných orgánov vo vašom tele alebo keď by operácia na odstránenie nádoru pravdepodobne viedla k závažným komplikáciám (pozri „Ako Rozlytrek pôsobí“ uvedené nižšie) a
- doteraz ste nedostali liečbu liekmi nazývanými inhibítory *NTRK*

- iné liečby u vás neúčinkovali alebo pre vás nie sú vhodné.

ROS1-pozitívny nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)

Používa sa, ak máte zhubný nádor pľúc:

- ktorý je „ROS1-pozitívny“ - to znamená, že vaše nádorové bunky majú zmenu v géne nazývanom „ROS1“ (pozri „Ako Rozlytrek pôsobí“ uvedené nižšie) a
- ktorý je pokročilý – napríklad sa rozšíril (metastázoval) do iných častí vášho tela a
- doteraz ste nedostali liečbu liekmi nazývanými inhibítory ROS1.

Ako Rozlytrek pôsobí

Rozlytrek pôsobí tak, že blokuje účinok abnormálnych foriem enzýmov, ktoré sú dôsledkom zmeny v génoch *NTRK* alebo *ROS1*, ktoré tieto enzýmy produkujú. Chybné enzýmy podporujú rast nádorových buniek.

Rozlytrek môže spomaliť alebo zastaviť rast zhubného nádoru. Môže tiež pomôcť zmenšiť váš zhubný nádor.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rozlytrek

Neužívajte Rozlytrek

- ak ste alergický na entrektinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si tým nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať Rozlytrek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Rozlytrek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- sa u vás nedávno vyskytol výpadok pamäti, zmätenosť, halucinácie alebo zmeny duševného stavu.
- ste v minulosti utrpeli zlomeniny kostí alebo ak trpíte stavmi, ktoré môžu zvyšovať riziko vzniku zlomenín kostí, nazývanými „osteoporóza“ alebo „osteopénia“.
- užívate liek na zníženie hladiny kyseliny močovej v krvi.
- trpíte srdcovým zlyhávaním (neschopnosťou srdca dostatočne prečerpávať (pumpovať) krv, aby zásobovalo telo kyslíkom) - prejavy môžu zahŕňať kašeľ, dýchavičnosť a opuch nôh alebo rúk.
- máte alebo ste mali poruchy srdcovej činnosti alebo poruchu vodivostného systému srdca, ktorá sa nazýva „predĺžený QTc interval“ - ukáže sa to na „elektrokardiograme“ (EKG, čo je záznam elektrickej aktivity srdca), alebo nízke hladiny elektrolytov (draslíka, horčíka, vápnika alebo fosforu) v krvi.
- máte dedičný problém nazývaný „intolerancia (neznášanlivosť) galaktózy“, „vrodený deficit (nedostatok) laktázy“ alebo „malabsorpcia (nedostatočné vstrebávanie) glukózy a galaktózy“.

Iné lieky a Rozlytrek

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Dôvodom je, že Rozlytrek môže ovplyvňovať spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Niektoré iné lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Rozlytrek.

Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy, ak užívate niektorý z nasledovných liekov:

- lieky na liečbu plesňových infekcií (antimykotiká) - napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol
- lieky na liečbu syndrómu získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS, z anglického „acquired immunodeficiency syndrome“)/infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV, z anglického „human immunodeficiency virus“) - napr. ritonavir alebo sachinavir
- bylinný liek na liečbu depresie - ľubovník bodkovaný
- lieky používané na zabránenie epileptickým záchvatom alebo krčom (antiepileptiká) - napr. fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital
- lieky na liečbu tuberkulózy - napr. rifampicín, rifabutin
- lieky na liečbu solídnych (pevných) nádorov a rakovinu krvi - topotekán, lapatinib, mitoxantrón, apalutamid, metotrexát
- liek na liečbu zápalu kĺbov alebo autoimunitného ochorenia kĺbov (reumatoidnej artritídy) - metotrexát
- liek na liečbu bolesti hlavy migrénového typu - ergotamín
- liek používaný na zmiernenie silnej bolesti - fentanyl
- liek na liečbu duševného ochorenia (psychóz) alebo stavu spojeného s mimovoľnými pohybmi a mimovoľným vydávaním zvukov, ktorý je známy aj ako Tourettov syndróm - pimozid
- liek na liečbu nepravidelného tlkotu srdca - chinidín
- lieky používané na zabránenie vzniku krvných zrazenín - warfarín, dabigatran etexilát
- lieky na liečbu žalúdočného refluxu (pálenia záhy) - cisaprid, omeprazol
- lieky používané na zníženie hladiny cholesterolu v krvi - atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín
- lieky používané na potlačenie aktivity imunitného systému tela alebo na zabránenie tomu, aby telo odvrhlo transplantovaný orgán - sirolimus, takrolimus, cyklosporín
- lieky na liečbu depresie - paroxetín, fluvoxamín
- lieky používané na zníženie hladín cukru v krvi - repaglinid, tolbutamid
- lieky na liečbu vysokého krvného tlaku - bosentan, felodipín, nifedipín, verapamil.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Rozlytrek.

Rozlytrek a jedlo a nápoje

Počas liečby Rozlytrekom nepite grapefruitový džús ani nejedzte grapefruit alebo sevilské pomaranče. Môže to zvýšiť množstvo lieku v krvi na škodlivú hladinu.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ženy a antikoncepcia

Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť, pretože to môže poškodiť vaše dieťa. Ak môžete otehotnieť, musíte používať vysoko účinný spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu) počas liečby a aspoň 5 týždňov po ukončení liečby.

Nie je známe, či Rozlytrek môže znížiť účinok antikoncepcie (antikoncepčných tabliet alebo hormonálnej antikoncepcie vo forme implantátu). Musíte používať ďalší spoľahlivý spôsob antikoncepcie, ako napríklad bariérovú metódu (napr. prezervatív), aby ste neotehotneli počas užívania Rozlytreku a 5 týždňov po ukončení liečby.

Poradte sa so svojím lekárom o spôsoboch antikoncepcie, ktoré sú vhodné pre vás a vášho partnera.

Muži a antikoncepcia

Vaša partnerka nesmie otehotnieť počas obdobia, kedy užívate tento liek, pretože to môže poškodiť jej dieťa. Ak vaša partnerka môže otehotnieť, musíte používať vysoko účinný spôsob antikoncepcie počas liečby a aspoň 3 mesiace po ukončení liečby. Poradte sa so svojím lekárom o spôsoboch antikoncepcie, ktoré sú vhodné pre vás a vašu partnerku.

Tehotenstvo

- Neužívajte Rozlytrek, ak ste tehotná. Dôvodom je, že môže poškodiť vaše dieťa.
- Ak otehotníte počas užívania tohto lieku alebo v priebehu 5 týždňov po užití vašej poslednej dávky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Dojčenie

Počas užívania tohto lieku nedojčíte. Dôvodom je, že nie je známe, či Rozlytrek môže prejsť do materského mlieka, a preto môže poškodiť vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Rozlytrek môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Rozlytrek u vás môže spôsobiť:

- rozmazané videnie
 - závrat
 - odpadnutie (stratu vedomia)
 - únavu
 - zmeny duševného stavu, zmätenosť alebo videnie vecí, ktoré nie sú skutočné (halucinácie).
- Ak sa vám to stane, nesmiete viesť vozidlá, jazdiť na bicykli ani obsluhovať ťažké stroje, pokým vaše príznaky nevymiznú. Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, či je vhodné, aby ste viedli vozidlá alebo obsluhovali stroje.

Rozlytrek obsahuje:

- **laktózu** (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.
- **pomarančovú žltú FCF (E110) iba v 200 mg tvrdých kapsulách.** Je to farbivo, ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

3. Ako užívať Rozlytrek

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo lieku sa užíva

Dospelí

- Odporúčaná dávka je tri 200 mg kapsuly jedenkrát denne (celkové množstvo 600 mg).
- Ak sa necítite dobre, za určitých okolností váš lekár môže znížiť vašu dávku, prerušiť vašu liečbu na krátky čas alebo ukončiť vašu liečbu natrvalo.

Deti

- Rozlytrek sa môže používať u detí vo veku 12 rokov a starších.
- Lekár určí správnu dávku, ktorá sa má užívať - bude to závisieť od telesnej výšky a hmotnosti dieťaťa.

Ako sa liek užíva

Rozlytrek užívajte ústami - s jedlom alebo bez jedla. Prehltnite každú kapsulu vcelku. Kapsuly neotvárajte ani nerozpušťajte, pretože obsah kapsuly je veľmi horký.

Ak budete po užití Rozlytreku vracať

Ak budete vracať ihneď po užití dávky Rozlytreku, užite ďalšiu dávku.

Ak užijete viac Rozlytreku, ako máte

Ak užijete viac Rozlytreku, ako máte, okamžite to povedzte lekárovi alebo choďte do nemocnice. Vezmite si so sebou balenie tohto lieku a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť Rozlytrek

- Ak do užitia vašej ďalšej dávky zostáva viac ako 12 hodín, zabudnutú dávku užite hneď, ako si na to spomeniete.
- Ak do užitia vašej ďalšej dávky zostáva menej ako 12 hodín, zabudnutú dávku neužite. Potom užite vašu ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Rozlytrek

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa o tom najprv poradili so svojim lekárom. Je dôležité užívať Rozlytrek každý deň tak dlho, ako vám ho váš lekár predpisuje.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Počas užívania tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás po užití Rozlytreku vyskytne čokoľvek z nasledovného. Váš lekár môže znížiť vašu dávku, prerušiť vašu liečbu na krátky čas alebo ukončiť vašu liečbu natrvalo:

- máte kašeľ, dýchavičnosť a opuch nôh alebo rúk (zadržiavanie tekutín). Môžu to byť prejavy problémov so srdcom
- pociťujete zmätenosť, máte zmeny nálady, problémy s pamäťou alebo halucinácie (videnie vecí, ktoré nie sú skutočné)
- pociťujete závrat alebo točenie hlavy alebo pociťujete, že vám srdce bije nepravidelne alebo rýchlo, pretože to môže byť prejav poruchy srdcového rytmu
- spozorujete akúkoľvek bolesť kĺbov, bolesť kostí, deformity alebo zmeny v pohyblivosti
- máte problémy s obličkami alebo artritídu, pretože to môže byť dôsledok vysokej hladiny kyseliny močovej v krvi

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- únava
- zápcha
- zmeny vnímania chuti
- pocit nestability alebo závratu
- opuch
- hnačka
- pocit na vracanie
- nezvyčajné vnímanie dotyku prejavujúce pocitmi svrbenia, mravčenia alebo pálenia
- nedostatočný počet červených krviniek (anémia)
- dýchavičnosť
- prírastok telesnej hmotnosti
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi (čo je látka normálne vylučovaná obličkami do moču)
- bolesť zahŕňajúca bolesť chrbta, bolesť šije, muskuloskeletálnu bolesť (bolesť svalov, kostí a kĺbov), bolesť končatín
- vracanie
- kašeľ
- horúčka
- bolesť svalov
- bolesť kĺbov
- bolesť hlavy
- nízky krvný tlak
- zvýšené hladiny niektorých pečeňových enzýmov v krvi (AST/ALT)
- nezvyčajný nepríjemný pocit v rukách alebo v nohách
- strata svalovej koordinácie, nestabilita pri chôdzi
- porucha normálneho spánkového rytmu
- infekcia pľúc
- infekcia močových ciest
- svalová slabosť
- znížená chuť do jedla
- rozmazané videnie
- vyrážka
- znížený počet typu bielych krviniek nazývaných neutrofilly
- bolesť brucha
- neschopnosť úplne vyprázdniť močový mechúr
- ťažkosti s prehĺtaním.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- poruchy nálady
- dehydratácia
- tekutina v pľúcach
- mdloba
- zvýšená citlivosť pokožky na slnečné svetlo

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- zmeny v niektorých chemických látkach v krvi spôsobené rýchlym rozpadom nádorových buniek, ktoré môžu spôsobiť poškodenie orgánov vrátane obličiek, srdca a pečene.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rozlytrek

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rozlytrek obsahuje

Liečivo je entrektinib.

Rozlytrek 100 mg: každá kapsula obsahuje 100 mg entrektinibu

Rozlytrek 200 mg: každá kapsula obsahuje 200 mg entrektinibu

Ďalšie zložky sú:

- *Obsah kapsuly:* kyselina vínna, laktóza (pozri časť 2 „Rozlytrek obsahuje laktózu“), hypromelóza, krospovidón, mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearát horečnatý.
- *Obal kapsuly:* hypromelóza, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železa (E172; pre Rozlytrek 100 mg kapsulu), oranžová žlt' FCF (E110, pre Rozlytrek 200 mg kapsulu). Pozri časť 2 „Rozlytrek obsahuje oranžovú žlt' FCF (E110)“.
- *Atrament na potlač:* šelak, propylénglykol, hliníkový lak indigokarmínu (E132).

Ako vyzerá Rozlytrek a obsah balenia

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly sú nepriehľadné žlté, s označením ENT 100 vytlačeným modrým atramentom na tele kapsuly.

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly sú nepriehľadné oranžové, s označením ENT 200 vytlačeným modrým atramentom na tele kapsuly.

Kapsuly sa dodávajú vo fľaškách obsahujúcich buď:

- 30 tvrdých kapsúl Rozlytreku 100 mg, alebo
- 90 tvrdých kapsúl Rozlytreku 200 mg.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.