

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid
Rozlytrek 200 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg entrektiniibi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kõvakapsel sisaldab 65 mg laktoosi.

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg entrektiniibi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kõvakapsel sisaldab 130 mg laktoosi ja 0,6 mg asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid

Kollase läbipaistmatu kapslikorpuse ja kapslikaanega kõvakapsel, suurusega 2 (pikkus 18 mm), kapslikorpusele on sinise tindiga trükitud ENT 100.

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid

Oranži läbipaistmatu kapslikorpuse ja kapslikaanega kõvakapsel, suurusega 0 (pikkus 21,7 mm), kapslikorpusele on sinise tindiga trükitud ENT 200.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neurotroofse türosiini retseptori kinaasi (NTRK) geenifusioon

Rozlytrek'i monoteeraapia on näidustatud soliidtuumoriga täiskasvanutele ja üle 1 kuu vanustele lastele, kelle tuumoril on *NTRK* geenifusioon ja

- kelle haigus on lokaalselt kaugelearenenud, metastaatiline või kui kirurgiline resektatsioon viib suure tõenäosusega raske seisundi tekkeni, ning
- kes ei ole saanud eelnevalt *NTRK* inhibiitorit,
- kellel puuduvad rahuldavad ravivõimalused (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

ROS1 geenifusioon

Rozlytrek'i monoterapia on näidustatud *ROS1*-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanutele, keda ei ole eelnevalt *ROS1* inhibiitoritega ravitud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Rozlytrek'iga tuleb alustada vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Patsientide seleksioon

NTRK geenifusioon

NTRK geenifusiooniga soliidtuumoritega patsientide selekteerimiseks on vaja kasutada valideeritud analüüsi. *NTRK* geenifusiooni olemasolu tuleb kindlaks teha enne Rozlytrek'iga ravi alustamist (vt lõik 5.1).

ROS1 geenifusioon

ROS1-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) täiskasvanud patsientide selekteerimiseks on vaja kasutada valideeritud analüüsi. *ROS1* olemasolu tuleb kindlaks teha enne Rozlytrek'iga ravi alustamist (vt lõik 5.1).

Annustamine

Rozlytrek on saadaval kõvakapslite või õhukese polümeerikattega graanulitena.

Arst peab määrama sobivaima ravimvormi ettenähtud annusest ja patsiendi vajadustest lähtuvalt.

- Terveid kapsleid soovitatakse kasutada patsientidel, kes saavad terveid kapsleid neelata ja kellele vajalik annus on 100 mg või jagub 100 mg-ga. Patsiendid, kellel on kapslite neelamine raskendatud või kes ei ole võimelised kapsleid neelama või kes vajavad enteraalset manustamist (nt mao- või nasogastraalsondi kaudu), võivad saada ravi Rozlytrek kapslitega, mis manustatakse suukaudse suspensioonina. Vt lõik „Manustamisviis“ allpool ja lõik 6.6.
- Rozlytrek õhukese polümeerikattega graanuleid soovitatakse kasutada lastel, kellel on kapslite neelamine raskendatud või kes ei ole võimelised kapsleid neelama, kuid kes saavad neelata pehmet toitu ja kellele vajalik annus on 50 mg või jagub 50 mg-ga. Õhukese polümeerikattega graanulid tuleb puistata pehmele toidule. Vt annustamisteavet Rozlytrek õhukese polümeerikattega graanulite ravimi omaduste kokkuvõttest.

Täiskasvanud

Soovitatav annus täiskasvanutele on 600 mg entrektiniibi üks kord ööpäevas.

Lapsed

Lapsed vanuses üle 6 kuu

Soovitatav annus üle 6 kuu vanustele lastele põhineb kehapindalal (*body surface area*, BSA) (vt tabel 1). Patsiendid, kellel on kapslite neelamine raskendatud või kes ei ole võimelised kapsleid neelama, kuid saavad neelata pehmet toitu, võivad saada ravi Rozlytrek õhukese polümeerikattega graanulitega. Vt annustamisteavet Rozlytrek õhukese polümeerikattega graanulite ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 1: Annustamissoovitused üle 6 kuu vanustele lastele

Kehapindala (BSA)*	Üks kord ööpäevas manustatav annus
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m ^{2**}
0,43 m ² kuni 0,50 m ²	100 mg
0,51 m ² kuni 0,80 m ²	200 mg
0,81 m ² kuni 1,10 m ²	300 mg
1,11 m ² kuni 1,50 m ²	400 mg
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg

*Tabelis 1 toodud BSA kategooriad ja annustamissoovitused põhinevad ekspositsioonide täpsel võrdlemisel eesmärknusega 300 mg/m².

**Võimaldamaks annuse muutmist 10 mg kaupa, võib kasutada kapslitest valmistatud suukaudset suspensiooni. Vt lõik „Manustamisviis“ allpool ja lõik 6.6.

Lapsed vanuses > 1 kuu kuni ≤ 6 kuud

Soovitav annus lastele vanuses > 1 kuu kuni ≤ 6 kuud on 250 mg entrektiniibi m² BSA kohta üks kord ööpäevas, kasutades kapsleid, millest on valmistatud suukaudne suspensioon.

Kapslid manustatakse suukaudse suspensioonina (suukaudne või enteraalne manustamine), mis võimaldab annustamist 10 mg täpsusega. Ööpäevane manustatav annus tuleb ümardada lähima 10 mg-ni, nagu on kirjeldatud lõigus „Manustamisviis“ allpool ja lõigus 6.6.

Ravi kestus

Ravi Rozlytrek'iga on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Hilinenud või unustatud annused

Kui Rozlytrek'i plaaniline annus jääb võtmata, võivad patsiendid selle sisse võtta juhul, kui järgmise annuse võtmiseni on aega üle 12 tunni.

Tervete kapslite puhul, kui patsient oksendab vahetult pärast Rozlytrek'i annuse võtmist, võib ta seda annust korrata.

Kui kapsleid manustab suukaudse suspensioonina keegi muu kui tervishoiutöötaja (nt hooldajad või lapsevanemad) ning vahetult pärast annuse manustamist oksendab/sülitab patsient selle osaliselt või täielikult välja, peab hooldaja järgmiste sammude osas nõu pidama tervishoiutöötajaga.

Annuse muutmine

Kõrvaltoimete ohjamiseks võib olla vaja ravi Rozlytrek'iga ajutiselt katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada, kui tekivad teatud kõrvaltoimed (vt tabel 3) või põhinedes raviarsti poolt patsiendi ohutusele või taluvusele antud hinnangul.

Täiskasvanud

Täiskasvanutel võib Rozlytrek'i annust vähendada kuni 2 korda sõltuvalt taluvusest (vt tabel 2). Ravi Rozlytrek'iga tuleb alaliselt lõpetada, kui patsient ei talu annust 200 mg üks kord ööpäevas.

Lapsed

Üle 1 kuu vanustel lastel võib Rozlytrek'i annust vähendada kuni 2 korda sõltuvalt taluvusest (vt tabel 2).

Tabel 2: Annuse vähendamise skeem täiskasvanutele ja lastele

Algannus üks kord ööpäevas	Esimene annuse vähendamine	Teine annuse vähendamine	Patsientidel, kes ei talu Rozlytrek'i pärast kahte annuse vähendamist, tuleb ravi Rozlytrek'iga alaliselt lõpetada.
250 mg/m ²	Vähendada üks kord ööpäevas manustatavat annust kahe kolmandikuni algannusest*	Vähendada üks kord ööpäevas manustatavat annust ühe kolmandikuni algannusest*	
100 mg	50 mg või 100 mg üks kord ööpäevas, vastavalt skeemile **	50 mg üks kord ööpäevas	
200 mg	150 mg üks kord ööpäevas	100 mg üks kord ööpäevas	
300 mg	200 mg üks kord ööpäevas	100 mg üks kord ööpäevas	
400 mg	300 mg üks kord ööpäevas	200 mg üks kord ööpäevas	
600 mg	400 mg üks kord ööpäevas	200 mg üks kord ööpäevas	
*Võimaldamaks annuse muutmist 10 mg kaupa, võib kasutada kapslitest valmistatud suukaudset suspensiooni. Vt lõik „Manustamisviis“ allpool ja lõik 6.6. **Esmaspäev (100 mg), teisipäev (50 mg), kolmapäev (100 mg), neljapäev (50 mg), reede (100 mg), laupäev (50 mg) ja pühapäev (100 mg).			

Tabelis 3 on toodud Rozlytrek'i annuse muutmise soovitusel täiskasvanutele ja lastele teatud kõrvaltoimete korral (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 3: Rozlytrek'i annuse muutmise soovitusel täiskasvanutel ja lastel kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Annuse muutmine
Südame paispuudulikkus	Sümptomaatiline keskmise kuni mõõduka aktiivsuse või pingutuse korral, sealhulgas juhud, kus on vajalik sekkumine (2. või 3. raskusaste)	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1. - Taasalustada ravi vähendatud annusega.
	Raske, kus sümptomid esinevad rahuolekus, minimaalse aktiivsuse või pingutuse korral või kus on vajalik sekkumine (4. raskusaste)	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1. - Taasalustada ravi vähendatud annusega või lõpetada ravi, nagu kliiniliselt näidustatud.
Kognitiivsed häired	Talumatud, kuid mõõdukad muutused, mis häirivad igapäevaseid tegevusi (talumatu raskusaste 2)	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 või algtasemeni. - Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega vastavalt kliinilisele vajadusele.
	Rasked muutused, mis piiravad igapäevaseid tegevusi (3. raskusaste)	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 või algtasemeni. - Taasalustada ravi vähendatud annusega.
	Vajalik on kohene sekkumine kõrvaltoime tõttu (4. raskusaste)	Pikaajaliste, raskete või talumatute ilmingute korral lõpetada ravi Rozlytrek'iga, nagu kliiniliselt näidustatud.
Hüperurikeemia	Sümptomaatiline või 4. raskusaste	- Alustada uraatide sisaldust vähendavat ravi. - Katkestada ravi Rozlytrek'iga kuni nähtude või sümptomite paranemiseni.

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Annuse muutmine
		Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega.
QT-intervalli pikenemine	QTc 481...500 ms	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud algtasemeni. - Taasalustada ravi sama annusega.
	QTc üle 500 ms	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga kuni QTc-intervalli algväärtuse taastumiseni. - Taasalustada ravi sama annusega, kui QT-intervalli pikenemist põhjustavad tegurid on tuvastatud ja korrigeeritud. - Taasalustada ravi vähendatud annusega, kui teisi QT-intervalli pikenemist põhjustavaid tegureid <u>ei ole</u> tuvastatud.
	<i>Torsade de pointes</i> ; polümorfne ventrikulaarne tahhükardia; tõsise arütmia nähud/sümptomid	Lõpetada alaliselt ravi Rozlytrek'iga.
Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	3. raskusaste	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 või algtasemeni. - Taasalustada ravi sama annusega, kui kõrvaltoime taandub 4 nädala jooksul. - Kui kõrvaltoime ei taandu 4 nädala jooksul, lõpetada alaliselt ravi Rozlytrek'iga. - Korduvate 3. raskusastme kõrvaltoimete korral, mis taanduvad 4 nädala jooksul, taasalustada ravi vähendatud annusega.
	4. raskusaste	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 või algtasemeni. - Taasalustada ravi vähendatud annusega, kui kõrvaltoime taandub 4 nädala jooksul. - Kui kõrvaltoime ei taandu 4 nädala jooksul, lõpetada ravi alaliselt. - Korduvate 4. raskusastme kõrvaltoimete korral lõpetada ravi alaliselt.
	ASAT või ALAT aktiivsus > 3 x ULN koos samaaegse üldbilirubiini tasemega > 2 x ULN (kolestaasi või hemolüüsi puudumisel)	Lõpetada alaliselt ravi Rozlytrek'iga.
Aneemia või neutropeenია	3. või 4. raskusaste	Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 2 või algtasemeni.

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Annuse muutmine
		Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega vastavalt kliinilisele vajadusele.
Muud kliiniliselt olulised kõrvaltoimed	3. või 4. raskusaste	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on paranenud või taandunud 1. raskusastmeni või algtasemeni. - Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega, kui kõrvaltoime taandub 4 nädala jooksul. - Kui kõrvaltoime ei taandu 4 nädala jooksul, kaaluda ravi alalist lõpetamist. - Korduvate 4. raskusastme kõrvaltoimete korral lõpetada ravi alaliselt.
* Raskusaste on määratletud vastavalt Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , NCI CTCAE) versioonile 4.0.		

Tugevad või mõõdukad CYP3A inhibiitorid

Täiskasvanutel ja üle 1 kuu vanustel lastel tuleb tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitorite samaaegset kasutamist vältida (vt lõik 4.4).

Kui täiskasvanutel on koosmanustamine vältimatu, peab tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitorite kasutamine koos Rozlytrek'iga piirduma 14 päevaga ning Rozlytrek'i annust tuleb vähendada järgmiselt:

- 100 mg üks kord ööpäevas kasutamisel koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (vt lõik 4.5);
- 200 mg üks kord ööpäevas kasutamisel koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega.

Kui tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine lõpetatakse, võib uuesti kasutusele võtta Rozlytrek'i annuse, mida võeti enne tugeva või mõõduka CYP3A inhibiitoriga ravi alustamist. Pika poolväärtusajaga CYP3A4 inhibiitorite puhul võib olla vajalik väljauhtmisperiood (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' A), mõõduka (Childi-Pugh' B) või raske (Childi-Pugh' C) maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida maksafunktsiooni ja kõrvaltoimete suhtes (vt tabel 3).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole entrektiniibi kasutamist uuritud (vt lõik 5.2).

Lapsed

Entrektiniibi ohutus ja efektiivsus 1 kuu vanustel ja noorematel lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Rozlytrek on suukaudseks või enteraalseks (nt mao- või nasogastraalsondi kaudu) manustamiseks.

Rozlytrek'i võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2), kuid seda ei tohi võtta koos greibi, greibimahla või pomerantsiga (vt lõik 4.5).

Kõvakapslid tuleb neelata tervelt. Kapsleid ei tohi purustada ega närida.

Kapslite manustamine suukaudse suspensioonina

Üksikasjalikku teavet kapslitest suukaudse suspensiooni valmistamise kohta vt lõik 6.6.

Rozlytrek tuleb sisse võtta kohe pärast suukaudse suspensiooni valmistamist. Suspensioon, mida ei ole kasutatud 2 tunni jooksul, tuleb minema visata (vt lõik 6.4).

Patsient peab pärast suukaudse suspensiooni võtmist jooma vett, et tagada kogu ravimpreparaadi allaneelamine. Kui vajalik on enteraalne manustamine (nt mao- või nasogastraalsondi kaudu), tuleb suukaudne suspensioon manustada sondi kaudu. Pärast Rozlytrek'i manustamist tuleb sond vee või piimaga läbi loputada. Ravimi manustamisel toitmissondi kaudu tuleb järgida tootja juhiseid, vt lõik 6.6.

Üksikasjalik juhend kapslitest valmistatud suukaudse suspensiooni manustamiseks on toodud pakendi infolehe lõpus olevas kasutusjuhendis.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Efektiivsus erinevate kasvajatüüpide puhul

Rozlytrek'i kasu on tõestatud üheharulistes uuringutes, mis hõlmasid suhteliselt väikest patsientide valimit, kellel olid *NTRK* geenifusiooniga kasvajakasvaja. Rozlytrek'i soodsat toimet on näidatud üldise ravivastuse määra ja ravivastuse kestuse põhjal piiratud arvu kasvajatüüpide puhul. Sõltuvalt kasvaja tüübist ning samaaegsetest genoomi muutustest võib toime olla kvantitatiivselt erinev (vt lõik 5.1). Nimetatud põhjustel tuleb Rozlytrek'i kasutada ainult juhul, kui puuduvad rahuldavad ravivõimalused (st mille puhul kliiniline kasu ei ole tõestatud või kui ravivõimalused on ammendunud).

Kognitiivsed häired

Rozlytrek'i kliinilistes uuringutes on teatatud kognitiivsete häirete, sealhulgas segasuse, vaimse seisundi muutuste, mäluhäirete ja hallutsinatsioonide tekkest (vt lõik 4.8). Üle 65-aastastel patsientidel oli nende häirete esinemissagedus suurem kui noorematel patsientidel. Patsiente tuleb jälgida kognitiivsete häirete nähtude suhtes.

Põhinedes kognitiivsete häirete raskusel, tuleb ravi Rozlytrek'iga muuta, nagu on kirjeldatud lõigu 4.2 tabelis 3.

Patsiente tuleb teavitada kognitiivsete muutuste tekkevõimalusest Rozlytrek'iga ravi ajal. Kui patsiendil tekivad kognitiivsed häired, tuleb teda juhendada, et ta ei juhiks autot ega töötaks masinatega kuni sümptomite taandumiseni (vt lõik 4.7).

Luumurrud

Kliinilistes uuringutes on luumurdudest teatatud 29,7%-l (27/91) Rozlytrek'iga ravitud lastest (vt lõik 4.8). Luumurde esines peamiselt alla 12-aastastel lastel ja tegemist oli alajäseme (eeskätt reieluu proksimaalse osa, sääreluu, labajala ja pindluu) murdudega. Nii täiskasvanutel kui ka lastel esinesid mõned luumurrud seoses kukkumise või muu kahjustatud piirkonna traumaga. Neljateistkümmel lapsel

tekkis luumurd rohkem kui ühel korral. Luumurrud paranesid enamusel lastest (vt lõik 4.8). Viiel lapsel katkestati luumurru tõttu ravi Rozlytrek'iga. Luumurdude tõttu lõpetati ravi kuuel lapsel.

Patsiente, kellel esinevad luumurru nähud või sümptomid (nt valu, ebanormaalne kõnnak, liikuvuse muutused, deformatsioon), tuleb kohe uurida.

Hüperurikeemia

Entrektiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud hüperurikeemiat. Enne Rozlytrek'iga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb kontrollida seerumi kusi happesisaldust. Patsiente tuleb jälgida hüperurikeemia nähtude ja sümptomite suhtes. Kliinilise näidustuse korral tuleb alustada ravi uraatide sisaldust vähendavate ravimpreparaatidega ning hüperurikeemia nähtude ja sümptomite ilmnemisel ravi Rozlytrek'iga katkestada. Rozlytrek'i annust tuleb muuta vastavalt hüperurikeemia raskusastmele, nagu on kirjeldatud lõigu 4.2 tabelis 3.

Südame paispuudulikkus

Rozlytrek'i kliinilistes uuringutes on südame paispuudulikkuse tekkest teatatud 5,4%-l patsientidest (vt lõik 4.8). Seda on täheldatud patsientidel südamehaiguse anamneesiga või ilma, ning see taandus 63,0%-l neist patsientidest sobiva kliinilise ravi alustamise ja/või Rozlytrek'i annuse vähendamise/ravi katkestamise järgselt.

Patsientidel, kellel esinevad südame paispuudulikkuse sümptomid või teadaolevad riskifaktorid, tuleb enne ravi alustamist Rozlytrek'iga hinnata vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF). Rozlytrek'i saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning neid, kellel tekivad südame paispuudulikkuse kliinilised nähud ja sümptomid (sealhulgas hingeldus või tursed), tuleb uurida ja vastavalt kliinilisele vajadusele ravida.

Sõltuvalt südame paispuudulikkuse raskusest tuleb ravi Rozlytrek'iga muuta, nagu on kirjeldatud lõigu 4.2 tabelis 3.

QTc-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes on Rozlytrek'iga ravitud patsientidel täheldatud QTc-intervalli pikenemist (vt lõik 4.8).

Rozlytrek'i kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on ravieelselt QTc-intervall pikem kui 450 millisek, kaasasündinud pika QTc sündroom või kes võtavad teadaolevalt QTc-intervalli pikendavaid ravimeid.

Rozlytrek'i kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on elektrolüütide tasakaalu häired või märkimisväärne südamehaigus, kaasa arvatud hiljutine müokardiinfarkt, südame paispuudulikkus, ebastabiilne stenokardia ja bradüarütmia. Kui raviarsti hinnangul potentsiaalne kasu Rozlytrek'i kasutamisest mis tahes sellise seisundiga patsiendil kaalub üles võimalikud riskid, tuleb rakendada täiendavat jälgimist ja kaaluda spetsialisti konsultatsiooni.

Soovitav on EKG hindamine ja elektrolüütide määramine enne ravi alustamist ja üks kuu pärast Rozlytrek'iga ravi alustamist. Samuti on soovitatav EKG ja elektrolüütide regulaarne jälgimine ravi ajal vastavalt kliinilisele näidustusele.

Sõltuvalt QTc-intervalli pikenemise raskusest tuleb ravi Rozlytrek'iga muuta, nagu on kirjeldatud lõigu 4.2 tabelis 3.

Rasestumisvõimelised naised

Rozlytrek võib rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal ja kuni 5 nädalat pärast Rozlytrek'i viimase annuse manustamist.

Meespatsiendid, kelle partnerid on rasestumisvõimelised naised, peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal Rozlytrek'iga ja 3 kuud pärast viimast annust (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Ravimite koostoimed

Rozlytrek'i manustamisel koos tugeva või mõõduka CYP3A inhibiitoriga suureneb entrektiniibi plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.5), mille tagajärjel võib suureneda kõrvaltoimete sagedus või raskus. Vältida tuleb Rozlytrek'i manustamist koos tugeva või mõõduka CYP3A inhibiitoriga. Rozlytrek'i annust täiskasvanud patsientidel tuleb vähendada, kui koosmanustamist ei ole võimalik vältida (vt lõik 4.2).

Ravi ajal Rozlytrek'iga tuleb hoiduda greibi, greipi sisaldavate toodete ja pomerantsi tarbimisest.

Rozlytrek'i manustamisel koos tugeva või mõõduka CYP3A või P-gp indutseerijaga väheneb entrektiniibi plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.5), mille tagajärjel võib väheneda Rozlytrek'i efektiivsus, ja seda tuleb vältida.

Laktoositalumatus

Rozlytrek sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Päikeseloojangukollane FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid sisaldavad päikeseloojangukollast FCF (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Entrektiniibi toime teistele ravimitele

Entrektiniibi toime CYP substraatidele

Entrektiniib on nõrk CYP3A4 inhibiitor. 600 mg entrektiniibi üks kord ööpäevas manustamisel patsientidele koos suukaudse midasolaamiga (tundlik CYP3A substraat) suurenes midasolaami AUC 50%, kuid C_{max} vähenes 21%. Kõrvaltoimete suurenenud ohu tõttu peab olema ettevaatlik entrektiniibi manustamisel koos tundlike CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt tsisapriid, tsüklosporiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, takroliimus, alfentanüül ja siroliimus).

Entrektiniibi toime P-gp substraatidele

In vitro andmed näitavad, et entrektiniibil on P-glükoproteiini (P-gp) inhibeeriv potentsiaal.

Entrektiniibi 600 mg üksikannuse manustamisel koos digoksiiniga (tundlik P-gp substraat) suurenes digoksiini C_{max} 28% ja AUC 18%. Digoksiini renaalne kliirens oli sarnane selle kasutamisel üksinda ja koos entrektiniibiga, mis näitab entrektiniibi minimaalset toimet digoksiini reaalsele kliirensile.

Entrektiniibi toimet digoksiini imendumisele ei loeta kliiniliselt oluliseks, kuid ei ole teada, kas entrektiniibi toime tundlikumatele suukaudsetele P-gp substraatidele (nagu dabigatraaneteksilaat) võib olla suurem.

Entrektiniibi toime BCRP substraatidele

In vitro uuringutes täheldati BCRP inhibeerimist.

Inhibeerimise kliiniline tähtsus on teadmata, kuid suurenenud imendumise ohu tõttu on soovitatav ettevaatus tundlike suukaudsete BCRP substraatide (nt metotreksaat, mitoksantroon, topotekaan, lapatiniib) manustamisel koos entrektiniibiga.

Entrektiniibi toime teiste transporterite substraatidele

In vitro andmed näitavad, et entrektiniibil on nõrk orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi (OATP)1B1 inhibeeriv potentsiaal. Inhibeerimise kliiniline tähtsus on teadmata, kuid suurenenud imendumise ohu tõttu on soovitatav ettevaatus tundlike suukaudsete OATP1B1 substraatide (nt atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, repagliniid, bosentaan) manustamisel koos entrektiniibiga.

Entrektiniibi toime PXR poolt reguleeritud ensüümidele

In vitro uuringud näitavad, et entrektiniib võib indutseerida pregnaan-X retseptori (PXR) poolt reguleeritud ensüüme (nt CYP2C perekond ja UGT). Entrektiniibi manustamisel koos CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19 substraatidega (nt repagliniid, varfariin, tolbutamiid või omeprasool) võib väheneda nende ekspositsioon.

Suukaudsed kontratseptiivid

Praegu ei ole teada, kas entrektiniib võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust. Seetõttu on süsteemselt toimivaid hormonaalseid kontratseptiive kasutavatel naistel soovitatav lisaks kasutada barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

Teiste ravimite toime entrektiniibile

In vitro andmete põhjal on CYP3A4 põhiline ensüüm, mis vahendab entrektiniibi metabolismi ja selle põhilise aktiivse metaboliidi M5 teket.

CYP3A või P-gp indutseerijate toime entrektiniibile

Tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiini suukaudsete korduvannuste ja entrektiniibi suukaudse üksikannuse koosmanustamisel vähenes entrektiniibi AUC_{inf} 77% ja C_{max} 56%.

Entrektiniibi manustamist koos CYP3A/P-gp indutseerijatega (sealhulgas, kuid mitte ainult karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin, liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*], apalutamiid, ritonaviir, deksametasoon) tuleb vältida.

Kui Rozlytrek'i manustamist koos deksametasooniga ei ole võimalik vältida, peab deksametasooni soovitatava annuse kindlaks määrama tervishoiutöötaja.

CYP3A või P-gp inhibiitorite toime entrektiniibile

Tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli manustamisel koos entrektiniibi suukaudse üksikannusega suurenes AUC_{inf} 600% ja C_{max} 173%. Füsioloogiapõhise farmakokineetilise modelleerimise alusel on 2-aastastel lastel oodata sarnast toime suurusjärku.

Tugevate ja mõõdukate CYP3A inhibiitorite (sealhulgas, kuid mitte ainult ritonaviir, sakvinaaviir, ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, greip või pomerants) samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne kasutamine on vältimatu, on vajalik entrektiniibi annuse muutmise (vt lõik 4.2).

Kuigi ei ole oodata P-gp-d inhibeeriva toimega ravimpreparaatide märkimisväärset mõju entrektiniibi farmakokineetikale, peab tugevate või mõõdukate P-gp inhibiitorite (nt verapamiil, nifedipiin, felodipiin, fluvoksamiin, paroksetiin) samaaegsel kasutamisel koos entrektiniibiga olema ettevaatlik entrektiniibi ekspositsiooni suurenemise ohu tõttu (vt lõik 5.2).

Mao pH taset tõstvate ravimite toime entrektiniibile

Prootonpumba inhibiitori lansoprasooli manustamisel koos entrektiniibi 600 mg üksikannusega vähenes entrektiniibi AUC 25% ja C_{max} 23%.

Entrektiniibi manustamisel koos prootonpumba inhibiitorite või teiste mao pH-taset tõstvate ravimitega (nt H₂-retseptori antagonistid või antatsiidid) ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelistele naispatsientidele tuleb enne Rozlytrek'iga ravi alustamist teha meditsiiniliselt kontrollitud rasedusuuring.

Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad ravi ajal ja vähemalt 5 nädalat pärast Rozlytrek'i viimast annust kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Praegu ei ole teada, kas entrektiniib võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust (vt lõik 4.5). Seetõttu on süsteemselt toimivaid hormonaalseid kontratseptiive kasutataval naistel soovitatav lisaks kasutada barjäärimeetodit.

Meespatsiendid, kelle partnerid on rasestumisvõimelised naised, peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast Rozlytrek'i viimast annust kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõik 5.3).

Rasedus

Entrektiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsete ja toimetehhanismi põhjal võib entrektiniib rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Rozlytrek'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Rozlytrek'iga ravi saavaid naispatsiente tuleb teavitada lootekahjustuse ohust. Rasestumise korral tuleb ühendust võtta arstiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas entrektiniib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski rinnapiima saavatele lastele ei saa välistada. Rozlytrek'iga ravi ajal tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Entrektiniibi toime hindamiseks ei ole loomadel fertiilsusuuringuid tehtud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rozlytrek mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsienti tuleb juhendada, et kui tal tekivad ravi ajal Rozlytrek'iga kognitiivsed kõrvaltoimed, sünnikoop, ähmane nägemine või pearinglus, tuleb hoiduda autojuhtimisest ja masinatega töötamisest kuni sümptomite taandumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid väsimus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, pearinglus, maitsehäire, tursed, kehakaalu tõus, aneemia, vere kreatiniinisalduse suurenemine, iiveldus, düsesteesia, valu, oksendamine, pürekia, aralgia, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja hingeldus, kognitiivsed häired, köha jaalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine. Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid kopsuinfektsioon (5,3%), luumurrud (4,1%), hingeldus (3,6%), kognitiivne häire (2,9%), pleuraefusioon (2,5%) ning pürekia (2,5%). Kõrvaltoime tõttu lõpetas ravi alaliselt 6,0% patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 4 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid 762 täiskasvanul ja 91 lapsel, keda raviti Rozlytrek'iga kolmes täiskasvanute kliinilises uuringus (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2), ühes laste kliinilises uuringus (STARTRK-NG) ning ühes täiskasvanute ja laste kliinilises uuringus (TAPISTRY). Kasutuskestuse mediaan oli 8,6 kuud.

Tabel 5 hõlmab lapsi kolmest kliinilisest uuringust: STARTRK-NG, STARTRK-2 ja TAPISTRY. Kasutuskestuse mediaan oli 11,1 kuud. Laste andmed valitud kõrvaltoimete kirjelduses peegeldavad Rozlytrek'i kasutamist selles laste laiendatud ohutuspopulatsioonis ($n = 91$). Laste laiendatud populatsioonis täheldatud ohutusprofiil oli kooskõlas laste teadaoleva ohutusprofiiliga allpool tabelis 4 toodud ohutuse koondpopulatsiooni põhjal.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Kasutatud on järgmisi esinemissageduse kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4: Kliinilistes uuringutes Rozlytrek'iga ravitud täiskasvanud patsientidel ja lastel esinenud kõrvaltoimed ($n = 853$)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed (%)	Esinemissageduse kategooria (kõik raskusastmed)	≥ 3 . raskusaste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon	15,7	Väga sage	2,7
	Kopsuinfektsioon ¹	14,4	Väga sage	6,1*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	33,4	Väga sage	9,7
	Neutropeenia ²	15,8	Väga sage	6,1
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu tõus	34,1	Väga sage	10,6
	Hüperurikeemia	16,4	Väga sage	2,3
	Söögiisu vähenemine	13,0	Väga sage	0,7
	Dehüdratsioon	6,6	Sage	1,1
	Tuumori lüüsi sündroom	0,2	Aeg-ajalt	0,2*
Närvisüsteemi häired	Pearinglus ³	36,5	Väga sage	1,9
	Maitsehäire	35,8	Väga sage	0,2
	Düsesteesia ⁴	24,9	Väga sage	0,4
	Kognitiivsed häired ⁵	23,3	Väga sage	3,6
	Perifeerne sensoorne neuropaatia ⁶	16,2	Väga sage	1,1
	Peavalu	16,1	Väga sage	0,6
	Ataksia ⁷	15,1	Väga sage	1,5

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed (%)	Esinemis-sageduse kategooria (kõik raskusastmed)	≥ 3. raskusaste (%)
	Unehäired ⁸	12,8	Väga sage	0,4
	Meeleolu häired ⁹	9,4	Sage	0,6
	Sünkoop	5,0	Sage	3,5
Silma kahjustused	Ähmane nägemine ¹⁰	11,7	Väga sage	0,2
Südame häired	Südame paispuudulikkus ¹¹	5,4	Sage	2,5*
	Elektrokardiogrammil QTc pikenemine	3,6	Sage	0,9
	Müokardiit		0,2	Aeg-ajalt 0,1
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon ¹²	15,9	Väga sage	2,3
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldus	23,8	Väga sage	4,9*
	Köha	21,1	Väga sage	0,4
	Pleuraefusioon	6,0	Sage	2,2
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	42,3	Väga sage	0,4
	Kõhulahtisus	37,9	Väga sage	2,2
	Iiveldus	30,0	Väga sage	0,6
	Oksendamine	25,1	Väga sage	1,1
	Kõhuvalu	11,6	Väga sage	0,6
	Düsfaagia	10,7	Väga sage	0,6
Maksa ja sapiteede häired	ASAT aktiivsuse suurenemine	21,1	Väga sage	2,9
	ALAT aktiivsuse suurenemine	20,2	Väga sage	3,2
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ¹³	13,4	Väga sage	1,2
	Valgustundlikkusreaktsioon	1,9	Sage	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	21,0	Väga sage	0,7
	Müalgia	19,7	Väga sage	0,8
	Luumurrud ¹⁴	11,3	Väga sage	3,4
	Lihaste nõrkus	10,4	Väga sage	1,3
Neerude ja kuseteede häired	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	31,5	Väga sage	1,2
	Uriinipeetus ¹⁵	10,4	Väga sage	0,6
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ¹⁶	43,5	Väga sage	5,0
	Tursed ¹⁷	34,3	Väga sage	1,8
	Valu ¹⁸	25,6	Väga sage	1,5
	Palavik	23,8	Väga sage	0,9

* Raskusastmed 3...5, kaasa arvatud surmaga lõppenud kõrvaltoimed (sealhulgas 4 pneumoonia ja 3 hingelduse juhtu, 1 südamepuudulikkuse juht ning 1 tuumori lüüsi sündroomi juht)

¹ Kopsuinfektsioon (bronhiit, alumiste hingamisteede infektsioon, kopsuinfektsioon, pneumoonia, hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon)

² Neutropeenia (neutropeenia, neutrofiilide arvu langus)

³ Pearinglus (pearinglus, vertiigo, posturaalne pearinglus)

⁴ Düsesteesia (paresteesia, hüperesteesia, hüpesteesia, düsesteesia)

⁵ Kognitiivsed häired (kognitiivne häire, segasus seisund, mäluhäired, tähelepanuhäire, amneesia, vaimse seisundi muutused, hallutsinatsioonid, deliirium, desorientatsioon, „ajuudu“ ehk mõte ei liigu, aktiivsus- ja tähelepanuhäire, nägemishallutsinatsioonid, kuulmishallutsinatsioonid, vaimse võimekuse langus, psüühikahäire)

⁶ Perifeerne sensoorne neuropaatia (neuralgia, perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia)

⁷ Ataksia (ataksia, tasakaaluhäire, kõnnakuhäired)

⁸ Unehäired (liigunisus, unetus, unehäire, unisus)

⁹ Meeleolu häired (ärevus, afektlabiilsus, afektiivne häire, agiteeritus, depressiivne meeleolu, eufooriline meeleolu, meeleolu muutused, meeleolu kõikumine, ärrituvus, depressioon, püsiv depressiivne häire, psühhomotoorne aeglustumine)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed (%)	Esinemis-sageduse kategooria (kõik raskusastmed)	≥ 3. raskusaste (%)
¹⁰ Ähmane nägemine (kahelinägemine, ähmane nägemine, nägemislangus) ¹¹ Südame paispuudulikkus (äge parema vatsakese puudulikkus, südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, krooniline parema vatsakese puudulikkus, väljutusfraktsiooni langus, kopsuturse) ¹² Hüpotensioon (hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon) ¹³ Lööve (lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve, punetav lööve, papuloosne lööve) ¹⁴ Luumurrud (puusanapa murd, hüppeliigesemurd, rebimismurd, bursiit, kõhrevigastus, rangluumurd, kompressioonmurd, reieluukaelamurd, reieluumurd, pindluumurd, põialuumurd, luumurd, ristluumurd, käeluumurd, puusaluumurd, õlavarreluumurd, niudeluumurd, lõualuumurd, liigesevigastus, jäsme luumurd, alajäsme luumurd, nimmelülilmurd, osteoporootiline luumurd, patoloogiline luumurd, vaagnamurd, roidemurd, lülisamba kompressioonmurd, lülisambamurd, spondülostees, rinnakumurd, stressmurd, sünoviaalrebend, rinnalülilmurd, sääreluumurd, küünarluumurd, randmemurd) ¹⁵ Uriinipeetus (uriinipeetus, uriinipidamatus, raskendatud urineerimise alustamine, urineerimishäire, uriinipakitsus) ¹⁶ Väsimus (väsimus, astenia) ¹⁷ Tursed (näo turse, vedelikupeetus, üldine turse, piirdunud turse, turse, perifeerne ödeem, perifeersed tursed) ¹⁸ Valu (seljavalu, kaelavalu, lihaste ja luustiku rindkerevalu, lihaste ja luustiku valu, jäsmevalu)				

Tabel 5: Kliinilistes uuringutes Rozlytrek'iga ravitud lastel esinenud kõrvaltoimed (n = 91)

Organsüsteemi klass	Esine-mis-sagedus	Imikud ja väikelapsed ¹ (n = 21)	Lapsed ² (n = 55)	Noorukid ³ (n = 15)	Kõik lapsed (n = 91)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Kopsu-infektsioon (28,6%), kuseteede infektsioon (23,8%)	Kuseteede infektsioon (23,6%), kopsu-infektsioon (16,4%)		Kuseteede infektsioon (19,8%), kopsu-infektsioon (17,6%)
	Sage			Kopsu-infektsioon (6,7%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia (61,9%), neutropeenias (47,6%)	Aneemia (34,5%), neutropeenias (27,3%)	Aneemia (33,3%), neutropeenias (33,3%)	Aneemia (40,7%), neutropeenias (33,0%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Kehakaalu suurenemine (23,8%), söögiisu vähenemine (14,3%)	Kehakaalu suurenemine (38,5%), söögiisu vähenemine (29,1%), veetustumine (12,7%)	Kehakaalu suurenemine (53,3%), söögiisu vähenemine (13,3%), hüperurikeemia (13,3%)	Kehakaalu suurenemine (38,5%), söögiisu vähenemine (23,1%)
	Sage	Veetustumine (4,8%), hüperurikeemia (4,8%)	Hüperurikeemia (3,6%)		Veetustumine (8,8%), hüperurikeemia (5,5%)

Organsüsteemi klass	Esine- mis- sagedus	Imikud ja väikelapsed ¹ (n = 21)	Lapsed ² (n = 55)	Noorukid ³ (n = 15)	Kõik lapsed (n = 91)
Närvisüsteemi häired	Väga sage		Peavalu (32,7%), meeleolu- häired (16,4%), unehäired (16,4%), pearinglus (14,5%), ataksia (10,9%)	Düsgeusia (20%), meeleoluhäired (13,3%), kognitiivsed häired (13,3%), düssteesia (13,3%)	Peavalu (20,9%), meeleoluhäire d (14,3%), unehäired (13,2%)
	Sage	Meeleoluhäired (9,5%), unehäired (9,5%), kognitiivsed häired (9,5%), ataksia (4,8%), perifeerne sensoorne neuropaatia (4,8%), süngoop (4,8%)	Kognitiivsed häired (9,1%), düsgeusia (9,1%), düssteesia (5,5%), süngoop (5,5%), perifeerne sensoorne neuropaatia (5,5%)	Peavalu (6,7%), unehäired (6,7%), perifeerne sensoorne neuropaatia (6,7%), süngoop (6,7%)	Kognitiivsed häired (9,9%), pearinglus (8,8%), düsgeusia (8,8%), ataksia (7,7%), düssteesia (5,5%), perifeerne sensoorne neuropaatia (5,5%), süngoop (5,5%)
Silma kahjustused	Sage		Hägune nägemine (7,3%)	Hägune nägemine (6,7%)	Hägune nägemine (5,5%)
Südame häired	Sage	Südame paispuudulikkus (9,5%), elektro- kardiogrammil QT-intervalli pikenemine (9,5%)	Südame pais- puudulikkus (5,5%), elektro- kardiogrammil QT-intervalli pikenemine (5,5%)		Südame pais- puudulikkus (5,5%), elektro- kardiogrammil QT-intervalli pikenemine (5,5%)
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon (9,5%)	Hüpotensioon (7,3%)	Hüpotensioon (6,7%)	Hüpotensioon (7,7%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha (42,9%)	Köha (40%)	Köha (20%), düsnoe (13,3%)	Köha (37,4%)
	Sage	Düsnoe (4,8%)	Düsnoe (9,1%), pleura efusioon (5,5%)	Pleura efusioon (6,7%)	Düsnoe (8,8%), pleura efusioon (4,4%)

Organsüsteemi klass	Esine- mis- sagedus	Imikud ja väikelapsed ¹ (n = 21)	Lapsed ² (n = 55)	Noorukid ³ (n = 15)	Kõik lapsed (n = 91)
Seedetrakti häired	Väga sage	Oksendamine (47,6%), kõhulahtisus (42,9%), kõhukinnisus (42,9%)	Oksendamine (43,6%), kõhulahtisus (43,6%), kõhukinnisus (36,4%), iiveldus (34,5%), kõhuvalu (25,5%)	Iiveldus (40%), kõhukinnisus (33,3%), oksendamine (20%), kõhulahtisus (20%), kõhuvalu (13,3%)	Oksendamine (40,7%), kõhulahtisus (39,6%), kõhukinnisus (37,4%), iiveldus (28,6%), kõhuvalu (19,8%)
	Sage	Kõhuvalu (9,5%), iiveldus (4,8%)			
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	ALAT aktiivsuse suurenemine (47,6%), ASAT aktiivsuse suurenemine (42,9%)	ASAT aktiivsuse suurenemine (29,1%), ALAT aktiivsuse suurenemine (25,5%)	ASAT aktiivsuse suurenemine (53,3%), ALAT aktiivsuse suurenemine (46,7%)	ASAT aktiivsuse suurenemine (36,3%), ALAT aktiivsuse suurenemine (34,1%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (38,1%)	Lööve (21,8%)		Lööve (22%)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage		Luumurrud (40%), artralgia (16,4%)	Luumurrud (20%), lihaste nõrkus (13,3%), müalgia (13,3%)	Luumurrud (29,7%), artralgia (11,0%)
	Sage	Luumurrud (9,5%)	Lihaste nõrkus (7,3%), müalgia (7,3%)	Artralgia (6,7%)	Lihaste nõrkus (6,6%), müalgia (6,6%)
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Veres kreatiniini- sisalduse suurenemine (19%)	Veres kreatiniini- sisalduse suurenemine (34,5%), uriinipeetus (18,2%)	Veres kreatiniini- sisalduse suurenemine (46,7%)	Veres kreatiniini- sisalduse suurenemine (33%), uriinipeetus (14,3%)
	Sage	Uriinipeetus (9,5%)		Uriinipeetus (6,7%)	
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid	Väga sage	Pürektsia (61,9%)	Pürektsia (50,9%), väsimus (40%), valu (30,9%), ödeem (14,5%)	Valu (33,3%), pürektsia (33,3%), väsimus (20%)	Väsimus (28,6%), valu (26,4%), pürektsia (50,5%), ödeem (11%)
	Sage	Valu (9,5%), ödeem (9,5%), väsimus (4,8%)			

% esindab kõiki raskusastmeid

¹Imikud/väikelapsed (≥ 28 päeva kuni < 24 kuu vanused): ≥ 3 . astme kõrvaltoimetena teatati neutropeeniast, kehakaalu suurenemisest, kopsuinfektsioonist, aneemiast, ASAT aktiivsuse suurenemisest, kõhuvalust ja kuseteede infektsioonist.

²Lapsed (≥ 24 kuu kuni < 12 aasta vanused): ≥ 3 . astme kõrvaltoimetena teatati neutropeeniast, kehakaalu suurenemisest,

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Imikud ja väikelapsed ¹ (n = 21)	Lapsed ² (n = 55)	Noorukid ³ (n = 15)	Kõik lapsed (n = 91)
luumurdudest, kopsuinfektsioonist, aneemiast, ALAT aktiivsuse suurenemisest, sünkoobist, ASAT aktiivsuse suurenemisest, ataksiast, düspnoest, kõhuvalust, südame paispuudulikkusest, väsimusest, peavalust, valust, pürektsiast, kuseteede infektsioonist, artralgiast, kognitiivsetest häiretest, kõhukinnisusest, kõhast, söögiisu vähenemisest, veetustumisest, hüpotensioonist, lihaste nõrkusest, ödeemist ja oksendamisest. ³ Noorukid (≥ 12...< 18-aastased): ≥ 3. astme kõrvaltoimetena teatati neutroopeeniast, kehakaalu suurenemisest, luumurrust, kopsuinfektsioonist ja peavalust.					

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kognitiivsed häired

Kliinilistes uuringutes on teatatud erinevatest kognitiivsetest sümptomitest (vt lõik 4.4). Nende hulka kuulusid kognitiivsed häired (6,4%), segasusseisund (6,2%), mäluhäired (4,9%), tähelepanuhäire (4,1%), amneesia (2,3%), vaimse seisundi muutused (0,9%), hallutsinatsioonid (0,8%), deliirium (0,8%), desorientatsioon (0,5%), „ajuudu“ (0,4%), aktiivsus- ja tähelepanuhäire (0,2%), nägemishallutsinatsioonid (0,2%), kuulmishallutsinatsioonid (0,1%), vaimse võimekuse langus (0,1%) ja psüühikahäire (0,1%). 3. raskusastme kognitiivsetest häiretest teatati 3,6%-l patsientidest. Täiskasvanud patsientidel, kellel esines uuringu alguses kesknärvisüsteemi (KNS) haaratus, oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus suurem (30%) kui ilma KNS haaratuseta patsientidel (22,6%). Kognitiivsete häirete tekkeni kulunud aja mediaan oli 0,95 kuud. Laste seas tekkis 1. raskusastme tähelepanuhäire 2,2%-l (2/91) patsientidest ja 2. raskusastme tähelepanuhäire 2,2%-l (2/91) patsientidest.

Luumurrud

Luumurrud tekkisid 9,1%-l (69/762) täiskasvanud patsientidest ja 29,7%-l (27/91) lastest. Üldiselt ei ole piisavalt hinnatud kasvaja põhjuslikku rolli luumurru tekkes; siiski on mõnede täiskasvanud patsientide puhul kirjeldatud radioloogilisi kõrvalekaldeid, mis võisid viidata kasvaja osalusele. Nii täiskasvanutel kui lastel oli enamik luumurdudest reieluu proksimaalse osa või muud alajäseme murrud (nt reie- või sääreluumurd) ja mõned luumurrud esinesid seoses kukkumise või muu traumaga.

Täiskasvanutel oli luumurru tekkeni kulunud aja mediaan 8,11 kuud (vahemik: 0,26 kuud kuni 45,34 kuud). Ravi Rozlytrek'iga katkestati 26,1%-l täiskasvanutest, kellel tekkisid luumurrud. Ravi Rozlytrek'iga katkestas kaheksateist täiskasvanut ja kaks täiskasvanud patsienti lõpetas ravi Rozlytrek'iga luumurdude tõttu. Luumurdude tõttu vähendati Rozlytrek'i annust kahel täiskasvanud patsiendil.

27 lapsel teatati kokku 52 luumurru juhust, neist 14 patsiendil tekkis luumurd rohkem kui ühel korral. Laste seas esines luumurde peamiselt alla 12-aastastel patsientidel. Luumurrud paranesid 85,2%-l (23/27) lastest. Lastel oli luumurru tekkeni kulunud aja mediaan 4,3 kuud (vahemik: 2,0 kuud kuni 28,65 kuud). Kaheteistkümmel patsiendil tekkisid 2. raskusastme luumurrud ja 10 patsiendil 3. raskusastme murrud. Seitse 3. raskusastme luumurdu olid tõsised. Ravi Rozlytrek'iga katkestati 18,5%-l (5/27) lastest, kellel tekkisid luumurrud. Luumurdude tõttu lõpetati ravi Rozlytrek'iga kuuel lapsel. Rozlytrek'i annust vähendati ühel lapsel.

Ataksia

Ataksiast (sh ataksia, tasakaaluhäire ja kõnnakuhäirete juhtusid) teatati 15,1%-l patsientidest. Ataksia tekkeni kulunud aja mediaan oli 0,5 kuud (vahemik: 0,03...65,48 kuud) ja selle kestuse mediaan oli 0,7 kuud (vahemik: 0,03...11,99 kuud). Enamikel patsientidel (55,8%) ataksia taandus. Ataksiaga seotud kõrvaltoimeid täheldati sagedamini eakatel (24,2%) kui alla 65-aastastel patsientidel (11,8%).

Sünkoop

Sünkoobist teatati 5,0%-l patsientidest. Mõnedel patsientidel kirjeldati sünkoopi koos samaaegse hüpotensiooni, dehüdratsiooni või QTc-intervalli pikenemisega ning teistel patsientidel muud samaaegsed seotud seisundid puudusid.

QTc-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes entrektiniibi saanud 853 patsiendist 47-l (7,2%), kellele oli tehtud vähemalt üks uuringu alustamise järgne EKG hindamine, tekkis pärast entrektiniibiga ravi alustamist QTcF-intervalli pikenemine > 60 ms ning 27 patsiendil (4,1%) oli QTcF-intervall > 500 ms (vt lõik 4.4).

Perifeerne sensoorne neuropaatia

Perifeerest sensoorsest neuropaatiast teatati 16,2%-l patsientidest. Selle tekkeni kulunud aja mediaan oli 0,71 kuud (vahemik 0,03 kuud kuni 81,97 kuud) ja kestuse mediaan 0,9 kuud (vahemik: 0,07 kuud kuni 41 kuud). 48,6%-l patsientidest perifeerne neuropaatia taandus.

Silma kahjustused

Kliinilistes uuringutes teatatud silma kahjustuste hulka kuulusid ähmane nägemine (9%), nägemishäire (1,9%) ja kahelinägemine (1,8%). Silma kahjustuste tekkeni kulunud aja mediaan oli 1,9 kuud (vahemik 0,03 kuud kuni 49,61 kuud). Silma kahjustuste kestuse mediaan oli 1,2 kuud (vahemik: 0,03 kuud kuni 14,98 kuud). 54%-l patsientidest kõrvaltoimena tekkinud silma kahjustused taandusid.

Lapsed

Rozlytrek'i üldine ohutusprofiil lastel on üldjuhul sarnane ohutusprofiiliga täiskasvanutel.

Rozlytrek'i ohutus lastel tehti kindlaks 91 lapselt kolmes kliinilises uuringus (STARTRK-NG, STARTRK-2 ja TAPISTRY) saadud andmete põhjal. Neist 21 patsienti olid 28 päeva kuni < 2 aasta vanused, 55 patsienti $\geq 2 \dots < 12$ -aastased ja 15 patsienti $\geq 12 \dots < 18$ -aastased.

Kõrvaltoimed ja 3. või 4. raskusastme laboratoorsed kõrvalekalded, mida esines sagedamini (vähemalt 5% võrra suurenenud esinemissagedus) lastel kui täiskasvanud patsientidel, olid neutropeenia (19,8% vs. 4,5%), kehakaalu tõus (18,7% vs. 9,6%), luumurrud (11% vs. 2,5%) ja kopsuinfektsioon (11% vs. 5,5%). Laste laiendatud ohutuspopulatsiooni kuulunud 91 patsiendi seas 5. raskusastme kõrvaltoimeid ei täheldatud. 3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli $\geq 5\%$, olid neutropeenia (19,8%), kehakaalu tõus (18,7%), luumurrud (11%), kopsuinfektsioon (11%) ja aneemia (8,8%).

Ohutusprofiil igas vanuserühmas (imikud ja väikelapsed, lapsed ja noorukid) on sarnane Rozlytrek'i üldise ohutusprofiiliga lastel.

Eakad

853-st kliinilistes uuringutes entrektiniibi saanud patsiendist 227 (26,6%) olid 65-aastased või vanemad ning 53 (6,2%) 75-aastased või vanemad. Entrektiniibi üldine ohutusprofiil eakatel on sarnane ohutusprofiiliga alla 65-aastastel patsientidel. Kõrvaltoimed, mida esines sagedamini (vähemalt 5% võrra suurenenud esinemissagedus) eakatel võrreldes alla 65-aastaste patsientidega, olid peeringlus (44,9% vs. 33,4%), vere kreatiniinisalduse suurenemine (35,7% vs. 30%), hüpotensioon (19,8% vs. 14,5%) ja ataksia (24,2% vs. 11,8%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ravimit üleannustanud patsiente tuleb hoolega jälgida ja alustada toetavat ravi. Entrektiniibil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX14

Toimemehhanism

Entrektiniib on tropomüosiini retseptor-türosiinkinaaside TRKA, TRKB ja TRKC (kodeeritud vastavalt neurotroofse türosiini retseptori kinaasi [*NTRK*] geenide *NTRK1*, *NTRK2* ja *NTRK3* poolt), proto-onkogeeni türosiini proteiinkinaasi ROS (*ROS1*) ja anaplastilise lümfoomi kinaasi (ALK) inhibiitor IC₅₀ väärtustega 0,1...2 nM. Entrektiniibi põhilisel aktiivsel metaboliidil M5 oli sarnane *in vitro* tõhusus ja aktiivsus TRK, ROS1 ja ALK vastu.

Fusioonvalgud, mis sisaldavad TRK, ROS1 või ALK kinaasi domeene, juhivad tumorigeenset potentsiaali allavoolu signaaliülekanne radade üleaktivatsiooni teel, mis viib piiramatute rakkude proliferatsioonini. Entrektiniib inhibeeris *in vitro* ja *in vivo* *NTRK*, *ROS1* ja *ALK* fusioongeene sisaldavate mitmete vähitüüpide (sh subkutaansete ja intrakraniaalsete kasvaja) puhul saadud vähi rakuliine.

Eelnevad ravid teiste samu kinaase inhibeerivate ravimitega võivad põhjustada resistentsust entrektiniibi suhtes. Pärast entrektiniibiga ravi lõpetamist tuvastatud resistentsusmutatsioonid TRK kinaasi domeenis on *NTRK1* (G595R, G667C) ja *NTRK3* (G623R, G623E ja G623K). *ROS1* kinaasi domeenis pärast entrektiniibiga ravi lõpetamist tuvastatud resistentsusmutatsioonid on G2032R, F2004C ja F2004I.

Primaarse entrektiniib-resistentsuse molekulaarsed põhjused on teadmata. Seetõttu ei ole teada, kas samaaegse käiklülitava (*driver*) onkogeeni olemasolu lisaks *NTRK* geenifusioonile mõjutab TRK inhibeerimise efektiivsust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

NTRK geenifusiooniga soliidtuumorid

Efektiivsus täiskasvanud patsientidel

Rozlytrek'i efektiivsust hinnati liitlarühmas, kuhu kuulusid *NTRK* geenifusiooniga mitteresetseeritavate või metastaatiliste soliidtuumoritega täiskasvanud patsiendid, kes osalesid ühes kolmest mitmekeskuselises üheharulisest avatud kliinilisest uuringust (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2) või mitmekeskuselises mitme kohordiga avatud kliinilises uuringus TAPISTRY. Liitlarühma kaasamiseks pidi patsiendil olema kinnitatud *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumor; mõõdetav haigus vastavalt RECIST (ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) versioonile 1.1; vähemalt 12 kuud kestnud järelkontroll pärast esimest ravi alustamise järgset kasvaja hindamist ning ta ei tohtinud olla saanud eelnevat ravi TRK inhibiitoriga (uuringust jäeti välja samaaegsete *driver*-mutatsioonidega [kui olid teada] patsiendid). Primaarsete KNS kasvajatega patsiente hinnati eraldi, kasutades neuro-onkoloogilisi ravivastuse hindamise kriteeriume (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO). Patsiendid said 600 mg Rozlytrek'i suu kaudu üks kord ööpäevas kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimise või haiguse progresseerumiseni. Esimesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), hinnatuna sõltumatu tsentraalse pimehindamise (*Blinded Independent Central Review*, BICR) alusel vastavalt RECIST v1.1-le.

Efektiivsust hinnati nimetatud uuringutesse kaasatud 242 täiskasvanud patsiendil, kellel olid *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumorid. Ravielsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid järgmised: 47,5% mehed, mediaanvanus 58 aastat (vahemik 19 aastat kuni 92 aastat), vastavalt 37,2% ja 9,9% 65-aastased või vanemad ja 75-aastased või vanemad, 49,4% valge rassi esindajad, 36,5%

asiaadid, 3,3% hispaaniakeelsed või ladinaameeriklased ning 61,9% polnud mitte kunagi suitsetanud. Ravieelne ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor oli 0 (42,1%), 1 (50%) või 2 (7,9%). Enamikel patsientidel (95,5%) oli metastaatiline haigus [kõige sagedamad paikmed olid kops (62,8%), lümfisõlmed (49,2%), maks (33,1%), luud (31%) ja aju (16,5%)], 4,5%-l patsientidest oli lokaalselt kaugelearenenud haigus. Vastavalt 76,9%-l ja 52,5%-l patsientidest oli vähki ravitud kirurgiliselt ja kiiritusraviga. 71,5% patsientidest olid saanud eelnevat süsteemset vähiravi, mis hõlmas keemiaravi (61,6%), ning 37,2% patsientidest ei olnud saanud eelnevat süsteemset ravi metastaatilise haiguse tõttu. Kõige sagedamad vähid olid kopsuvähk (24,8%), sarkoom (19%), süljenäärme kasvaja (15,7%), kilpnäärmevähk (13,6%), kolorektaalvähk (7%) ja rinnaäärmevähk (7%). Järelkontrolli üldise kestuse mediaan oli 35,1 kuud.

Tabelis 6 on toodud *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega patsientidelt saadud efektiivsusandmete kokkuvõte.

Tabel 6: Üldine efektiivsus BICR alusel *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega täiskasvanutel

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Rozlytrek n = 242
Esmased tulemusnäitajad (BICR hinnang; RECIST 1.1)	
Objektiivse ravivastuse määr	
Ravivastuste arv	152/242
ORR% (95% CI*)	62,8% (56,4; 68,9)
Täielik ravivastus, n (%)	41 (16,9%)
Osaline ravivastus, n (%)	111 (45,9%)
Ravivastuse kestus**	
Juhuga patsientide arv (%)	86/152 (56,6%)
Mediaan, kuud (95% CI)	22 (16,6; 30,4)
6-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	85% (80; 91)
9-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	78% (71; 84)
12-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	69% (62; 77)
*Usaldusvahemikud (CI) arvutati Clopperi-Pearsoni meetodil.	
**Mediaan ja juhuvaad määrad Kaplani-Meieri hinnangute alusel.	

Tabelis 7 on toodud objektiivse ravivastuse määr ja ravivastuse kestus kasvajatüübi järgi *NTRK* geenifusioon-positiivse soliidtuumoriga täiskasvanutel.

Tabel 7: Efektiivsus kasvajatüübi järgi *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega täiskasvanutel

Kasvaja tüüp	Patsiendid (n = 242)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Vahemik (kuud)
Sarkoom	46	29 (63)	(47,6; 76,8)	2,8; 68,6*
Mitteväikerakk- kopsuvähk	60	38 (63,3)	(49,9; 75,4)	3,1; 71,6
Süljenäärme kasvajad (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8; 94)	2,8; 73,5*
Rinnanäärmevähk (sekretoorne)	12	10 (83,3)	(51,6; 97,9)	5,5; 69,9*
Rinnanäärmevähk (mittesekretoorne)	2	NE; PR	NA	4,2
Rinnanäärmevähk (mujal klassifitseerimata)	2	NE; NE	NA	NA
Rinnanäärmevähk (duktaalne)	1	PD	NA	NA
Kilpnäärmevähk	33	20 (60,6)	(42,1; 77,1)	5,6; 60,7
Kolorektaalvähk	17	6 (35,3)	(14,2; 61,7)	5,6*; 24*
Neuroendokriinsed vähid	8	5 (62,5)	(24,5; 91,5)	7,4; 31,1
Pea ja kaela kasvaja	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 56,5*
Pankreasevähk	6	4 (66,7)	(22,3; 95,7)	5,6*; 12,9
Teadmata esmane vähk	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Munasarjavähk	1	Mitte-CR/PD	NA	NA
Endomeetriumi	1	PR	NA	38,2
kartsinoom				
Kolangiokartsinoom	1	PR	NA	9,3
Seedetrakti vähk (muu)	1	CR	NA	30,4
Seedetrakti vähk (mitte- CRC)	1	PD	NA	NA
Neuroblastoom	1	NE	NA	NA
Eesnäärme vähk	1	PD	NA	NA
Peenise vähk	1	PD	NA	NA
Neerupealise vähk	1	PD	NA	NA

*Tsenseeritud
 ORR: objektiivse ravivastuse määr; DOR: ravivastuse kestus; MASC: *mammary analogue secretory carcinoma*;
 NA: mittekohaldatav väikese arvu või ravivastuse puudumise tõttu; CRC: kolorektaalvähk; CR: täielik ravivastus; PR:
 osaline ravivastus; PD: progresseeruv haigus; NE: mittehinnatav.

NTRK geenifusiooniga kasvajatüüpide harulduse tõttu uuriti erinevate kasvajatüüpidega patsiente, kelle arv mõnede kasvajatüüpide puhul oli piiratud, põhjustades teadmatust ORR määra suhtes kasvajatüübi järgi. ORR kogu uuringupopulatsioonis ei pruugi näidata oodatavat ravivastust spetsiifilise kasvajatüübi korral.

122 patsiendil, keda oli enne Rozlytrek'iga ravi alustamist molekulaarsel tasandil laialdaselt iseloomustatud, oli ORR 59,8% (95% CI: 50,6; 68,6); neist 97-l patsiendil, kellel esinesid muud genoomi muutused lisaks *NTRK* geenifusioonile, oli ORR 55,7% (95% CI: 45,2; 65,8); ning 25-l patsiendil, kellel ei esinenud muid genoomi muutusi, oli ORR 76% (95% CI: 54,9; 90,6).

Intrakraniaalne ravivastus

BICR hindamise alusel saadi alarühm, kuhu kuulus 36 ravieelsete KNS metastaasidega täiskasvanud patsienti, sealhulgas 20 mõõdetavate KNS haiguskolletega patsienti. Intrakraniaalset (IK) ravivastust, mida hinnati BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le, kirjeldati nimetatud 20 patsiendist 14-l

(7 täielikku ravivastust ja 7 osalist ravivastust); ORR oli 70% (95% CI: 45,7; 88,1) ja DOR-i mediaan 19,7 kuud (95% CI: 7,4; 26,6). Nimetatud 20 patsiendist viis olid saanud aju intrakraniaalset kiiritusravi 2 kuu jooksul enne Rozlytrek'iga ravi alustamist.

Primaarne KNS kasvaja

Kolmes uuringus raviti 16 primaarse KNS kasvajaga täiskasvanud patsienti Rozlytrek'iga ja nende järelkontroll kestis minimaalselt 12 kuud. Kaks 16-st täiskasvanud patsiendist saavutas objektiivse ravivastuse BICR hindamise alusel vastavalt RANO kriteeriumidele.

Efektiivsus lastel

Rozlytrek'i efektiivsust hinnati 44-l *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoriga lapsel, kes osalesid uuringus STARTRK-NG või TAPISTRY.

Analüüsi kaasamiseks pidid patsiendil olema kinnitatud *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumorid, vähemalt 6 kuud kestnud järelkontroll, ta ei tohtinud olla saanud eelnevat ravi TRK inhibiitoriga, sai vähemalt ühe entrektiniibi annuse ning ravieelselt pidi esinema mõõdetav või hinnatav haigus. Patsiendid said Rozlytrek'i annuses 20 mg kuni 600 mg üks kord ööpäevas. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli kinnitatud ORR, hinnatuna BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le ekstrakraniaalsete kasvajate korral ja vastavalt RANO-le primaarsete KNS kasvajate korral. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid BICR alusel hinnatud kinnitatud ravivastuse kestus ja aeg esimese kinnitatud objektiivse ravivastuseni (CR või PR).

Ravieelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid järgmised: 45,5% meessoost, mediaanvanus 4 aastat (vahemik: 2 kuud kuni 15 aastat), 52,3% europiidse rassi esindajad, 34,1% asiaadid ja 9,1% hispaaniakeelsed või ladinaameeriklased ning BSA mediaan 0,73 m² (vahemik: 0,2...1,9 m²). Ravieelselt oli 23,8%-l patsientidest metastaatiline haigus, 76,2%-l patsientidest lokaalselt kaugelearenenud haigus ning 43,2% patsientidest ei olnud eelnevat süsteemset vähiravi saanud. Enamik patsiente oli saanud vähiravi, mis hõlmas kirurgilist ravi (n = 24), kiiritusravi (n = 8) ja/või süsteemset ravi (n = 25). Metastaatilise haiguse paikmed hõlmasid muud (4 patsienti), aju (3 patsienti) ja kopsu (3 patsienti). 45,5%-l patsientidest olid primaarsed KNS kasvajad. Järelkontrolli üldise kestuse mediaan oli 24,2 kuud.

Tabelis 8 on kokku võetud *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoriga patsientidelt saadud efektiivsustulemused.

Tabel 8: Üldine efektiivsus BICR alusel *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoriga lastel

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Rozlytrek n = 44
<i>Esmased tulemusnäitajad**</i>	
Objektiivse ravivastuse määr	32/44
Ravivastuste arv	72,7% (57,21; 85,04)
ORR% (95% CI***)	
Täielik ravivastus, n (%)	20 (45,5%)
Osaline ravivastus, n (%)	12 (27,3%)
<i>Teisesed tulemusnäitajad**</i>	
DOR*	
Juhuga patsientide arv (%)	6/32 (18,8%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NE (25,4; NE)
6-kuuline püsiv ravivastus, % (95% CI)	97% (90; 100)
9-kuuline püsiv ravivastus, % (95% CI)	97% (90; 100)
12-kuuline püsiv ravivastus, % (95% CI)	84% (70; 99)
NE = mittehinnatav.	

*Mediaan ja juhuvalad määrad põhinevad Kaplani-Meieri hinnangutel.
 **Hõlmab mõõdetava või hinnatava haigusega patsiente. BICR analüüs RECIST v1.1 alusel soliidtuumorite korral (24 patsienti) ja RANO kriteeriumide alusel primaarsete KNS kasvajate korral (20 patsienti).
 ***Usaldusvahemikud (CI) arvutati Clopperi-Pearsoni meetodil.

Tabelis 9 on toodud objektiivse ravivastuse määr ja ravivastuse kestus kasvajatüübi järgi *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega lastel.

Tabel 9: Efektiivsus kasvajatüübi järgi *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega lastel

Kasvaja tüüp	Patsiendid (n = 44)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Vahemik (kuud)
Primaarsed KNS kasvajakad	20	10 (50)	(27,2; 72,8)	5,5; 42,3*
Infantiilne fibrosarkoom	11	10 (90,9)	(58,7; 99,8)	5,7*; 24*
Käävrakuline kasvaja	8	8 (100,0)	(63,1; 100)	5,4*; 23*
Sarkoom (muu)	2	PR; mitte-CR/ mitte-PD	NA	3,7*
Melanoom	1	CR	NA	42,4*
Neeruvähk	1	PR	NA	9,2*
Kilpnäärmevähk	1	CR	NA	11,1*

*Tsenseeritud
 ORR: objektiivse ravivastuse määr; DOR: ravivastuse kestus; NA: mittekohaldatav väikese arvu või ravivastuse puudumise tõttu; CR: täielik ravivastus; PR: osaline ravivastus; PD: progresseeruv haigus.

NTRK geenifusiooniga kasvajate harulduse tõttu uuriti erinevate kasvajatüüpidega patsiente, kelle arv mõnede kasvajatüüpide puhul oli piiratud, põhjustades teadmatust ORR määra suhtes kasvajatüübi järgi. ORR kogu uuringupopulatsioonis ei pruugi näidata oodatavat ravivastust spetsiifilise kasvajatüübi korral.

ROS1-positiivne NSCLC

Rozlytrek'i efektiivsust hinnati liitlarühmas, kuhu kuulusid *ROS1*-positiivse metastaatilise NSCLC-ga patsiendid, kes said 600 mg Rozlytrek'i suu kaudu üks kord ööpäevas ja osalesid ühes kolmest mitmekeskuselises üheharulisest avatud kliinilisest uuringust (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2). Liitlarühma kaasamiseks pidi patsiendil olema histoloogiliselt kinnitatud retsidiveerunud või metastaatiline *ROS1*-positiivne NSCLC, ECOG sooritusvõime skoor ≤ 2 , mõõdetav haigus vastavalt RECIST v1.1-le, järelkontrolli kestus ≥ 6 kuud ning ta ei tohtinud olla eelnevalt ravitud *ROS1*-inhibiitoriga. Kõiki patsiente hinnati ravieelselt KNS haiguskollete esinemise suhtes.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja DOR, hinnatuna BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, OS ning ravieelsete KNS metastaasidega patsientidel – IK-ORR ja IK-DOR (samuti hinnatuna BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le).

Efektiivsust hinnati 161-l *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsiendil. Ravieelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid järgmised: 35,4% mehed, mediaanvanus 54 aastat (vahemik 20 aastat kuni 86 aastat), vastavalt 24,2% ja 4,3% üle 65-aastased ja üle 75-aastased, 44,1% valge rassi esindajad, 45,3% asiaadid, 4,3% mustanahalised, 2,6% hispaaniakeelsed või ladinaameeriklased ning 62,7% polnud mitte kunagi suitsetanud. Ravieelne ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor oli 0 (41%), 1 (49,1%) või 2 (9,9%). Enamikel patsientidel (98,1%) oli metastaatiline haigus [kõige sagedamad paikmed olid lümfisõlmed (69,6%), kops (50,3%) ja aju (32,9%)], 1,9%-l patsientidest oli lokaalselt kaugelearenenud haigus ja 37,3% patsientidest ei olnud saanud eelnevat süsteemset ravi metastaatilise haiguse tõttu. *ROS1*-positiivsus määrati 83%-l patsientidest kindlaks NGS, 9%-l FISH ja 8%-l RT-PCR alusel. Esimese annuse saamisest alanud järelkontrolli üldise kestuse mediaan oli 15,8 kuud.

Tabelis 10 on toodud *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsientidelt saadud efektiivsusandmete kokkuvõte.

Tabel 10: Üldine efektiivsus BICR alusel *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsientidel

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Rozlytrek n = 161
Esmased tulemusnäitajad (BICR-hinnang, RECIST 1.1)	
Objektiivse ravivastuse määr	
Ravivastuste arv	108/161
ORR% (95% CI**)	67,1% (59,25; 74,27)
Täielik ravivastus, n (%)	14 (8,7%)
Osaline ravivastus, n (%)	94 (58,4%)
Ravivastuse kestus*	
Juhuga patsientide arv (%)	48/108 (44,4%)
Vahemik (kuud)	1,8**; 42,3**
6-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	83% (76; 90)
9-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	75% (67; 84)
12-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	63% (53; 73)
Teisesed tulemusnäitajad (BICR-hinnang, RECIST 1.1)	
PFS*	
Juhuga patsientide arv (%)	82/161 (50,9%)
6-kuuline PFS% (95% CI)	77% (70; 84)
9-kuuline PFS% (95% CI)	66% (58; 74)
12-kuuline PFS% (95% CI)	55% (47; 64)
Üldine elulemus*	
Juhuga patsientide arv (%)	38/161 (23,6%)
6-kuuline OS% (95% CI)	91% (87; 96)
9-kuuline OS% (95% CI)	86% (81; 92)
12-kuuline OS% (95% CI)	81% (74; 87)
* Sündmustevaba määr Kaplani-Meieri hinnangute alusel. ** Tsenseeritud *** Usaldusvahemikud (CI) arvutati Clopperi-Pearsoni meetodil.	

ROS1-positiivse NSCLC efektiivsusega hinnatavatel patsientidel jälgimisperioodiga ≥ 12 kuud (n = 94) oli ORR 73,4% (95% CI: 63,3; 82), DOR mediaan oli 16,5 kuud (95% CI: 14,6; 28,6) ja PFS mediaan oli 16,8 kuud (95% CI: 12; 21,4).

Intrakraniaalne ravivastus

BICR hindamise alusel saadi alarühm, kuhu kuulus 46 ravieelsete KNS metastaasidega *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsienti, sealhulgas 24 mõõdetavate KNS haiguskolletega patsienti. Intrakraniaalset ravivastust, mida hinnati BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le, kirjeldati nimetatud 24 patsiendist 19-l (3 täielikku ravivastust ja 16 osalist ravivastust); ORR oli 79,2% (95% CI: 57,8; 92,9). Patsientide protsent (95% CI), kellel oli DOR ≥ 6 kuud, ≥ 9 kuud ja ≥ 12 kuud, oli vastavalt 76% (56; 97), 62% (38; 86) ja 55% (29; 80) (Kaplan-Meieri hinnangud). Nimetatud 24 patsiendist üheksa olid saanud aju intrakraniaalset kiiritusravi 2 kuu jooksul enne Rozlytrek'iga ravi alustamist.

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Entrektiniibi ja selle põhilise aktiivse metaboliidi (M5) farmakokineetilisi näitajaid on iseloomustatud *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumorite ja *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsientidel ning tervetel isikutel. Entrektiniibi ja M5 farmakokineetika on lineaarne ning ei ole sõltuv annusest või ajast. Tasakaaluseisund saavutatakse entrektiniibi puhul ühe nädala ja M5 puhul kahe nädala jooksul pärast Rozlytrek'i igapäevast manustamist.

In vitro andmete põhjal on entrektiniib nõrk P-gp substraat. P-gp täpne *in vivo* roll on teadmata. M5 on P-gp substraat. Entrektiniib ei ole, aga M5 on BCRP substraat. Entrektiniib ja M5 ei ole OATP1B1 või OATP1B3 substraadid.

Imendumine

Pärast Rozlytrek'i 600 mg suukaudse üksikannuse manustamist koos söögiga *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumori ja *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsientidele imendus entrektiniibi kiiresti ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg (T_{max}) oli ligikaudu 4 kuni 6 tundi. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal saabus tasakaaluseisund 5 päeva jooksul pärast 600 mg üks kord ööpäevas manustamist.

Ei ole täheldatud toidu kliiniliselt olulist mõju entrektiniibi biosaadavusele.

Tervetel täiskasvanutel olid Rozlytrek'i õhukese polümeerikattega graanulite ravimvormi manustamisel saadud AUC ja C_{max} väärtused sarnased kapslite manustamisel täheldatutega. Rozlytrek kapslite manustamisel vee või piimaga valmistatud suspensioonina suukaudselt või mao- või nasogastraalsondi kaudu on AUC ja C_{max} väärtused sarnased tervelt neelatud kapslite manustamisel täheldatutega.

Jaotumine

Entrektiniib ja selle põhiline aktiivne metaboliit M5 seonduvad ulatuslikult inimese plasmavalkudega sõltumata ravimi kontsentratsioonist. Inimese plasmas on entrektiniibil ja M5-l sarnane seonduvus valkudega: kliiniliselt olulise kontsentratsiooni puhul on seonduvus > 99%.

Pärast entrektiniibi üksikannuse suu kaudu manustamist oli geomeetriline keskmine jaotusruumala (V_z/F) 600 l, mis näitab ravimi ulatuslikku jaotumist. Entrektiniibi kasutamisel erinevatel loomaliikidel (hiirtel, rottidel ja koertel) on kliiniliselt oluliste süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul demonstreeritud aju/plasma tasakaalukontsentratsioonide suhet 0,4...2,2.

Biotransformatsioon

Entrektiniib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel (~76%). Mitmete teiste CYP ensüümide ja UGT1A4 roll on väiksem, hinnanguliselt kokku < 25%. Aktiivne metaboliit M5 (moodustub CYP3A4 vahendusel) ja otsene N-glükuroniidkonjugaat M11 (moodustub UGT1A4 vahendusel) on kaks põhilist tuvastatud ringlevat metaboliiti.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise mudeli hinnanguline keskmine akumulatsioon tasakaaluseisundis pärast 600 mg entrektiniibi manustamist üks kord ööpäevas oli 1,89 ($\pm$ 0,381) ja 2,01 ($\pm$ 0,437) M5 puhul. Pärast [14 C]-ga märgistatud entrektiniibi üksikannuse manustamist eritus 83% radioaktiivsusest roojaga (36% annusest muutmatus kujul entrektiniibina ja 22% M5-na) ja vähesel määral uriiniga (3%).

Entrektiniib ja M5 moodustavad ligikaudu 73% radioaktiivsusest süsteemses vereringes C_{max} puhul ja ligikaudu pool kogu radioaktiivsusest AUC_{inf} .

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli hinnanguline näiline kliirens CL/F 19,6 l/h ja 52,4 l/h vastavalt entrektiniibi ja M5 puhul. Entrektiniibi ja M5 eliminatsiooni poolväärtusaeg on vastavalt 20 tundi ja 40 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 100...600 mg on entrektiniibil lineaarne farmakokineetika.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Lapsed

Entrektiniibi farmakokineetikat on hinnatud 78-l üle 1 kuu vanusel lapsel. > 1 kuu kuni ≤ 6 kuu vanustel patsientidel oli manustatav annus 250 mg/m², > 6 kuu vanustel patsientidel oli manustatav annus 300 mg/m² viie BSA kategooria alusel, maksimaalse annusega 600 mg lastel, kelle kehapindala (BSA) oli ≥ 1,51 m².

Populatsiooni farmakokineetika analüüsist saadud andmed näitavad, et 6-aastastel ja vanematel lastel vastas Rozlytrek'i annus 300 mg üks kord ööpäevas BSA vahemikule 0,81 m² kuni 1,10 m², Rozlytrek'i annus 400 mg üks kord ööpäevas BSA vahemikule 1,11 m² kuni 1,50 m² ning Rozlytrek'i annus 600 mg üks kord ööpäevas BSA vahemikule ≥ 1,51 m², tagades sarnased süsteemsed ekspositsioonid kui täiskasvanutel, keda raviti Rozlytrek'i annusega 600 mg üks kord ööpäevas.

1 kuu kuni < 6 aasta vanustelt patsientidelt saadud mittekambrilise analüüsi andmed näitasid, et entrektiniibi ja M5 summaarne süsteemne ekspositsioon oli lastel, kes said 250 mg/m² või 300 mg/m² Rozlytrek'i üks kord ööpäevas, üldiselt väiksem kui keskmine süsteemne ekspositsioon täiskasvanud patsientidel, keda raviti 600 mg Rozlytrek'iga üks kord ööpäevas. Soovitatav annus selles vanuserühmas põhineb olemasolevatel efektiivsus- ja ohutusandmetel.

Eakad

Farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud entrektiniibi ekspositsiooni erinevusi üle 65-aastastel patsientidel ja noorematel täiskasvanutel.

Neerukahjustus

Entrektiniib ja aktiivne metaboliit M5 erituvad muutumatul kujul uriiniga ebaolulistes kogustes (ligikaudu 3% annusest), mis näitab, et renaalset kliirensil on väike roll entrektiniibi eliminatsioonis. Populatsiooni farmakokineetiliste analüüsides põhjal ei mõjuta neerukahjustus oluliselt entrektiniibi farmakokineetikat. Raske neerukahjustuse mõju entrektiniibi farmakokineetikale on teadmata.

Maksakahjustus

Entrektiniibi farmakokineetikat uuriti kerge (Childi-Pugh' A), mõõduka (Childi-Pugh' B) ja raske (Childi-Pugh' C) maksakahjustusega uuritavatel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Pärast entrektiniibi 100 mg suukaudse üksikannuse manustamist ei esinenud entrektiniibi ja M5 kombineeritud AUC_{viimane} puhul olulist muutust maksakahjustuse rühmades võrreldes normaalse maksafunktsiooni rühmaga. AUC_{viimane} geomeetriline keskmine suhe (90% CI) oli 1,30 (0,889; 1,89) kerge, 1,24 (0,886; 1,73) mõõduka ja 1,39 (0,988; 1,95) raske maksakahjustuse rühmades võrreldes normaalse maksafunktsiooni rühmaga. Seondumata entrektiniibi ja M5 AUC_{viimane (fu)} geomeetriline keskmine suhe (90% CI) oli 1,91 (1,21; 3,02) kerge, 1,57 (1,06; 2,31) mõõduka ja 2,34 (1,57; 3,48) raske maksakahjustuse rühmades võrreldes normaalse maksafunktsiooni rühmaga. Kuigi maksakahjustuse mõju seondumata farmakokineetilistele parameetritele oli üldiselt samasuunaline üldiste farmakokineetiliste parameetritega, tuleb tulenevalt laialdasest mittespetsiifilisest seondumisest puhvril ning suurest varieeruvusest neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Lisaks täheldati, et süsteemse ekspositsiooni varieeruvus oli suur ja kõigis uuringurühmades täheldatud ekspositsioonid olid osaliselt kattuvad (vt lõik 4.2).

Kehakaalu, rassi ja soo mõju

Soo, rassi (asiaadid, mustanahalised ja valge rassi esindajad) ning kehakaalu (4 kg kuni 130 kg) põhjal ei täheldatud entrektiniibi farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Entrektiniibi kartsinogeense potentsiaali tuvastamiseks ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Genotoksilisus

Entrektiniib ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni (Ames) testis, kuid inimese perifeerse vere lümfotsüütide kultuuris ilmnis ebanormaalse kromosoomide segregatsiooni (aneuploidia) tekkevõimalus. Entrektiniib ei olnud klastogeenne ega aneuploidne *in vivo* mikrotuumade testis rottidel ning ei kutsunud esile DNA kahjustust rottidel geelelektroforees analüüsis (comettest).

Fertiilsuse häired

Entrektiniibi toime hindamiseks ei ole loomadel spetsiaalseid fertiilsusuuringuid läbi viidud. Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel, kus saavutatud ekspositsiooni väärtused olid vastavalt ligikaudu 2,4 ja 0,6 korda suuremad inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavatest väärtustest AUC põhjal, ei täheldatud entrektiniibi kahjulikku toimet isaste ja emaste loomade reproduktiivorganitele.

Reproduktsoonitoksilisus

Embrüo/loote arengu uuringus rottidel täheldati toksilist toimet emasloomale (kaaluiibe ja toidu tarbimise vähenemine) ning loote väärarenguid (sealhulgas sulgumisdefekte lülisambas ning lülide ja roiete väärarenguid) entrektiniibi manustamisel annuses 200 mg/kg/ööpäevas, mille puhul saavutatakse ligikaudu 2 korda suurem ekspositsioon kui inimesele soovitatava annuse manustamise järgselt AUC põhjal. Annuse-ravivastuse seosest sõltuvat loote kehakaalu vähenemist (väike, keskmine ja suur annus) ja skeleti luustumise vähenemist (keskmine ja suur annus) täheldati ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vähem kui 2 korda suuremad inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavatest väärtustest AUC põhjal.

Korduvtoksilisuse uuringud

Entrektiniibiga seotud toksilisust kesknärvisüsteemile (krambid, ebanormaalne kõnnak, värinad) täheldati täiskasvanud rottide ja koerte ning noorte rottidega läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,2$ korda suuremate väärtuste puhul C_{max} põhjal ning nahale (koorikud/haavandid) ja erütrotsüütide arvu langust inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,1$ korda suuremate väärtuste puhul AUC põhjal. Täiskasvanud rottidel ja koertel täheldati toimet maksale (ALAT aktiivsuse tõus ja maksarakkude nekroos) inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,6$ korda suuremate väärtuste puhul AUC põhjal. Koertel täheldati ka kõhulahtisust inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,1$ korda suuremate väärtuste puhul AUC põhjal ning QT/QTc-intervalli pikenemist inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,1$ korda suuremate väärtuste puhul C_{max} põhjal.

Noorte rottide toksilisusuuring

13-nädalases noorte rottide toksilisusuuringus, kus ravimit manustati igapäevaselt 7. kuni 97. postnataalse päevani (inimestel vastab see ligikaudu vahemikule vastsündinuest kuni täiskasvanueani). Lisaks ptoosile ning kesknärvisüsteemile ja nahale avaldatavale toimele täheldati erütrotsüütide arvu langust ning toimet kasvule ja arengule annustamise ja taastumise faasides, sealhulgas kaaluiibe vähenemist ja seksuaalse küpsuse hilinemist (≥ 4 mg/kg/ööpäevas, ligikaudu 0,1 korda suuremad ekspositsiooni väärtused kui inimesele soovitatava annuse manustamise järgselt AUC põhjal). Täheldati neurokäitumuslikku defitsiiti, sealhulgas FOB (*functional observational battery*) (vähenenud jalasirutus maandumisel, vähenenud esi- ja tagajäseme haardetugevus, mis tundus avalduvat hilisemas vanuses) ning õppimise ja mälu osas (≥ 8 mg/kg/ööpäevas, ligikaudu 0,2 korda suuremad ekspositsiooni väärtused kui inimesele soovitatava annuse manustamise järgselt AUC põhjal), ning reieluu pikkuse vähenemist (≥ 16 mg/kg/ööpäevas, ligikaudu 0,3 korda suuremad ekspositsiooni väärtused kui inimesele soovitatava annuse manustamise järgselt AUC põhjal).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Viinhape (E334)
Laktoos
Hüpromelloos (E464)
Krospovidoon (E1202)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Kapsli kest

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172 – 100 mg kõvakapsel)
Päikeseloojangukollane FCF (E110 – 200 mg kõvakapsel)

Trükitint

Šellak (E904)
Propüleenglükool (E1520)
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Suukaudne suspensioon tuleb pärast valmistamist kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata 2 tunni jooksul, tuleb suukaudne suspensioon minema visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Suukaudset suspensiooni tuleb pärast valmistamist hoida temperatuuril kuni 30 °C ja kasutada ära 2 tunni jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid

30 kõvakapslit sisaldavad HDPE pudelid lastekindla, avamist tuvastava sulguri ja korgi sees paikneva desikandiga (silikageel).

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid

90 kõvakapslit sisaldavad HDPE pudelid lastekindla, avamist tuvastava sulguri ja korgi sees paikneva desikandiga (silikageel).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Suukaudse suspensiooni valmistamine

Suukaudse suspensiooni valmistamiseks tuleb kapsel (kapslid) ettevaatlikult avada ja segada sisu toatemperatuuril oleva joogivee või piimaga (vt tabel 11). Suukaudse suspensiooni valmistamise ajal ärge puudutage oma silmi, nina ega suud.

Enne esimese annuse manustamist peab tervishoiutöötaja patsiendile või hooldajale näitama täpse vee või piima koguse, mis tuleb suukaudse suspensiooni valmistamiseks kapsli(te) sisule lisada ja täpse suukaudse suspensiooni koguse, mis tuleb süstlasse tõmmata, et saada soovitatav annus, mis vastab lõigus 4.2 ja tabelis 11 toodud soovitatavale annusele.

Patsiendile või hooldajale tuleb anda mõõtevahend (nt suusüstal). Süstal (0,5 ml skaalajaotustega mõõtskaala) ja tops (tühi ja puhas) peavad olema piisava mahutavusega, et valmistatav suspensiooni kogus ära mahutada. Süstal ja tops ei ole pakendis kaasas.

Süstalt ja topsi võib vastavalt tootja juhiste korduvalt kasutada. Tervishoiutöötaja peab patsiendile või hooldajale selgitama, et seda süstalt ja topsi tohib kasutada üksnes Rozlytrek'i suspensiooni valmistamiseks ning neid tuleb hoida laste või teiste isikute (kes ei ole hooldajad ega lapsevanemad) eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Suukaudne suspensioon tuleb kohe sisse võtta. Kui suspensiooni ei kasutata 2 tunni jooksul, tuleb see minema visata.

Tabel 11: Suukaudse suspensiooni valmistamine Rozlytrek kapslitest

Rozlytrek'i ettenähtud annus, mis tuleb manustada	100 mg või 200 mg kapslite vajaminev arv	Vee või piima kogus, mis tuleb suspensiooni valmistamiseks segada kapsli(te) sisuga	Suukaudse suspensiooni kogus, mis tuleb tõmmata süstlasse, et saada ettenähtud annus
20 mg	üks 100 mg	5 ml	1 ml
30 mg	üks 100 mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	üks 100 mg	5 ml	2 ml
50 mg	üks 100 mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	üks 100 mg	5 ml	3 ml
70 mg	üks 100 mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	üks 100 mg	5 ml	4 ml
90 mg	üks 100 mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	üks 100 mg	5 ml	5 ml
110 mg	üks 200 mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	üks 200 mg	10 ml	6 ml
130 mg	üks 200 mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	üks 200 mg	10 ml	7 ml
150 mg	üks 200 mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	üks 200 mg	10 ml	10 ml
300 mg	kolm 100 mg	15 ml	15 ml
400 mg	kaks 200 mg	20 ml	20 ml
600 mg	kolm 200 mg	30 ml	30 ml

Kapslitest suukaudse suspensiooni valmistamise ja manustamise üksikasjalik juhend on toodud pakendi infolehe lõpus olevas kasutusjuhendis.

Toitmissondi kasutusjuhend

- Toitmissondi suuruse ja mõõtude osas tuleb järgida tootja juhiseid.
- Ravimi manustamiseks toitmissondi kaudu tuleb suspensioon tõmmata süstlasse.
- Annusemahud 3 ml või üle selle tuleb jaotada vähemalt kaheks osaks ja sondi peab pärast iga manustamiskorda loputama.
 - 3 ml või suuremate annuseosade manustamiseks tuleb kasutada toitmissondi suurst 8 Fr või üle selle.
 - Iga annuseosa manustamise vahepeal tuleb sond läbi loputada vee või piimaga koguses, mis vastab manustatud annuseosale.
 - Vedeliku manustamise piirangutega vastsündinud ja lapsed võivad Rozlytrek'i manustamisel vajada minimaalset loputusmahtu 1...3 ml. Koguseid tuleb vastavalt kohandada.
- 30 ml annusemaht tuleb jaotada vähemalt kolmeks (10 ml) osaks. Iga osa manustamise vahepeal tuleb sond läbi loputada 10 ml vee või piimaga.
- Pärast Rozlytrek'i manustamist tuleb sond vee või piimaga läbi loputada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal, sh järelejäänud (manustamata) suspensioon tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Järelejäänud (manustamata) suspensiooni ei tohi visata kanalisatsiooni. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. juuli 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. mai 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rozlytrek 50 mg õhukese polümeerikattega graanulid kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 50 mg entrektiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega graanulid.

Pruunikasoranžid või hallikasoranžid õhukese polümeerikattega graanulid (läbimõõduga ligikaudu 2 mm) kotikeses.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neurotroofse türosiini retseptori kinaasi (NTRK) geenifusioon

Rozlytrek'i monoteeraapia on näidustatud soliidtuumoriga täiskasvanutele ja üle 1 kuu vanustele lastele, kelle tuumoril on *NTRK* geenifusioon ja

- kelle haigus on lokaalselt kaugelearenenud, metastaatiline või kui kirurgiline reseksioon viib suure tõenäosusega raske seisundi tekkeni, ning
- kes ei ole saanud eelnevalt *NTRK* inhibiitorit,
- kellel puuduvad rahuldavad ravivõimalused (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

ROS1 geenifusioon

Rozlytrek'i monoteeraapia on näidustatud *ROS1*-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanutele, keda ei ole eelnevalt *ROS1* inhibiitoritega ravitud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Rozlytrek'iga tuleb alustada vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelvalve all.

Patsientide seleksioon

NTRK geenifusioon

NTRK geenifusiooniga soliidtuumoritega patsientide selekteerimiseks on vaja kasutada valideeritud analüüsi. *NTRK* geenifusiooni olemasolu tuleb kindlaks teha enne Rozlytrek'iga ravi alustamist (vt lõik 5.1).

ROS1 geenifusioon

ROS1-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) täiskasvanud patsientide selekteerimiseks on vaja kasutada valideeritud analüüsi. ROS1 olemasolu tuleb kindlaks teha enne Rozlytrek'iga ravi alustamist (vt lõik 5.1).

Annustamine

Rozlytrek on saadaval kõvakapslite või õhukese polümeerikattega graanulitena.

Arst peab määrama sobivaima ravimvormi ettenähtud annusest ja patsiendi vajadustest lähtuvalt.

- Rozlytrek õhukese polümeerikattega graanuleid soovitatakse kasutada lastel, kellel on kapslite neelamine raskendatud või kes ei ole võimelised kapsleid neelama, kuid kes saavad neelata pehmet toitu ja kellele vajalik annus on 50 mg või jagub 50 mg-ga. Õhukese polümeerikattega graanulid tuleb puistata pehmele toidule.
- Patsiendid, kellel on kapslite neelamine raskendatud või kes ei ole võimelised kapsleid neelama või kes vajavad enteraalset manustamist (nt mao- või nasogastraalsondi kaudu), võivad saada ravi Rozlytrek kapslitega, mis manustatakse suukaudse suspensioonina. Vt annustamisteavet Rozlytrek kõvakapslite ravimi omaduste kokkuvõttest.

Täiskasvanud

Soovitav annus täiskasvanutele on 600 mg entrektiniibi üks kord ööpäevas.

Lapsed

Lapsed vanuses üle 6 kuu

Soovitav annus üle 6 kuu vanustele lastele põhineb kehapindalal (*body surface area*, BSA) (vt tabel 1).

Tabel 1: Annustamissoovitused üle 6 kuu vanustele lastele

Kehapindala (BSA)*	Üks kord ööpäevas manustatav annus / kotikeste arv (graanulid)
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m ^{2**}
0,43 m ² kuni 0,50 m ²	100 mg (2 kotikest)
0,51 m ² kuni 0,80 m ²	200 mg (4 kotikest)
0,81 m ² kuni 1,10 m ²	300 mg (6 kotikest)
1,11 m ² kuni 1,50 m ²	400 mg (8 kotikest)
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg (12 kotikest)

*Tabelis 1 toodud BSA kategooriad ja annustamissoovitused põhinevad ekspositsioonide täpsel võrdlemisel eesmärknusega 300 mg/m².

**Võimaldamaks annuse muutmist 10 mg kaupa, võib kasutada kapslitest valmistatud suukaudset suspensiooni. Vt annustamisteavet Rozlytrek kapslite ravimi omaduste kokkuvõttest.

Lapsed vanuses > 1 kuu kuni ≤ 6 kuud

Soovitav annus lastele vanuses > 1 kuu kuni ≤ 6 kuud on 250 mg entrektiniibi m² BSA kohta üks kord ööpäevas, kasutades kapsleid, millest on valmistatud suukaudne suspensioon.

Kapslite manustamine suukaudse suspensioonina (suukaudne või enteraalne manustamine) võimaldab annustamist 10 mg täpsusega. Ööpäevane manustatav annus tuleb ümardada lähima 10 mg-ni. Vt annustamisteavet Rozlytrek kõvakapslite ravimi omaduste kokkuvõttest.

Ravi kestus

Ravi Rozlytrek'iga on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Hilinenud või unustatud annused

Kui Rozlytrek'i plaaniline annus jääb võtmata, võivad patsiendid selle sisse võtta juhul, kui järgmise annuse võtmiseni on aega üle 12 tunni.

Kui Rozlytrek'i manustab keegi muu kui tervishoiutöötaja (nt hooldaja või lapsevanem) ning vahetult pärast annuse manustamist oksendab/sülitab patsient selle osaliselt või täielikult välja, peab hooldaja järgmiste sammude osas nõu pidama tervishoiutöötajaga.

Annuse muutmine

Kõrvaltoimete ohjamiseks võib olla vaja ravi Rozlytrek'iga ajutiselt katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada, kui tekivad teatud kõrvaltoimed (vt tabel 3) või põhinedes raviarsti poolt patsiendi ohutusele või taluvusele antud hinnangul.

Täiskasvanud

Täiskasvanutel võib Rozlytrek'i annust vähendada kuni 2 korda sõltuvalt taluvusest (vt tabel 2). Ravi Rozlytrek'iga tuleb alaliselt lõpetada, kui patsient ei talu annust 200 mg üks kord ööpäevas.

Lapsed

Üle 1 kuu vanustel lastel võib Rozlytrek'i annust vähendada kuni 2 korda sõltuvalt taluvusest (vt tabel 2).

Tabel 2: Annuse vähendamise skeem täiskasvanutele ja lastele

Algannus üks kord ööpäevas	Esimene annuse vähendamine	Teine annuse vähendamine	Patsientidel, kes ei talu Rozlytrek'i pärast kahte annuse vähendamist, tuleb ravi Rozlytrek'iga alaliselt lõpetada.
250 mg/m ²	Vähendada üks kord ööpäevas manustatavat annust kahe kolmandikuni algannusest*	Vähendada üks kord ööpäevas manustatavat annust ühe kolmandikuni algannusest*	
100 mg	50 mg või 100 mg üks kord ööpäevas, vastavalt skeemile**	50 mg üks kord ööpäevas	
200 mg	150 mg üks kord ööpäevas	100 mg üks kord ööpäevas	
300 mg	200 mg üks kord ööpäevas	100 mg üks kord ööpäevas	
400 mg	300 mg üks kord ööpäevas	200 mg üks kord ööpäevas	
600 mg	400 mg üks kord ööpäevas	200 mg üks kord ööpäevas	
*Võimaldamaks annuse muutmist 10 mg kaupa, võib kasutada kapslitest valmistatud suukaudset suspensiooni. Vt annustamisteavet Rozlytrek kõvakapslite ravimi omaduste kokkuvõttest. **Esmaspäev (100 mg), teisipäev (50 mg), kolmapäev (100 mg), neljapäev (50 mg), reede (100 mg), laupäev (50 mg) ja pühapäev (100 mg).			

Tabelis 3 on toodud Rozlytrek'i annuse muutmise soovitused täiskasvanutele ja lastele teatud kõrvaltoimete korral (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 3: Rozlytrek'i annuse muutmise soovitused täiskasvanutel ja lastel kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Annuse muutmine
Südame paispuudulikkus	Sümptomaatiline keskmise kuni mõõduka aktiivsuse või pingutuse korral, sealhulgas juhud, kus on vajalik sekkumine (2. või 3. raskusaste)	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1. - Taasalustada ravi vähendatud annusega.
	Raske, kus sümptomid esinevad rahuolekus, minimaalse aktiivsuse või pingutuse korral või kus on vajalik sekkumine (4. raskusaste)	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1. - Taasalustada ravi vähendatud annusega või lõpetada ravi, nagu kliiniliselt näidustatud.
Kognitiivsed häired	Talumatud, kuid mõõdukad muutused, mis häirivad igapäevaseid tegevusi (talumatu raskusaste 2)	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 või algtasemeni. - Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega vastavalt kliinilisele vajadusele.
	Rasked muutused, mis piiravad igapäevaseid tegevusi (3. raskusaste)	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 või algtasemeni. - Taasalustada ravi vähendatud annusega.
	Vajalik on kohene sekkumine kõrvaltoime tõttu (4. raskusaste)	Pikaajaliste, raskete või talumatute ilmingute korral lõpetada ravi Rozlytrek'iga, nagu kliiniliselt näidustatud.
Hüperurikeemia	Sümptomaatiline või 4. raskusaste	- Alustada uraatide sisaldust vähendavat ravi. - Katkestada ravi Rozlytrek'iga kuni nähtude või sümptomite paranemiseni. - Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega.
QT-intervalli pikenemine	QTc 481...500 ms	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud algtasemeni. - Taasalustada ravi sama annusega.
	QTc üle 500 ms	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga kuni QTc-intervalli algväärtuse taastumiseni. - Taasalustada ravi sama annusega, kui QT-intervalli pikenemist põhjustavad tegurid on tuvastatud ja korrigeeritud. - Taasalustada ravi vähendatud annusega, kui teisi QT-intervalli pikenemist põhjustavaid tegureid <u>ei ole</u> tuvastatud.
	<i>Torsade de pointes</i> ; polümorfne ventrikulaarne tahhükardia; tõsise arütmia nähud/sümptomid	Lõpetada alaliselt ravi Rozlytrek'iga.

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Annuse muutmine
Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	3. raskusaste	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 või algtasemeni. - Taasalustada ravi sama annusega, kui kõrvaltoime taandub 4 nädala jooksul. - Kui kõrvaltoime ei taandu 4 nädala jooksul, lõpetada alaliselt ravi Rozlytrek'iga. - Korduvate 3. raskusastme kõrvaltoimete korral, mis taanduvad 4 nädala jooksul, taasallustada ravi vähendatud annusega.
	4. raskusaste	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 või algtasemeni. - Taasalustada ravi vähendatud annusega, kui kõrvaltoime taandub 4 nädala jooksul. - Kui kõrvaltoime ei taandu 4 nädala jooksul, lõpetada ravi alaliselt. - Korduvate 4. raskusastme kõrvaltoimete korral lõpetada ravi alaliselt.
	ASAT või ALAT aktiivsus > 3 x ULN koos samaaegse üldbilirubiini tasemega > 2 x ULN (kolestaasi või hemolüüsi puudumisel)	Lõpetada alaliselt ravi Rozlytrek'iga.
Aneemia või neutropeenia	3. või 4. raskusaste	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 2 või algtasemeni. - Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega vastavalt kliinilisele vajadusele.
Muud kliiniliselt olulised kõrvaltoimed	3. või 4. raskusaste	- Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on paranenud või taandunud 1. raskusastmeni või algtasemeni. - Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega, kui kõrvaltoime taandub 4 nädala jooksul. - Kui kõrvaltoime ei taandu 4 nädala jooksul, kaaluda ravi alalist lõpetamist. - Korduvate 4. raskusastme kõrvaltoimete korral lõpetada ravi alaliselt.
* Raskusaste on määratletud vastavalt Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) versioonile 4.0.		

Tugevad või mõõdukad CYP3A inhibiitorid

Täiskasvanutel ja üle 1 kuu vanustel lastel tuleb tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitorite samaaegset kasutamist vältida (vt lõik 4.4).

Kui täiskasvanutel on koosmanustamine vältimatu, peab tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitorite kasutamine koos Rozlytrek'iga piirduma 14 päevaga ning Rozlytrek'i annust tuleb vähendada järgmiselt:

- 100 mg üks kord ööpäevas kasutamisel koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (vt lõik 4.5);
- 200 mg üks kord ööpäevas kasutamisel koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega.

Kui tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine lõpetatakse, võib uuesti kasutusele võtta Rozlytrek'i annuse, mida võeti enne tugeva või mõõduka CYP3A inhibiitoriga ravi alustamist. Pika poolväärtusajaga CYP3A4 inhibiitorite puhul võib olla vajalik väljauhtmisperiood (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' A), mõõduka (Childi-Pugh' B) või raske (Childi-Pugh' C) maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida maksafunktsiooni ja kõrvaltoimete suhtes (vt tabel 3).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole entrektiniibi kasutamist uuritud (vt lõik 5.2).

Lapsed

Entrektiniibi ohutus ja efektiivsus 1 kuu vanustel ja noorematel lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Rozlytrek on suukaudseks manustamiseks.

Rozlytrek'i võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2), kuid seda ei tohi võtta koos greibi, greibimahla või pomerantsiga (vt lõik 4.5).

Õhukese polümeerikattega graanulid tuleb puistata ühele või enamale lusikatäiele pehmele toidule (nt õunapüree, jogurt, puding) ja võtta sisse 20 minuti jooksul pärast segamist.

Patsient peab pärast õhukese polümeerikattega graanulite võtmist jooma vett, et tagada kogu ravimpreparaadi neelamine.

Patsiente tuleb juhendada, et mõru maitse vältimiseks ei tohi õhukese polümeerikattega graanuleid purustada ega närida.

Õhukese polümeerikattega graanulite kotikese sisu ei tohi jagada väiksemateks annusteks.

Õhukese polümeerikattega graanulite manustamise üksikasjalik juhend on toodud pakendi infolehe lõpus olevas kasutusjuhendis.

Õhukese polümeerikattega graanulid ei sobi enteraalseks manustamiseks, sest võivad sondi ummistada. Vt teavet enteraalse (nt mao- või nasogastraalsondi kaudu) manustamise kohta Rozlytrek kõvakapslite ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Efektiivsus erinevate kasvajatüüpide puhul

Rozlytrek'i kasu on tõestatud üheharulistes uuringutes, mis hõlmasid suhteliselt väikest patsientide valimit, kellel olid *NTRK* geenifusiooniga kasvaja. Rozlytrek'i soodsat toimet on näidatud üldise ravivastuse määra ja ravivastuse kestuse põhjal piiratud arvu kasvajatüüpide puhul. Sõltuvalt kasvaja tüübist ning samaaegsetest genoomi muutustest võib toime olla kvantitatiivselt erinev (vt lõik 5.1). Nimetatud põhjustel tuleb Rozlytrek'i kasutada ainult juhul, kui puuduvad rahuldavad ravivõimalused (st mille puhul kliiniline kasu ei ole tõestatud või kui ravivõimalused on ammendunud).

Kognitiivsed häired

Rozlytrek'i kliinilistes uuringutes on teatatud kognitiivsete häirete, sealhulgas segasuse, vaimse seisundi muutuste, mäluhäirete ja hallutsinatsioonide tekkest (vt lõik 4.8). Üle 65-aastastel patsientidel oli nende häirete esinemissagedus suurem kui noorematel patsientidel. Patsiente tuleb jälgida kognitiivsete häirete nähtude suhtes.

Põhinedes kognitiivsete häirete raskusel, tuleb ravi Rozlytrek'iga muuta, nagu on kirjeldatud lõigu 4.2 tabelis 3.

Patsiente tuleb teavitada kognitiivsete muutuste tekkevõimalusest Rozlytrek'iga ravi ajal. Kui patsiendil tekivad kognitiivsed häired, tuleb teda juhendada, et ta ei juhiks autot ega töötaks masinatega kuni sümptomite taandumiseni (vt lõik 4.7).

Luumurrud

Kliinilistes uuringutes on luumurdudest teatatud 29,7%-l (27/91) Rozlytrek'iga ravitud lastest (vt lõik 4.8). Luumurde esines peamiselt alla 12-aastastel lastel ja tegemist oli alajäseme (eeskätt reieluu proksimaalse osa, sääreluu, labajala ja pindluu) murdudega. Nii täiskasvanutel kui ka lastel esinesid mõned luumurrud seoses kukkumise või muu kahjustatud piirkonna traumaga.

Neljateistkümnel lapsel tekkis luumurd rohkem kui ühel korral. Luumurrud paranesid enamusel lastest (vt lõik 4.8). Viiel lapsel katkestati luumuru tõttu ravi Rozlytrek'iga. Luumurdude tõttu lõpetati ravi kuuel lapsel.

Patsiente, kellel esinevad luumuru nähud või sümptomid (nt valu, ebanormaalne kõnnak, liikuvuse muutused, deformatsioon), tuleb kohe uurida.

Hüperurikeemia

Entrektiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud hüperurikeemiat. Enne Rozlytrek'iga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb kontrollida seerumi kusihappesisaldust. Patsiente tuleb jälgida hüperurikeemia nähtude ja sümptomite suhtes. Kliinilise näidustuse korral tuleb alustada ravi uraatide sisaldust vähendavate ravimpreparaatidega ning hüperurikeemia nähtude ja sümptomite ilmnemisel ravi Rozlytrek'iga katkestada. Rozlytrek'i annust tuleb muuta vastavalt hüperurikeemia raskusastmele, nagu on kirjeldatud lõigu 4.2 tabelis 3.

Südame paispuudulikkus

Rozlytrek'i kliinilistes uuringutes on südame paispuudulikkuse tekkest teatatud 5,4%-l patsientidest (vt lõik 4.8). Seda on täheldatud patsientidel südamehaiguse anamneesiga või ilma ning see taandus 63,0%-l neist patsientidest sobiva kliinilise ravi alustamise ja/või Rozlytrek'i annuse vähendamise/ravi katkestamise järgselt.

Patsientidel, kellel esinevad südame paispuudulikkuse sümptomid või teadaolevad riskifaktorid, tuleb enne ravi alustamist Rozlytrek'iga hinnata vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular*

ejection fraction, LVEF). Rozlytrek'i saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning neid, kellel tekivad südame paispuudulikkuse kliinilised nähud ja sümptomid (sealhulgas hingeldus või tursed), tuleb uurida ja vastavalt kliinilisele vajadusele ravida.

Sõltuvalt südame paispuudulikkuse raskusest tuleb ravi Rozlytrek'iga muuta, nagu on kirjeldatud lõigu 4.2 tabelis 3.

QTc-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes on Rozlytrek'iga ravitud patsientidel täheldatud QTc-intervalli pikenemist (vt lõik 4.8).

Rozlytrek'i kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on ravieelselt QTc-intervall pikem kui 450 millisek, kaasasündinud pika QTc sündroom või kes võtavad teadaolevalt QTc-intervalli pikendavaid ravimeid.

Rozlytrek'i kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on elektrolüütide tasakaalu häired või märkimisväärne südamehaigus, kaasa arvatud hiljutine müokardiinfarkt, südame paispuudulikkus, ebastabiilne stenokardia ja bradüarütmia. Kui raviarsti hinnangul potentsiaalne kasu Rozlytrek'i kasutamisest mis tahes sellise seisundiga patsiendil kaalub üles võimalikud riskid, tuleb rakendada täiendavat jälgimist ja kaaluda spetsialisti konsultatsiooni.

Soovitav on EKG hindamine ja elektrolüütide määramine enne ravi alustamist ja üks kuu pärast Rozlytrek'iga ravi alustamist. Samuti on soovitatav EKG ja elektrolüütide regulaarne jälgimine ravi ajal vastavalt kliinilisele näidustusele.

Sõltuvalt QTc-intervalli pikenemise raskusest tuleb ravi Rozlytrek'iga muuta, nagu on kirjeldatud lõigu 4.2 tabelis 3.

Rasestumisvõimelised naised

Rozlytrek võib rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal ja kuni 5 nädalat pärast Rozlytrek'i viimase annuse manustamist.

Meespatsiendid, kelle partnerid on rasestumisvõimelised naised, peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal Rozlytrek'iga ja 3 kuud pärast viimast annust (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Ravimite koostoimed

Rozlytrek'i manustamisel koos tugeva või mõõduka CYP3A inhibiitoriga suureneb entrekiniibi plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.5), mille tagajärjel võib suurenedu kõrvaltoimete sagedus või raskus. Vältida tuleb Rozlytrek'i manustamist koos tugeva või mõõduka CYP3A inhibiitoriga. Rozlytrek'i annust täiskasvanud patsientidel tuleb vähendada, kui koosmanustamist ei ole võimalik vältida (vt lõik 4.2).

Ravi ajal Rozlytrek'iga tuleb hoiduda greibi, greipi sisaldavate toodete ja pomerantsi tarbimisest.

Rozlytrek'i manustamisel koos tugeva või mõõduka CYP3A või P-gp indutseerijaga väheneb entrekiniibi plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.5), mille tagajärjel võib väheneda Rozlytrek'i efektiivsus, ja seda tuleb vältida.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 600 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Entrektiniibi toime teistele ravimitele

Entrektiniibi toime CYP substraatidele

Entrektiniib on nõrk CYP3A4 inhibiitor. 600 mg entrektiniibi üks kord ööpäevas manustamisel patsientidele koos suukaudse midasolaamiga (tundlik CYP3A substraat) suurenes midasolaami AUC 50%, kuid C_{max} vähenes 21%. Kõrvaltoimete suurenenud ohu tõttu peab olema ettevaatlik entrektiniibi manustamisel koos tundlike CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt tsisapriid, tsüklosporiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, takroliimus, alfentanüül ja siroliimus).

Entrektiniibi toime P-gp substraatidele

In vitro andmed näitavad, et entrektiniibil on P-glükoproteiini (P-gp) inhibeeriv potentsiaal.

Entrektiniibi 600 mg üksikannuse manustamisel koos digoksiiniga (tundlik P-gp substraat) suurenes digoksiini C_{max} 28% ja AUC 18%. Digoksiini renaalne kliirens oli sarnane selle kasutamisel üksinda ja koos entrektiniibiga, mis näitab entrektiniibi minimaalset toimet digoksiini reaalsele kliirensile.

Entrektiniibi toimet digoksiini imendumisele ei loeta kliiniliselt oluliseks, kuid ei ole teada, kas entrektiniibi toime tundlikumatele suukaudsetele P-gp substraatidele (nagu dabigatraaneteksilaat) võib olla suurem.

Entrektiniibi toime BCRP substraatidele

In vitro uuringutes täheldati BCRP inhibeerimist.

Inhibeerimise kliiniline tähtsus on teadmata, kuid suurenenud imendumise ohu tõttu on soovitatav ettevaatus tundlike suukaudsete BCRP substraatide (nt metotreksaat, mitoksantroon, topotekaan, lapatiniib) manustamisel koos entrektiniibiga.

Entrektiniibi toime teiste transporterite substraatidele

In vitro andmed näitavad, et entrektiniibil on nõrk orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi (OATP)1B1 inhibeeriv potentsiaal. Inhibeerimise kliiniline tähtsus on teadmata, kuid suurenenud imendumise ohu tõttu on soovitatav ettevaatus tundlike suukaudsete OATP1B1 substraatide (nt atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, repagliniid, bosentaan) manustamisel koos entrektiniibiga.

Entrektiniibi toime PXR poolt reguleeritud ensüümidele

In vitro uuringud näitavad, et entrektiniib võib indutseerida pregnaan-X retseptori (PXR) poolt reguleeritud ensüüme (nt CYP2C perekond ja UGT). Entrektiniibi manustamisel koos CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19 substraatidega (nt repagliniid, varfariin, tolbutamiid või omeprasool) võib väheneda nende ekspositsioon.

Suukaudsed kontratseptiivid

Praegu ei ole teada, kas entrektiniib võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust. Seetõttu on süsteemselt toimivaid hormonaalseid kontratseptiive kasutavatel naistel soovitatav lisaks kasutada barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

Teiste ravimite toime entrektiniibile

In vitro andmete põhjal on CYP3A4 põhiline ensüüm, mis vahendab entrektiniibi metabolismi ja selle põhilise aktiivse metaboliidi M5 teket.

CYP3A või P-gp indutseerijate toime entrektiniibile

Tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiini suukaudsete korduvannuste ja entrektiniibi suukaudse üksikannuse koosmanustamisel vähenes entrektiniibi AUC_{inf} 77% ja C_{max} 56%.

Entrektiniibi manustamist koos CYP3A/P-gp indutseerijatega (sealhulgas, kuid mitte ainult karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin, liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*], apalutamiid, ritonaviir, deksametasoon) tuleb vältida.

Kui Rozlytrek'i manustamist koos deksametasooniga ei ole võimalik vältida, peab deksametasooni soovitatava annuse kindlaks määrama tervishoiutöötaja.

CYP3A või P-gp inhibiitorite toime entrektiniibile

Tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli manustamisel koos entrektiniibi suukaudse üksikannusega suurenes AUC_{inf} 600% ja C_{max} 173%. Füsioloogiapõhise farmakokineetilise modelleerimise alusel on 2-aastastel lastel oodata sarnast toime suurusjärku.

Tugevate ja mõõdukate CYP3A inhibiitorite (sealhulgas, kuid mitte ainult ritonaviir, sakvinaaviir, ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, greip või pomerants) samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne kasutamine on vältimatu, on vajalik entrektiniibi annuse muutmine (vt lõik 4.2).

Kuigi ei ole oodata P-gp-d inhibeeriva toimega ravimpreparaatide märkimisväärset mõju entrektiniibi farmakokineetikale, peab tugevate või mõõdukate P-gp inhibiitorite (nt verapamiil, nifedipiin, felodipiin, fluvoksamiin, paroksetiin) samaaegsel kasutamisel koos entrektiniibiga olema ettevaatlik entrektiniibi ekspositsiooni suurenemise ohu tõttu (vt lõik 5.2).

Mao pH taset tõstvate ravimite toime entrektiniibile

Prootonpumba inhibiitori lansoprasooli manustamisel koos entrektiniibi 600 mg üksikannusega vähenes entrektiniibi AUC 25% ja C_{max} 23%.

Entrektiniibi manustamisel koos prootonpumba inhibiitorite või teiste mao pH-taset tõstvate ravimitega (nt H₂-retseptori antagonistid või antatsiidid) ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelistele naispatsientidele tuleb enne Rozlytrek'iga ravi alustamist teha meditsiiniliselt kontrollitud rasedusuuring.

Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad ravi ajal ja vähemalt 5 nädalat pärast Rozlytrek'i viimast annust kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Praegu ei ole teada, kas entrektiniib võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust (vt lõik 4.5). Seetõttu on süsteemselt toimivaid hormonaalseid kontratseptiive kasutavatel naistel soovitatav lisaks kasutada barjäärimeetodit.

Meespatsiendid, kelle partnerid on rasestumisvõimelised naised, peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast Rozlytrek'i viimast annust kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõik 5.3).

Rasedus

Entrektiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsete ja toimemehhanismi põhjal võib entrektiniib rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Rozlytrek'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Rozlytrek'iga ravi saavaid naispatsiente tuleb teavitada lootekahjustuse ohust. Rasestumise korral tuleb ühendust võtta arstiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas entrektiniib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski rinnapiima saavatele lastele ei saa välistada. Rozlytrek'iga ravi ajal tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Entrektiniibi toime hindamiseks ei ole loomadel fertiilsusuuringuid tehtud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rozlytrek mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsienti tuleb juhendada, et kui tal tekivad ravi ajal Rozlytrek'iga kognitiivsed kõrvaltoimed, sünnikoop, ähmane nägemine või peeringlus, tuleb hoiduda autojuhtimisest ja masinatega töötamisest kuni sümptomite taandumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid väsimus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, peeringlus, maitsehäire, tursed, kehakaalu tõus, aneemia, vere kreatiniinisalduse suurenemine, iiveldus, düsesteesia, valu, oksendamine, püreeksia, aralgia, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja hingeldus, kognitiivsed häired, kõha jaalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine. Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid kopsuinfektsioon (5,3%), luumurrud (4,1%), hingeldus (3,6%), kognitiivne häire (2,9%), pleuraefusioon (2,5%) ning püreeksia (2,5%). Kõrvaltoime tõttu lõpetas ravi alaliselt 6,0% patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 4 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid 762 täiskasvanul ja 91 lapsel, keda raviti Rozlytrek'iga kolmes täiskasvanute kliinilises uuringus (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2), ühes laste kliinilises uuringus (STARTRK-NG) ning ühes täiskasvanute ja laste kliinilises uuringus (TAPISTRY). Kasutuskestuse mediaan oli 8,6 kuud.

Tabel 5 hõlmab lapsi kolmest kliinilisest uuringust: STARTRK-NG, STARTRK-2 ja TAPISTRY. Kasutuskestuse mediaan oli 11,1 kuud. Laste andmed valitud kõrvaltoimete kirjelduses peegeldavad Rozlytrek'i kasutamist selles laste laiendatud ohutuspopulatsioonis ($n = 91$). Laste laiendatud populatsioonis täheldatud ohutusprofiil oli kooskõlas laste teadaoleva ohutusprofiiliga allpool tabelis 4 toodud ohutuse koondpopulatsiooni põhjal.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Kasutatud on järgmisi esinemissageduse kateegooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4: Kliinilistes uuringutes Rozlytrek'iga ravitud täiskasvanud patsientidel ja lastel esinenud kõrvaltoimed (n = 853)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed (%)	Esinemis-sageduse kategooria (kõik raskusastmed)		≥ 3. raskusaste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon	15,7	Väga sage		2,7
	Kopsuinfektsioon ¹	14,4	Väga sage		6,1*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	33,4	Väga sage		9,7
	Neutropeen ²	15,8	Väga sage		6,1
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu tõus	34,1	Väga sage		10,6
	Hüperurikeemia	16,4	Väga sage		2,3
	Söögiisu vähenemine	13,0	Väga sage		0,7
	Dehüdratsioon	6,6	Sage		1,1
	Tuumori lüüsi sündroom	0,2	Aeg-ajalt		0,2*
Närvisüsteemi häired	Pearinglus ³	36,5	Väga sage		1,9
	Maitsehäire	35,8	Väga sage		0,2
	Düsesteesia ⁴	24,9	Väga sage		0,4
	Kognitiivsed häired ⁵	23,3	Väga sage		3,6
	Perifeerne sensoorne neuropaatia ⁶	16,2	Väga sage		1,1
	Peavalu	16,1	Väga sage		0,6
	Ataksia ⁷	15,1	Väga sage		1,5
	Unehäired ⁸	12,8	Väga sage		0,4
	Meeleolu häired ⁹	9,4	Sage		0,6
	Sünkoop	5,0	Sage		3,5
Silma kahjustused	Ähmane nägemine ¹⁰	11,7	Väga sage		0,2
Südame häired	Südame paispuudulikkus ¹¹	5,4	Sage		2,5*
	Elektrokardiogrammil QTc pikenemine	3,6	Sage		0,9
	Müokardiit		0,2	Aeg-ajalt	0,1
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon ¹²	15,9	Väga sage		2,3
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldus	23,8	Väga sage		4,9*
	Köha	21,1	Väga sage		0,4
	Pleuraefusioon	6,0	Sage		2,2
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	42,3	Väga sage		0,4
	Kõhulahtisus	37,9	Väga sage		2,2
	Iiveldus	30,0	Väga sage		0,6
	Oksendamine	25,1	Väga sage		1,1
	Kõhuvalu	11,6	Väga sage		0,6
	Düsfaagia	10,7	Väga sage		0,6
Maksa ja sapiteede häired	ASAT aktiivsuse suurenemine	21,1	Väga sage		2,9
	ALAT aktiivsuse suurenemine	20,2	Väga sage		3,2
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ¹³	13,4	Väga sage		1,2
	Valgustundlikkusreaktsioon	1,9	Sage		0

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed (%)	Esinemis-sageduse kategooria (kõik raskusastmed)	≥ 3. raskusaste (%)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	21,0	Väga sage	0,7
	Müalgia	19,7	Väga sage	0,8
	Luumurrud ¹⁴	11,3	Väga sage	3,4
	Lihaste nõrkus	10,4	Väga sage	1,3
Neerude ja kuseteede häired	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	31,5	Väga sage	1,2
	Uriinipeetus ¹⁵	10,4	Väga sage	0,6
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ¹⁶	43,5	Väga sage	5,0
	Tursed ¹⁷	34,3	Väga sage	1,8
	Valu ¹⁸	25,6	Väga sage	1,5
	Palavik	23,8	Väga sage	0,9

* Raskusastmed 3...5, kaasa arvatud surmaga lõppenud kõrvaltoimed (sealhulgas 4 pneumoonia ja 3 hingelduse juhtu, 1 südamepuudulikkuse juht ning 1 tuumori lüüsi sündroomi juht)

¹ Kopsuinfektsioon (bronhiit, alumiste hingamisteede infektsioon, kopsuinfektsioon, pneumoonia, hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon)

² Neutropeenia (neutropeenia, neutrofiilide arvu langus)

³ Pearinglus (pearinglus, vertiigo, posturaalne pearinglus)

⁴ Düsesteesia (paresteesia, hüpersteesia, hüpesteesia, düsteesia)

⁵ Kognitiivsed häired (kognitiivne häire, segasus seisund, mäluhäired, tähelepanuhäire, amneesia, vaimse seisundi muutused, hallutsinatsioonid, deliirium, desorientatsioon, „ajuudu“ ehk mõte ei liigu, aktiivsus- ja tähelepanuhäire, nägemishallutsinatsioonid, kuulmishallutsinatsioonid, vaimse võimekuse langus, psüühikahäire)

⁶ Perifeerne sensoorne neuropaatia (neuralgia, perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia)

⁷ Ataksia (ataksia, tasakaaluhäire, kõnnakuhäired)

⁸ Unehäired (liigunisus, unetus, unehäire, unisus)

⁹ Meeleolu häired (ärevus, afektlabiilsus, afektiivne häire, agiteeritus, depressiivne meeleolu, eufooriline meeleolu, meeleolu muutused, meeleolu kõikumine, ärrituvus, depressioon, püsiv depressiivne häire, psühhomotoorne aeglustumine)

¹⁰ Ähmane nägemine (kahelinägemine, ähmane nägemine, nägemislangus)

¹¹ Südame paispuudulikkus (äge parema vatsakese puudulikkus, südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, krooniline parema vatsakese puudulikkus, väljutusfraktsiooni langus, kopsuturse)

¹² Hüpotensioon (hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon)

¹³ Lööve (lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve, punetav lööve, papuloosne lööve)

¹⁴ Luumurrud (puusanapa mure, hüppeliigesemure, rebimismure, bursiit, kõhrevigastus, rangluumure, kompressioonmure, reieluukaelamure, reieluumure, pindluumure, põialuumure, luumure, ristluumure, kaeluumure, puusaluumure, õlavareluumure, niudeluumure, lõualuumure, liigesevigastus, jäseme luumure, alajäseme luumure, nimmeliikumure, osteoporootiline luumure, patoloogiline luumure, vaagnamure, roidemure, lülisamba kompressioonmure, lülisambamure, spondüloolistees, rinnakumure, stressmure, sünoviaalrebend, rinnalüümure, sääreluumure, küünarluumure, randmemure)

¹⁵ Uriinipeetus (uriinipeetus, uriinipidamatus, raskendatud urineerimise alustamine, urineerimishäire, uriinipakitsus)

¹⁶ Väsimus (väsimus, asteenia)

¹⁷ Tursed (näo turse, vedelikupeetus, üldine turse, piirdunud turse, turse, perifeerne ödeem, perifeersed tursed)

¹⁸ Valu (seljavalu, kaelavalu, lihaste ja luustiku rindkerevalu, lihaste ja luustiku valu, jäsemevalu)

Tabel 5: Kliinilistes uuringutes Rozlytrek'iga ravitud lastel esinenud kõrvaltoimed (n = 91)

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Imikud ja väikelapsed¹ (n = 21)	Lapsed² (n = 55)	Noorukid³ (n = 15)	Kõik lapsed (n = 91)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Kopsu-infektsioon (28,6%), kuseteede infektsioon (23,8%)	Kuseteede infektsioon (23,6%), kopsu-infektsioon (16,4%)		Kuseteede infektsioon (19,8%), kopsu-infektsioon (17,6%)
	Sage			Kopsu-infektsioon (6,7%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia (61,9%), neutropeenia (47,6%)	Aneemia (34,5%), neutropeenia (27,3%)	Aneemia (33,3%), neutropeenia (33,3%)	Aneemia (40,7%), neutropeenia (33,0%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Kehakaalu suurenemine (23,8%), söögiisu vähenemine (14,3%)	Kehakaalu suurenemine (38,5%), söögiisu vähenemine (29,1%), veetustumine (12,7%)	Kehakaalu suurenemine (53,3%), söögiisu vähenemine (13,3%), hüperurikeemia (13,3%)	Kehakaalu suurenemine (38,5%), söögiisu vähenemine (23,1%)
	Sage	Veetustumine (4,8%), hüperurikeemia (4,8%)	Hüperurikeemia (3,6%)		Veetustumine (8,8%), hüperurikeemia (5,5%)
Närvisüsteemi häired	Väga sage		Peavalu (32,7%), meeleoluhäired (16,4%), unehäired (16,4%), pearinglus (14,5%), ataksia (10,9%)	Düsgeusia (20%), meeleoluhäired (13,3%), kognitiivsed häired (13,3%), düsesteesia (13,3%)	Peavalu (20,9%), meeleoluhäired (14,3%), unehäired (13,2%)
	Sage	Meeleoluhäired (9,5%), unehäired (9,5%), kognitiivsed häired (9,5%), ataksia (4,8%), perifeerne sensoorne neuropaatia (4,8%), süngoop (4,8%)	Kognitiivsed häired (9,1%), düsgeusia (9,1%), düsesteesia (5,5%), süngoop (5,5%), perifeerne sensoorne neuropaatia (5,5%)	Peavalu (6,7%), unehäired (6,7%), perifeerne sensoorne neuropaatia (6,7%), süngoop (6,7%)	Kognitiivsed häired (9,9%), pearinglus (8,8%), düsgeusia (8,8%), ataksia (7,7%), düsesteesia (5,5%), perifeerne sensoorne neuropaatia (5,5%), süngoop (5,5%)
Silma kahjustused	Sage		Hägune nägemine (7,3%)	Hägune nägemine (6,7%)	Hägune nägemine (5,5%)

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Imikud ja väikelapsed ¹ (n = 21)	Lapsed ² (n = 55)	Noorukid ³ (n = 15)	Kõik lapsed (n = 91)
Südame häired	Sage	Südame paispuudulikkus (9,5%), elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine (9,5%)	Südame paispuudulikkus (5,5%), elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine (5,5%)		Südame paispuudulikkus (5,5%), elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine (5,5%)
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon (9,5%)	Hüpotensioon (7,3%)	Hüpotensioon (6,7%)	Hüpotensioon (7,7%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha (42,9%)	Köha (40%)	Köha (20%), düspnoe (13,3%)	Köha (37,4%)
	Sage	Düspnoe (4,8%)	Düspnoe (9,1%), pleura efusioon (5,5%)	Pleura efusioon (6,7%)	Düspnoe (8,8%), pleura efusioon (4,4%)
Seedetrakti häired	Väga sage	Oksendamine (47,6%), kõhulahtisus (42,9%), kõhukinnisus (42,9%)	Oksendamine (43,6%), kõhulahtisus (43,6%), kõhukinnisus (36,4%), iiveldus (34,5%), kõhuvalu (25,5%)	Iiveldus (40%), kõhukinnisus (33,3%), oksendamine (20%), kõhulahtisus (20%), kõhuvalu (13,3%)	Oksendamine (40,7%), kõhulahtisus (39,6%), kõhukinnisus (37,4%), iiveldus (28,6%), kõhuvalu (19,8%)
	Sage	Kõhuvalu (9,5%), iiveldus (4,8%)			
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	ALAT aktiivsuse suurenemine (47,6%), ASAT aktiivsuse suurenemine (42,9%)	ASAT aktiivsuse suurenemine (29,1%), ALAT aktiivsuse suurenemine (25,5%)	ASAT aktiivsuse suurenemine (53,3%), ALAT aktiivsuse suurenemine (46,7%)	ASAT aktiivsuse suurenemine (36,3%), ALAT aktiivsuse suurenemine (34,1%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (38,1%)	Lööve (21,8%)		Lööve (22%)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage		Luumurrud (40%), artralgia (16,4%)	Luumurrud (20%), lihaste nõrkus (13,3%), müalgia (13,3%)	Luumurrud (29,7%), artralgia (11,0%)
	Sage	Luumurrud (9,5%)	Lihaste nõrkus (7,3%), müalgia (7,3%)	Artralgia (6,7%)	Lihaste nõrkus (6,6%), müalgia (6,6%)

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Imikud ja väikelapsed ¹ (n = 21)	Lapsed ² (n = 55)	Noorukid ³ (n = 15)	Kõik lapsed (n = 91)
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Veres kreatiniini-sisalduse suurenemine (19%)	Veres kreatiniini-sisalduse suurenemine (34,5%), uriinipeetus (18,2%)	Veres kreatiniini-sisalduse suurenemine (46,7%)	Veres kreatiniini-sisalduse suurenemine (33%), uriinipeetus (14,3%)
	Sage	Uriinipeetus (9,5%)		Uriinipeetus (6,7%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Pürekcia (61,9%)	Pürekcia (50,9%), väsimus (40%), valu (30,9%), ödeem (14,5%)	Valu (33,3%), pürekcia (33,3%), väsimus (20%)	Väsimus (28,6%), valu (26,4%), pürekcia (50,5%), ödeem (11%)
	Sage	Valu (9,5%), ödeem (9,5%), väsimus (4,8%)			
% esindab kõiki raskusastmeid ¹Imikud/väikelapsed (≥ 28 päeva kuni < 24 kuu vanused): ≥ 3. astme kõrvaltoimetena teatati neutroopeniast, kehakaalu suurenemisest, kopsuinfektsioonist, aneemiast, ASAT aktiivsuse suurenemisest, kõhuvalust ja kuseteede infektsioonist. ²Lapsed (≥ 24 kuu kuni < 12 aasta vanused): ≥ 3. astme kõrvaltoimetena teatati neutroopeniast, kehakaalu suurenemisest, luumurdudest, kopsuinfektsioonist, aneemiast, ALAT aktiivsuse suurenemisest, sünkroobist, ASAT aktiivsuse suurenemisest, ataksiast, düspnoest, kõhuvalust, südame paispuudulikkusest, väsimusest, peavalust, valust, pürekciast, kuseteede infektsioonist, artralgiast, kognitiivsetest häiretest, kõhukinnisusest, kõhast, söögiisu vähenemisest, veetustumisest, hüpotensioonist, lihaste nõrkusest, ödeemist ja oksendamist. ³Noorukid (≥ 12...< 18-aastased): ≥ 3. astme kõrvaltoimetena teatati neutroopeniast, kehakaalu suurenemisest, luumurrust, kopsuinfektsioonist ja peavalust.					

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kognitiivsed häired

Kliinilistes uuringutes on teatatud erinevatest kognitiivsetest sümptomitest (vt lõik 4.4). Nende hulka kuulusid kognitiivsed häired (6,4%), segasusseisund (6,2%), mäluhäired (4,9%), tähelepanuhäire (4,1%), amneesia (2,3%), vaimse seisundi muutused (0,9%), hallutsinatsioonid (0,8%), deliirium (0,8%), desorientatsioon (0,5%), „ajuudu“ (0,4%), aktiivsus- ja tähelepanuhäire (0,2%), nägemishallutsinatsioonid (0,2%), kuulmishallutsinatsioonid (0,1%), vaimse võimekuse langus (0,1%) ja psüühikahäire (0,1%). 3. raskusastme kognitiivsetest häiretest teatati 3,6%-l patsientidest. Täiskasvanud patsientidel, kellel esines uuringu alguses kesknärvisüsteemi (KNS) haaratus, oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus suurem (30%) kui ilma KNS haaratuseta patsientidel (22,6%). Kognitiivsete häirete tekkeni kulunud aja mediaan oli 0,95 kuud. Laste seas tekkis 1. raskusastme tähelepanuhäire 2,2%-l (2/91) patsientidest ja 2. raskusastme tähelepanuhäire 2,2%-l (2/91) patsientidest.

Luumurrud

Luumurrud tekkisid 9,1%-l (69/762) täiskasvanud patsientidest ja 29,7%-l (27/91) lastest. Üldiselt ei ole piisavalt hinnatud kasvaja põhjuslikku rolli luumuru tekkes; siiski on mõnede täiskasvanud patsientide puhul kirjeldatud radioloogilisi kõrvalekaldeid, mis võisid viidata kasvaja osalusele. Nii täiskasvanutel kui lastel oli enamik luumurdudest reieluu proksimaalse osa või muud alajäseme murrud (nt reie- või sääreluumurd) ja mõned luumurrud esinesid seoses kukkumise või muu traumaga.

Täiskasvanutel oli luumuru tekkeni kulunud aja mediaan 8,11 kuud (vahemik: 0,26 kuud kuni 45,34 kuud). Ravi Rozlytrek'iga katkestati 26,1%-l täiskasvanutest, kellel tekkisid luumurrud. Ravi Rozlytrek'iga katkestas kaheksateist täiskasvanut ja kaks täiskasvanud patsienti lõpetas ravi Rozlytrek'iga luumurdude tõttu. Luumurdude tõttu vähendati Rozlytrek'i annust kahel täiskasvanud patsiendil.

27 lapsel teatati kokku 52 luumurru juhust, neist 14 patsiendil tekkis luumurd rohkem kui ühel korral. Laste seas esines luumurde peamiselt alla 12-aastastel patsientidel. Luumurrud paranesid 85,2%-l (23/27) lastest. Lastel oli luumurru tekkeni kulunud aja mediaan 4,3 kuud (vahemik: 2,0 kuud kuni 28,65 kuud). Kaheteistkümmel patsiendil tekkisid 2. raskusastme luumurrud ja 10 patsiendil 3. raskusastme murrud. Seitse 3. raskusastme luumurdu olid tõsised. Ravi Rozlytrek'iga katkestati 18,5%-l (5/27) lastest, kellel tekkisid luumurrud. Luumurdude tõttu lõpetati ravi Rozlytrek'iga kuuel lapsel. Rozlytrek'i annust vähendati ühel lapsel.

Ataksia

Ataksiast (sh ataksia, tasakaaluhäire ja kõnnakuhäirete juhtusid) teatati 15,1%-l patsientidest. Ataksia tekkeni kulunud aja mediaan oli 0,5 kuud (vahemik: 0,03...65,48 kuud) ja selle kestuse mediaan oli 0,7 kuud (vahemik: 0,03...11,99 kuud). Enamikel patsientidel (55,8%) ataksia taandus. Ataksiaga seotud kõrvaltoimeid täheldati sagedamini eakatel (24,2%) kui alla 65-aastastel patsientidel (11,8%).

Sünkoop

Sünkoobist teatati 5,0%-l patsientidest. Mõnedel patsientidel kirjeldati sünkooopi koos samaaegse hüpotensiooni, dehüdratsiooni või QTc-intervalli pikenemisega ning teistel patsientidel muud samaaegsed seotud seisundid puudusid.

QTc-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes entrektiniibi saanud 853 patsiendist 47-l (7,2%), kellele oli tehtud vähemalt üks uuringu alustamise järgne EKG hindamine, tekkis pärast entrektiniibiga ravi alustamist QTcF-intervalli pikenemine > 60 ms ning 27 patsiendil (4,1%) oli QTcF-intervall > 500 ms (vt lõik 4.4).

Perifeerne sensoorne neuropaatia

Perifeersest sensoorsest neuropaatiast teatati 16,2%-l patsientidest. Selle tekkeni kulunud aja mediaan oli 0,71 kuud (vahemik 0,03 kuud kuni 81,97 kuud) ja kestuse mediaan 0,9 kuud (vahemik: 0,07 kuud kuni 41 kuud). 48,6%-l patsientidest perifeerne neuropaatia taandus.

Silma kahjustused

Kliinilistes uuringutes teatatud silma kahjustuste hulka kuulusid ähmane nägemine (9%), nägemishäire (1,9%) ja kahelinägemine (1,8%). Silma kahjustuste tekkeni kulunud aja mediaan oli 1,9 kuud (vahemik 0,03 kuud kuni 49,61 kuud). Silma kahjustuste kestuse mediaan oli 1,2 kuud (vahemik: 0,03 kuud kuni 14,98 kuud). 54%-l patsientidest kõrvaltoimeks tekkinud silma kahjustused taandusid.

Lapsed

Rozlytrek'i üldine ohutusprofiil lastel on üldjuhul sarnane ohutusprofiiliga täiskasvanutel.

Rozlytrek'i ohutus lastel tehti kindlaks 91 lapselt kolmes kliinilises uuringus (STARTRK-NG, STARTRK-2 ja TAPISTRY) saadud andmete põhjal. Neist 21 patsienti olid 28 päeva kuni < 2 aasta vanused, 55 patsienti ≥ 2...< 12-aastased ja 15 patsienti ≥ 12...< 18-aastased.

Kõrvaltoimed ja 3. või 4. raskusastme laboratoorsed kõrvalekalded, mida esines sagedamini (vähemalt 5% võrra suurenenud esinemissagedus) lastel kui täiskasvanud patsientidel, olid neutropeenia (19,8% vs. 4,5%), kehakaalu tõus (18,7% vs. 9,6%), luumurrud (11% vs. 2,5%) ja kopsuinfektsioon (11% vs. 5,5%). Laste laiendatud ohutuspopulatsiooni kuulunud 91 patsiendi seas 5. raskusastme kõrvaltoimeid ei täheldatud. 3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli ≥ 5%, olid neutropeenia (19,8%), kehakaalu tõus (18,7%), luumurrud (11%), kopsuinfektsioon (11%) ja aneemia (8,8%).

Ohutusprofiil igas vanuserühmas (imikud ja väikelapsed, lapsed ja noorukid) on sarnane Rozlytrek'i üldise ohutusprofiiliga lastel.

Eakad

853-st kliinilistes uuringutes entrektiniibi saanud patsiendist 227 (26,6%) olid 65-aastased või vanemad ning 53 (6,2%) 75-aastased või vanemad. Entrektiniibi üldine ohutusprofiil eakatel on sarnane ohutusprofiiliga alla 65-aastastel patsientidel. Kõrvaltoimed, mida esines sagedamini (vähemalt 5% võrra suurenenud esinemissagedus) eakatel võrreldes alla 65-aastaste patsientidega, olid peeringlus (44,9% vs. 33,4%), vere kreatiniinisalduse suurenemine (35,7% vs. 30%), hüpotensioon (19,8% vs. 14,5%) ja ataksia (24,2% vs. 11,8%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ravimit üleannustanud patsiente tuleb hooliga jälgida ja alustada toetavat ravi. Entrektiniibil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX14

Toimemehhanism

Entrektiniib on tropomüosiini retseptor-türosiinkinaaside TRKA, TRKB ja TRKC (kodeeritud vastavalt neurotroofse türosiini retseptori kinaasi [*NTRK*] geenide *NTRK1*, *NTRK2* ja *NTRK3* poolt), proto-onkogeeni türosiini proteiinkinaasi ROS (*ROS1*) ja anaplastilise lümfoomi kinaasi (ALK) inhibiitor IC₅₀ väärtustega 0,1...2 nM. Entrektiniibi põhilisel aktiivsel metaboliidil M5 oli sarnane *in vitro* tõhusus ja aktiivsus TRK, ROS1 ja ALK vastu.

Fusioonvalgud, mis sisaldavad TRK, ROS1 või ALK kinaasi domeene, juhivad tumorigeenet potentsiaali allavoolu signaaliülekanne radade üleaktivatsiooni teel, mis viib piiramatute rakkude proliferatsioonini. Entrektiniib inhibeeris *in vitro* ja *in vivo* *NTRK*, *ROS1* ja *ALK* fusioongeene sisaldavate mitmete vähitüüpide (sh subkutaansete ja intrakraniaalsete kasvaja) puhul saadud vähi rakuliine.

Eelnevad ravid teiste samu kinaase inhibeerivate ravimitega võivad põhjustada resistentsust entrektiniibi suhtes. Pärast entrektiniibiga ravi lõpetamist tuvastatud resistentsusmutatsioonid TRK kinaasi domeenis on *NTRK1* (G595R, G667C) ja *NTRK3* (G623R, G623E ja G623K). *ROS1* kinaasi domeenis pärast entrektiniibiga ravi lõpetamist tuvastatud resistentsusmutatsioonid on G2032R, F2004C ja F2004I.

Primaarse entrektiniib-resistentsuse molekulaarsed põhjused on teadmata. Seetõttu ei ole teada, kas samaaegse käiklülitava (*driver*) onkogeeni olemasolu lisaks *NTRK* geenifusioonile mõjutab TRK inhibeerimise efektiivsust.

NTRK geenifusiooniga soliidtuumorid

Efektiivsus täiskasvanud patsientidel

Rozlytrek'i efektiivsust hinnati liitalarühmas, kuhu kuulusid *NTRK* geenifusiooniga mitteresetseeritavate või metastaatiliste soliidtuumoritega täiskasvanud patsiendid, kes osalesid ühes kolmest mitmekeskuselises üheharulisest avatud kliinilisest uuringust (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2) või mitmekeskuselises mitme kohordiga avatud kliinilises uuringus TAPISTRY. Liitalarühma kaasamiseks pidi patsiendil olema kinnitatud *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumor; mõõdetav haigus vastavalt RECIST (ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) versioonile 1.1; vähemalt 12 kuud kestnud järelkontroll pärast esimest ravi alustamise järgset kasvaja hindamist ning ta ei tohtinud olla saanud eelnevat ravi TRK inhibiitoriga (uuringust jäeti välja samaaegsete *driver*-mutatsioonidega [kui olid teada] patsiendid). Primaarsete KNS kasvajatega patsiente hinnati eraldi, kasutades neuro-onkoloogilisi ravivastuse hindamise kriteeriume (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO). Patsiendid said 600 mg Rozlytrek'i suu kaudu üks kord ööpäevas kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimise või haiguse progresseerumiseni. Esimesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), hinnatuna sõltumatu tsentraalse pimehindamise (*Blinded Independent Central Review*, BICR) alusel vastavalt RECIST v1.1-le.

Efektiivsust hinnati nimetatud uuringutesse kaasatud 242 täiskasvanud patsiendil, kellel olid *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumorid. Ravielsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid järgmised: 47,5% mehed, mediaanvanus 58 aastat (vahemik 19 aastat kuni 92 aastat), vastavalt 37,2% ja 9,9% 65-aastased või vanemad ja 75-aastased või vanemad, 49,4% valge rassi esindajad, 36,5% asiaadid, 3,3% hispaaniakeelsed või ladinaameeriklased ning 61,9% polnud mitte kunagi suitsetanud. Ravielne ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor oli 0 (42,1%), 1 (50%) või 2 (7,9%). Enamikel patsientidel (95,5%) oli metastaatiline haigus [kõige sagedamad paikmed olid kops (62,8%), lümfisõlmed (49,2%), maks (33,1%), luud (31%) ja aju (16,5%)], 4,5%-l patsientidest oli lokaalselt kaugelearenenud haigus. Vastavalt 76,9%-l ja 52,5%-l patsientidest oli vähki ravitud kirurgiliselt ja kiiritusraviga. 71,5% patsientidest olid saanud eelnevat süsteemset vähiravi, mis hõlmas keemiaravi (61,6%), ning 37,2% patsientidest ei olnud saanud eelnevat süsteemset ravi metastaatilise haiguse tõttu. Kõige sagedamad vähid olid kopsuvähk (24,8%), sarkoom (19%), süljenäärme kasvaja (15,7%), kilpnäärmevähk (13,6%), kolorektaalvähk (7%) ja rinnanäärmevähk (7%). Järelkontrolli üldise kestuse mediaan oli 35,1 kuud.

Tabelis 6 on toodud *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega patsientidelt saadud efektiivsusandmete kokkuvõte.

Tabel 6: Üldine efektiivsus BICR alusel *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega täiskasvanutel

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Rozlytrek n = 242
Esmased tulemusnäitajad (<i>BICR</i> hinnang; <i>RECIST</i> 1.1)	
Objektiivse ravivastuse määr	
Ravivastuste arv	152/242
ORR% (95% CI*)	62,8% (56,4; 68,9)
Täielik ravivastus, n (%)	41 (16,9%)
Osaline ravivastus, n (%)	111 (45,9%)
Ravivastuse kestus**	
Juhuga patsientide arv (%)	86/152 (56,6%)
Mediaan, kuud (95% CI)	22 (16,6; 30,4)
6-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	85% (80; 91)
9-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	78% (71; 84)
12-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	69% (62; 77)
* Usaldusvahemikud (CI) arvutati Clopperi-Pearsoni meetodil.	
** Mediaan ja juhuvalabad määrad Kaplani-Meieri hinnangute alusel.	

Tabelis 7 on toodud objektiivse ravivastuse määr ja ravivastuse kestus kasvajatüübi järgi *NTRK* geenifusioon-positiivse soliidtuumoriga täiskasvanud patsientidel.

Tabel 7: Efektiivsus kasvajatüübi järgi *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega täiskasvanutel

Kasvaja tüüp	Patsiendid (n = 242)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Vahemik (kuud)
Sarkoom	46	29 (63)	(47,6; 76,8)	2,8; 68,6*
Mitteväikerakk- kopsuvähk	60	38 (63,3)	(49,9; 75,4)	3,1; 71,6
Süljenäärme kasvaja (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8; 94)	2,8; 73,5*
Rinnanäärmevähk (sekretoorne)	12	10 (83,3)	(51,6; 97,9)	5,5; 69,9*
Rinnanäärmevähk (mittesekretoorne)	2	NE; PR	NA	4,2
Rinnanäärmevähk (mujal klassifitseerimata)	2	NE; NE	NA	NA
Rinnanäärmevähk (duktaalne)	1	PD	NA	NA
Kilpnäärmevähk	33	20 (60,6)	(42,1; 77,1)	5,6; 60,7
Kolorektaalvähk	17	6 (35,3)	(14,2; 61,7)	5,6*; 24*
Neuroendokriinsed vähid	8	5 (62,5)	(24,5; 91,5)	7,4; 31,1
Pea ja kaela kasvaja	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 56,5*
Pankreasevähk	6	4 (66,7)	(22,3; 95,7)	5,6*; 12,9
Teadmata esmane vähk	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Munasarjavähk	1	Mitte-CR/PD	NA	NA
Endomeetriumi kartsinoom	1	PR	NA	38,2
Kolangiokartsinoom	1	PR	NA	9,3
Seedetrakti vähk (muu)	1	CR	NA	30,4
Seedetrakti vähk (mitte- CRC)	1	PD	NA	NA
Neuroblastoom	1	NE	NA	NA
Eesnäärme vähk	1	PD	NA	NA
Peenise vähk	1	PD	NA	NA
Neerupealise vähk	1	PD	NA	NA

*Tsenseeritud
 ORR: objektiivse ravivastuse määr; DOR: ravivastuse kestus; MASC: *mammary analogue secretory carcinoma*;
 NA: mittekohaldatav väikese arvu või ravivastuse puudumise tõttu; CRC: kolorektaalvähk; CR: täielik ravivastus; PR: osaline ravivastus; PD: progresseeruv haigus; NE: mittehinnatav.

NTRK geenifusiooniga kasvajatüüpide harulduse tõttu uuriti erinevate kasvajatüüpidega patsiente, kelle arv mõnede kasvajatüüpide puhul oli piiratud, põhjustades teadmatust ORR määra suhtes kasvajatüübi järgi. ORR kogu uuringupopulatsioonis ei pruugi näidata oodatavat ravivastust spetsiifilise kasvajatüübi korral.

122 patsiendil, keda oli enne Rozlytrek'iga ravi alustamist molekulaarsel tasandil laialdaselt iseloomustatud, oli ORR 59,8% (95% CI: 50,6; 68,6); neist 97-l patsiendil, kellel esinesid muud genoomi muutused lisaks *NTRK* geenifusioonile, oli ORR 55,7% (95% CI: 45,2; 65,8); ning 25-l patsiendil, kellel ei esinenud muid genoomi muutusi, oli ORR 76% (95% CI: 54,9; 90,6).

Intrakraniaalne ravivastus

BICR hindamise alusel saadi alarühm, kuhu kuulus 36 ravieelsete KNS metastaasidega täiskasvanud patsienti, sealhulgas 20 mõõdetavate KNS haiguskolletega patsienti. Intrakraniaalset (IK) ravivastust, mida hinnati BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le, kirjeldati nimetatud 20 patsiendist 14-l (7 täielikku ravivastust ja 7 osalist ravivastust); ORR oli 70% (95% CI: 45,7; 88,1) ja DOR-i mediaan 19,7 kuud (95% CI: 7,4; 26,6). Nimetatud 20 patsiendist viis olid saanud aju intrakraniaalset kiiritusravi 2 kuu jooksul enne Rozlytrek'iga ravi alustamist.

Primaarne KNS kasvaja

Kolmes uuringus raviti 16 primaarse KNS kasvajaga täiskasvanud patsienti Rozlytrek'iga ja nende järelkontroll kestis minimaalselt 12 kuud. Kaks 16-st täiskasvanud patsiendist saavutas objektiivse ravivastuse BICR hindamise alusel vastavalt RANO kriteeriumidele.

Efektiivsus lastel

Rozlytrek'i efektiivsust hinnati 44-l *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega lapsel, kes osalesid uuringus STARTRK-NG või TAPISTRY.

Analüüsi kaasamiseks pidid patsiendil olema kinnitatud *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumorid, vähemalt 6 kuud kestnud järelkontroll, ta ei tohtinud olla saanud eelnevat ravi TRK inhibiitoriga, sai vähemalt ühe entrektiniibi annuse ning ravieelselt pidi esinema mõõdetav või hinnatav haigus. Patsiendid said Rozlytrek'i annuses 20 mg kuni 600 mg üks kord ööpäevas. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli kinnitatud ORR, hinnatuna BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le ekstrakraniaalsete kasvajate korral ja vastavalt RANO-le primaarsete KNS kasvajate korral. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid BICR alusel hinnatud kinnitatud ravivastuse kestus ja aeg esimese kinnitatud objektiivse ravivastuseni (CR või PR).

Ravieelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid järgmised: 45,5% meessoost, mediaanvanus 4 aastat (vahemik: 2 kuud kuni 15 aastat), 52,3% europiidse rassi esindajad, 34,1% asiaadid ja 9,1% hispaaniakeelsed või ladinaameeriklased ning BSA mediaan 0,73 m² (vahemik: 0,2...1,9 m²). Ravieelselt oli 23,8%-l patsientidest metastaatiline haigus, 76,2%-l patsientidest lokaalselt kaugelearenenud haigus ning 43,2% patsientidest ei olnud eelnevat süsteemset vähiravi saanud. Enamik patsiente oli saanud vähiravi, mis hõlmas kirurgilist ravi (n = 24), kiiritusravi (n = 8) ja/või süsteemset ravi (n = 25). Metastaatilise haiguse paikmed hõlmasid muud (4 patsienti), aju (3 patsienti) ja kopsu (3 patsienti). 45,5%-l patsientidest olid primaarsed KNS kasvajad. Järelkontrolli üldise kestuse mediaan oli 24,2 kuud.

Tabelis 8 on kokku võetud *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega patsientidelt saadud efektiivsustulemused.

Tabel 8: Üldine efektiivsus BICR alusel *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega lastel

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Rozlytrek n = 44
Esmased tulemusnäitajad**	
Objektiivse ravivastuse määr	
Ravivastuste arv	32/44
ORR% (95% CI**)	72,7% (57,21; 85,04)
Täielik ravivastus, n (%)	20 (45,5%)
Osaline ravivastus, n (%)	12 (27,3%)
Teisesed tulemusnäitajad**	
DOR*	
Juhuga patsientide arv (%)	6/32 (18,8%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NE (25,4; NE)
6-kuuline püsiv ravivastus, % (95% CI)	97% (90; 100)
9-kuuline püsiv ravivastus, % (95% CI)	97% (90; 100)
12-kuuline püsiv ravivastus, % (95% CI)	84% (70; 99)
NE = mittehinnatav. *Mediaan ja juhuvaad määrad põhinevad Kaplani-Meieri hinnangutel. **Hõlmab mõõdetava või hinnatava haigusega patsiente. BICR analüüs RECIST v1.1 alusel soliidtuumorite korral (24 patsienti) ja RANO kriteeriumide alusel primaarsete KNS kasvajate korral (20 patsienti). ***Usaldusvahemikud (CI) arvutati Clopperi-Pearsoni meetodil.	

Tabelis 9 on toodud objektiivse ravivastuse määr ja ravivastuse kestus kasvajatüübi järgi *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega lastel.

Tabel 9: Efektiivsus kasvajatüübi järgi *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega lastel

Kasvaja tüüp	Patsiendid (n = 44)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Vahemik (kuud)
Primaarsed KNS kasvajakad	20	10 (50)	(27,2; 72,8)	5,5; 42,3*
Infantiilne fibrosarkoom	11	10 (90,9)	(58,7; 99,8)	5,7*; 24*
Käävrakuline kasvaja	8	8 (100,0)	(63,1; 100)	5,4*; 23*
Sarkoom (muu)	2	PR; mitte-CR/ mitte-PD	NA	3,7*
Melanoom	1	CR	NA	42,4*
Neeruvähk	1	PR	NA	9,2*
Kilpnäärmevähk	1	CR	NA	11,1*
*Tsenseeritud ORR: objektiivse ravivastuse määr; DOR: ravivastuse kestus; NA: mittekohaldatav väikese arvu või ravivastuse puudumise tõttu; CR: täielik ravivastus; PR: osaline ravivastus; PD: progresseeruv haigus.				

NTRK geenifusiooniga kasvajakate harulduse tõttu uuriti erinevate kasvajatüüpidega patsiente, kelle arv mõnede kasvajatüüpide puhul oli piiratud, põhjustades teadmatust ORR määra suhtes kasvajatüübi järgi. ORR kogu uuringupopulatsioonis ei pruugi näidata oodatavat ravivastust spetsiifilise kasvajatüübi korral.

ROS1-positiivne NSCLC

Rozlytrek'i efektiivsust hinnati liitlarühmas, kuhu kuulusid *ROS1*-positiivse metastaatilise NSCLC-ga patsiendid, kes said 600 mg Rozlytrek'i suu kaudu üks kord ööpäevas ja osalesid ühes kolmest mitmekeskuselise üheharulisest avatud kliinilisest uuringust (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2). Liitlarühma kaasamiseks pidi patsiendil olema histoloogiliselt kinnitatud retsidiveerunud või metastaatiline *ROS1*-positiivne NSCLC, ECOG sooritusvõime skoor ≤ 2 , mõõdetav haigus vastavalt RECIST v1.1-le, järelkontrolli kestus ≥ 6 kuud ning ta ei tohtinud olla eelnevalt ravitud *ROS1*-inhibiitoriga. Kõiki patsiente hinnati ravieelselt KNS haiguskollete esinemise suhtes.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja DOR, hinnatuna BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, OS ning ravieelsete KNS metastaasidega patsientidel – IK-ORR ja IK-DOR (samuti hinnatuna BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le).

Efektiivsust hinnati 161-l *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsiendil. Ravieelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid järgmised: 35,4% mehed, mediaanvanus 54 aastat (vahemik 20 aastat kuni 86 aastat), vastavalt 24,2% ja 4,3% üle 65-aastased ja üle 75-aastased, 44,1% valge rassi esindajad, 45,3% asiaadid, 4,3% mustanahalised, 2,6% hispaaniakeelsed või ladinaameeriklased ning 62,7% polnud mitte kunagi suitsetanud. Ravieelne ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor oli 0 (41%), 1 (49,1%) või 2 (9,9%). Enamikel patsientidel (98,1%) oli metastaatiline haigus [kõige sagedamad paikmed olid lümfisõlmed (69,6%), kops (50,3%) ja aju (32,9%)], 1,9%-l patsientidest oli lokaalselt kaugelearenenud haigus ja 37,3% patsientidest ei olnud saanud eelnevat süsteemset ravi metastaatilise haiguse tõttu. *ROS1*-positiivsus määrati 83%-l patsientidest kindlaks NGS, 9%-l FISH ja 8%-l RT-PCR alusel. Esimese annuse saamisest alanud järelkontrolli üldise kestuse mediaan oli 15,8 kuud.

Tabelis 10 on toodud *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsientidelt saadud efektiivsusandmete kokkuvõte.

Tabel 10: Üldine efektiivsus BICR alusel ROS1-positiivse NSCLC-ga patsientidel

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Rozlytrek n = 161
Esmased tulemusnäitajad (BICR-hinnang, RECIST 1.1)	
Objektiivse ravivastuse määr	108/161
Ravivastuste arv	67,1% (59,25; 74,27)
ORR% (95% CI***)	14 (8,7%)
Täielik ravivastus, n (%)	94 (58,4%)
Osaline ravivastus, n (%)	
Ravivastuse kestus*	
Juhuga patsientide arv (%)	48/108 (44,4%)
Vahemik (kuud)	1,8** ; 42,3**
6-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	83% (76; 90)
9-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	75% (67; 84)
12-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	63% (53; 73)
Teisesed tulemusnäitajad (BICR-hinnang, RECIST 1.1)	
PFS*	
Juhuga patsientide arv (%)	82/161 (50,9%)
6-kuuline PFS% (95% CI)	77% (70; 84)
9-kuuline PFS% (95% CI)	66% (58; 74)
12-kuuline PFS% (95% CI)	55% (47; 64)
Üldine elulemus*	
Juhuga patsientide arv (%)	38/161 (23,6%)
6-kuuline OS% (95% CI)	91% (87; 96)
9-kuuline OS% (95% CI)	86% (81; 92)
12-kuuline OS% (95% CI)	81% (74; 87)
*Sündmustevaba määr Kaplani-Meieri hinnangute alusel. **Tsenseeritud ***Usaldusvahemikud (CI) arvutati Clopperi-Pearsoni meetodil.	

ROS1-positiivse NSCLC efektiivsusega hinnatavatel patsientidel jälgimisperioodiga ≥ 12 kuud (n = 94) oli ORR 73,4% (95% CI: 63,3; 82), DOR mediaan oli 16,5 kuud (95% CI: 14,6; 28,6) ja PFS mediaan oli 16,8 kuud (95% CI: 12; 21,4).

Intrakraniaalne ravivastus

BICR hindamise alusel saadi alarühm, kuhu kuulus 46 ravieelsete KNS metastaasidega ROS1-positiivse NSCLC-ga patsienti, sealhulgas 24 mõõdetavate KNS haiguskolletega patsienti. Intrakraniaalset ravivastust, mida hinnati BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le, kirjeldati nimetatud 24 patsiendist 19-l (3 täielikku ravivastust ja 16 osalist ravivastust); ORR oli 79,2% (95% CI: 57,8; 92,9). Patsientide protsent (95% CI), kellel oli DOR ≥ 6 kuud, ≥ 9 kuud ja ≥ 12 kuud, oli vastavalt 76% (56; 97), 62% (38; 86) ja 55% (29; 80) (Kaplan-Meieri hinnangud). Nimetatud 24 patsiendist üheksa olid saanud aju intrakraniaalset kiiritusravi 2 kuu jooksul enne Rozlytrek'iga ravi alustamist.

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Entrektiniibi ja selle põhilise aktiivse metaboliidi (M5) farmakokineetilisi näitajaid on iseloomustatud *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumorite ja *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsientidel ning tervetel isikutel. Entrektiniibi ja M5 farmakokineetika on lineaarne ning ei ole sõltuv annusest või ajast. Tasakaaluseisund saavutatakse entrektiniibi puhul ühe nädala ja M5 puhul kahe nädala jooksul pärast Rozlytrek'i igapäevast manustamist.

In vitro andmete põhjal on entrektiniib nõrk P-gp substraat. P-gp täpne *in vivo* roll on teadmata. M5 on P-gp substraat. Entrektiniib ei ole, aga M5 on BCRP substraat. Entrektiniib ja M5 ei ole OATP1B1 või OATP1B3 substraadid.

Imendumine

Pärast Rozlytrek'i 600 mg suukaudse üksikannuse manustamist koos söögiga *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumori ja *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsientidele imendus entrektiniibi kiiresti ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg (T_{max}) oli ligikaudu 4 kuni 6 tundi. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal saabus tasakaaluseisund 5 päeva jooksul pärast 600 mg üks kord ööpäevas manustamist.

Ei ole täheldatud toidu kliiniliselt olulist mõju entrektiniibi biosaadavusele.

Tervetel täiskasvanutel olid Rozlytrek'i õhukese polümeerikattega graanulite ravimvormi manustamisel saadud AUC ja C_{max} väärtused sarnased kapslite manustamisel täheldatutega. Rozlytrek kapslite manustamisel vee või piimaga valmistatud suspensioonina suukaudselt või mao- või nasogastraalsondi kaudu on AUC ja C_{max} väärtused sarnased tervelt neelatud kapslite manustamisel täheldatutega.

Jaotumine

Entrektiniib ja selle põhiline aktiivne metaboliit M5 seonduvad ulatuslikult inimese plasmavalkudega sõltumata ravimi kontsentratsioonist. Inimese plasmas on entrektiniibil ja M5-l sarnane seonduvus valkudega: kliiniliselt olulise kontsentratsiooni puhul on seonduvus > 99%.

Pärast entrektiniibi üksikannuse suu kaudu manustamist oli geomeetriline keskmine jaotusruumala (V_z/F) 600 l, mis näitab ravimi ulatuslikku jaotumist. Entrektiniibi kasutamisel erinevatel loomaliikidel (hiirtel, rottidel ja koertel) on kliiniliselt oluliste süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul demonstreeritudaju/plasma tasakaalukontsentratsioonide suhet 0,4...2,2.

Biotransformatsioon

Entrektiniib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel (~76%). Mitmete teiste CYP ensüümide ja UGT1A4 roll on väiksem, hinnanguliselt kokku < 25%. Aktiivne metaboliit M5 (moodustub CYP3A4 vahendusel) ja otsene N-glükuroniidkonjugaat M11 (moodustub UGT1A4 vahendusel) on kaks põhilist tuvastatud ringlevat metaboliiti.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise mudeli hinnanguline keskmine akumulatsioon tasakaaluseisundis pärast 600 mg entrektiniibi manustamist üks kord ööpäevas oli 1,89 ($\pm$ 0,381) ja 2,01 ($\pm$ 0,437) M5 puhul. Pärast [14 C]-ga märgistatud entrektiniibi üksikannuse manustamist eritus 83% radioaktiivsusest roojaga (36% annusest muutumatu kujul entrektiniibina ja 22% M5-na) ja vähesel määral uriiniga (3%).

Entrektiniib ja M5 moodustavad ligikaudu 73% radioaktiivsusest süsteemses vereringes C_{max} puhul ja ligikaudu pool kogu radioaktiivsusest AUC_{inf} .

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli hinnanguline näiline kliirens CL/F 19,6 l/h ja 52,4 l/h vastavalt entrektiniibi ja M5 puhul. Entrektiniibi ja M5 eliminatsiooni poolväärtusaeg on vastavalt 20 tundi ja 40 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 100...600 mg on entrektiniibil lineaarne farmakokineetika.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Lapsed

Entrektiniibi farmakokineetikat on hinnatud 78-l üle 1 kuu vanusel lapsel. > 1 kuu kuni ≤ 6 kuu vanustel patsientidel oli manustatav annus 250 mg/m², > 6 kuu vanustel patsientidel oli manustatav annus 300 mg/m² viie BSA kategooria alusel, maksimaalse annusega 600 mg lastel, kelle kehapiindala (BSA) oli ≥ 1,51 m².

Populatsiooni farmakokineetika analüüsist saadud andmed näitavad, et 6-aastastel ja vanematel lastel vastas Rozlytrek'i annus 300 mg üks kord ööpäevas BSA vahemikule 0,81 m² kuni 1,10 m², Rozlytrek'i annus 400 mg üks kord ööpäevas BSA vahemikule 1,11 m² kuni 1,50 m² ning Rozlytrek'i annus 600 mg üks kord ööpäevas BSA vahemikule ≥ 1,51 m², tagades sarnased süsteemsed ekspositsioonid kui täiskasvanutel, keda raviti Rozlytrek'i annusega 600 mg üks kord ööpäevas.

1 kuu kuni < 6 aasta vanustelt patsientidelt saadud mittekambrilise analüüsi andmed näitasid, et entrektiniibi ja M5 summaarne süsteemne ekspositsioon lastel, kes said 250 mg/m² või 300 mg/m² Rozlytrek'i üks kord ööpäevas, oli üldiselt väiksem kui keskmine süsteemne ekspositsioon täiskasvanud patsientidel, keda raviti 600 mg Rozlytrek'iga üks kord ööpäevas. Soovitav annus selles vanuserühmas põhineb olemasolevatel efektiivsus- ja ohutusandmetel.

Eakad

Farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud entrektiniibi ekspositsiooni erinevusi üle 65-aastastel patsientidel ja noorematel täiskasvanutel.

Neerukahjustus

Entrektiniib ja aktiivne metaboliit M5 erituvad muutumatul kujul uriiniga ebaolulistes kogustes (ligikaudu 3% annusest), mis näitab, et renaalset kliirensil on väike roll entrektiniibi eliminatsioonis. Populatsiooni farmakokineetiliste analüüsides põhjal ei mõjuta neerukahjustus oluliselt entrektiniibi farmakokineetikat. Raske neerukahjustuse mõju entrektiniibi farmakokineetikale on teadmata.

Maksakahjustus

Entrektiniibi farmakokineetikat uuriti kerge (Childi-Pugh' A), mõõduka (Childi-Pugh' B) ja raske (Childi-Pugh' C) maksakahjustusega uuritavatel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Pärast entrektiniibi 100 mg suukaudse üksikannuse manustamist ei esinenud entrektiniibi ja M5 kombineeritud AUC_{viimane} puhul olulist muutust maksakahjustuse rühmades võrreldes normaalse maksafunktsiooni rühmaga. AUC_{viimane} geomeetriline keskmine suhe (90% CI) oli 1,30 (0,889; 1,89) kerge, 1,24 (0,886; 1,73) mõõduka ja 1,39 (0,988; 1,95) raske maksakahjustuse rühmades võrreldes normaalse maksafunktsiooni rühmaga. Seundumata entrektiniibi ja M5 AUC_{viimane (fu)} geomeetriline keskmine suhe (90% CI) oli 1,91 (1,21; 3,02) kerge, 1,57 (1,06; 2,31) mõõduka ja 2,34 (1,57; 3,48) raske maksakahjustuse rühmades võrreldes normaalse maksafunktsiooni rühmaga. Kuigi maksakahjustuse mõju seundumata farmakokineetilistele parameetritele oli üldiselt samasuunaline üldiste farmakokineetiliste parameetritega, tuleb tulenevalt laialdasest mittespetsiifilisest seundumisest puhvril ning suurest varieeruvusest neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Lisaks täheldati, et süsteemse ekspositsiooni varieeruvus oli suur ja kõigis uuringurühmades täheldatud ekspositsioonid olid osaliselt kattuvad (vt lõik 4.2).

Kehakaalu, rassi ja soo mõju

Soo, rassi (asiaadid, mustanahalised ja valge rassi esindajad) ning kehakaalu (4 kg kuni 130 kg) põhjal ei täheldatud entrektiniibi farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Entrektiniibi kartsinogeense potentsiaali tuvastamiseks ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Genotoksilisus

Entrektiniib ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni (Ames) testis, kuid inimese perifeerse vere lümfotsüütide kultuuris ilmnas ebanormaalse kromosoomide segregatsiooni (aneuploidia) tekkevõimalus. Entrektiniib ei olnud klastogeenne ega aneuploidne *in vivo* mikrotuumade testis rottidel ning ei kutsunud esile DNA kahjustust rottidel geelelektroforees analüüsis (comettest).

Fertiilsuse häired

Entrektiniibi toime hindamiseks ei ole loomadel spetsiaalseid fertiilsusuuringuid läbi viidud. Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel, kus saavutatud ekspositsiooni väärtused olid vastavalt ligikaudu 2,4 ja 0,6 korda suuremad inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavatest väärtustest AUC põhjal, ei täheldatud entrektiniibi kahjulikku toimet isaste ja emaste loomade reproduktiivorganitele.

Reproduktsoonitoksilisus

Embrüo/loote arengu uuringus rottidel täheldati toksilist toimet emasloomale (kaaluiibe ja toidu tarbimise vähenemine) ning loote väärarenguid (sealhulgas sulgumisdefekte lülisambas ning lülide ja roiete väärarenguid) entrektiniibi manustamisel annuses 200 mg/kg/ööpäevas, mille puhul saavutatakse ligikaudu 2 korda suurem ekspositsioon kui inimesele soovitatava annuse manustamise järgselt AUC põhjal. Annuse-ravivastuse seosest sõltuvat loote kehakaalu vähenemist (väike, keskmine ja suur annus) ja skeleti luustumise vähenemist (keskmine ja suur annus) täheldati ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vähem kui 2 korda suuremad inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavatest väärtustest AUC põhjal.

Korduvtoksilisuse uuringud

Entrektiniibiga seotud toksilisust kesknärvisüsteemile (krambid, ebanormaalne kõnnak, värinad) täheldati täiskasvanud rottide ja koerte ning noorte rottidega läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,2$ korda suuremate väärtuste puhul C_{max} põhjal ning nahale (koorikud/haavandid) ja erütrotsüütide arvu langust inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,1$ korda suuremate väärtuste puhul AUC põhjal. Täiskasvanud rottidel ja koertel täheldati toimet maksale (ALAT aktiivsuse tõus ja maksarakkude nekroos) inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,6$ korda suuremate väärtuste puhul AUC põhjal. Koertel täheldati ka kõhulahtisust inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,1$ korda suuremate väärtuste puhul AUC põhjal ning QT/QTc-intervalli pikenemist inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,1$ korda suuremate väärtuste puhul C_{max} põhjal.

Noorte rottide toksilisusuuring

13-nädalases noorte rottide toksilisusuuringus, kus ravimit manustati igapäevaselt 7. kuni 97. postnataalse päevani (inimestel vastab see ligikaudu vahemikule vastsündinud kuni täiskasvanueani). Lisaks ptoosile ning kesknärvisüsteemile ja nahale avaldatavale toimele täheldati erütrotsüütide arvu langust ning toimet kasvule ja arengule annustamise ja taastumise faasides, sealhulgas kaaluübe vähenemist ja seksuaalse küpsuse hilinemist (≥ 4 mg/kg/ööpäevas, ligikaudu 0,1 korda suuremad ekspositsiooni väärtused kui inimesele soovitatava annuse manustamise järgselt AUC põhjal). Täheldati neurokäitumuslikku defitsiiti, sealhulgas FOB (*functional observational battery*) (vähenenud jalasirutus maandumisel, vähenenud esi- ja tagajäseme haardetugevus, mis tundus avalduvat hilisemas vanuses) ning õppimise ja mälu osas (≥ 8 mg/kg/ööpäevas, ligikaudu 0,2 korda suuremad ekspositsiooni väärtused kui inimesele soovitatava annuse manustamise järgselt AUC põhjal), ning reieluu pikkuse vähenemist (≥ 16 mg/kg/ööpäevas, ligikaudu 0,3 korda suuremad ekspositsiooni väärtused kui inimesele soovitatava annuse manustamise järgselt AUC põhjal).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Graanuli tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Viinhape (E334)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Naatriumstearüülfumaraat
Mannitool (E421)
Magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate

Titaandioksiid (E171)
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Polüetüleenglükool 3350
Polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Rozlytrek õhukese polümeerikattega graanulid on pakendatud PET/Al/PE lamineeritud fooliumist kotikesse. Igas karbis on 42 kotikest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1460/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. juuli 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. mai 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSTEGA MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Et täiendavalt kirjeldada entrektiniibi efektiivsust ravieelselt olemasoleva KNS haaratusega patsientidel, peab müügiloa hoidja läbi viima randomiseeritud kontrolliga uuringu ja esitama tulemused võrreldes krisotiniibiga varem ravimata <i>ROS1</i> mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel. Esmane tulemusnäitaja on PFS alarühma patsientidel, kellel ravieelselt esinevad KNS metastaasid. Kliinilise uuringu aruanne tuleb esitada:	31. detsember 2027

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSTEGA MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimustega müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a (4) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et täiendavalt kinnitada entrektiniibi histoloogilisest tulemusest sõltumatut efektiivsust täiskasvanutel ja lastel, peab müügiloa hoidja esitama koondanalüüsi suurendatud valimiga <i>NTRK</i> geenifusiooniga patsientide kohta käimasolevates uuringutes STARTRK-2, STARTRK-NG ja igas täiendavas kliinilises uuringus, mis on läbi viidud kokkulepitud protokollil alusel.	31. märts 2027
Müügiloa hoidja peab esitama ohutuse ja efektiivsuse vaheanalüüsi tulemused <i>NTRK</i> efektiivsusega hinnatavate täiskasvanud patsientide ja laste, kaasa arvatud noorukite kohta, mis on saadaval vastavalt integreeritud statistilise analüüsi plaanile.	31. detsember 2023
Et täiendavalt uurida teiste molekulaarsete muutuste olemasolu/puudumise mõju entrektiniibi efektiivsusele, peab müügiloa hoidja esitama uuringutulemused kasvaja genoomi profileerimise kohta plasmas ja/või kudedes, kui võimalik, ravieelselt ja progressiooni korral, koos kliiniliste tulemustega, seoses tuumori histoloogiaga, uuendatud koondanalüüsi patsientidel.	31. märts 2027

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid
entrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg entrektiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1460/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rozlytrek 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid
entrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg entrektiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

30 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid
entrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg entrektiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E110). Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1460/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rozlytrek 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid
entrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg entrektiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E110). Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

90 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rozlytrek 50 mg õhukese polümeerikattega graanulid kotikeses
entrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega graanulite kotike sisaldab 50 mg entrektiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega graanulid kotikeses

42 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1460/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rozlytrek 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rozlytrek 50 mg õhukese polümeerikattega graanulid kotikeses
entrektiniib
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Roche

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid

entrektiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Käesolev infoleht on koostatud nii, nagu seda loeks ravimit võttev isik. Kui annate seda ravimit oma lapsele, siis palun asendage „teie“ läbivalt „teie lapsega“.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rozlytrek ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rozlytrek'i võtmist
3. Kuidas Rozlytrek'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rozlytrek'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Rozlytrek ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Rozlytrek

Rozlytrek on vähiravim, mis sisaldab toimeainet „entrektiniibi“.

Milleks Rozlytrek'i kasutatakse

Rozlytrek'i kasutatakse:

- täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 1 kuu vanusest erinevates kehaosades paiknevate soliidtuumorite (vähi) raviks, mille põhjuseks on muutus geenis, mida nimetatakse „neurotroofse türosiini retseptorkinaasiks“ (*NTRK*), või
- täiskasvanutel „mitteväikerakk-kopsuvähiks“ nimetatava kopsuvähi raviks, mille põhjuseks on muutus geenis nimetusega „*ROS1*“.

Seda ravimit kasutatakse soliidtuumori tüüpi vähi raviks juhul, kui:

- analüüs on näidanud, et teie vähirakkudes on muutus geenides nimetusega „*NTRK*“ (vt „Kuidas Rozlytrek toimib“ allpool) ning
- teie vähk on haigusest haaratud organis laiali kandunud või levinud teistesse organitesse või kui vähi eemaldamise operatsioon põhjustab suure tõenäosusega raskeid komplikatsioone ja
- te ei ole eelnevalt saanud ravimeid, mida nimetatakse „*NTRK* inhibiitoriteks“
- teised ravivõimalused ei ole toimunud või ei ole teile sobivad.

Seda ravimit kasutatakse juhul, kui teie kopsuvähk:

- on „*ROS1*-positiivne“ – see tähendab, et teie vähirakkudes on muutus geenis nimetusega „*ROS1*“ (vt allpool lõik „Kuidas Rozlytrek toimib“), ning
- on kaugelearenenud – näiteks on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline) ja
- te ei ole eelnevalt saanud „*ROS1* inhibiitoriteks“ nimetatavaid ravimeid.

Kuidas Rozlytrek toimib

Rozlytrek blokeerib vigaste ensüümide toime. Nende vigaste ensüümide tekkepõhjuseks on muutus *NTRK* või *ROS1* geenides, mis neid valmistavad. Vigased ensüümid panevad vähirakud kasvama.

Rozlytrek võib aeglustada või peatada vähi kasvu. Samuti võib see aidata vähil kahaneda.

2. Mida on vaja teada enne Rozlytrek'i võtmist

Rozlytrek'i ei tohi võtta

- kui olete entrektiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Rozlytrek'i võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rozlytrek'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on hiljuti olnud mälukaotus, segasus, hallutsinatsioonid või vaimsed häired;
- kui teil on olnud luumurde või seisundeid, mis võivad suurendada teie luumurru riski, mida nimetatakse „osteoporoosiks“ või „osteopeeniaks“;
- kui te võtate ravimit, mis vähendab teie veres kusiha sisaldust;
- kui teil on südamepuudulikkus (teie süda ei ole võimeline pumpama piisavalt verd, et varustada organismi hapnikuga) – nähtudeks võivad olla kõha, hingeldus või jalgade või käte turse;
- kui teil on kunagi olnud probleeme südamega või südame erutusjuhtehäire, mida nimetatakse „QTc-intervalli pikenemiseks“ – seda näitab „elektrokardiogramm“ (EKG), või elektrolüütide väike sisaldus veres;
- kui teil on pärilik häire, mida nimetatakse „galaktoosi talumatuseks“, „kaasasündinud laktaasipuudulikkuseks“ või „glükoos-galaktoosi imendumishäireks“.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Rozlytrek'i võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Muud ravimid ja Rozlytrek

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik sellepärast, et Rozlytrek võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Ka mõned teised ravimid võivad mõjutada Rozlytrek'i toimet.

Eriti tähtis on arsti või apteekrit teavitada sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, mida kasutatakse:

- seeninfektsioonide raviks (seenevastased ained) – nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool;
- AIDSi/HIV-infektsiooni raviks – nagu ritonaviir või sakvinaaviir;
- depressiooni raviks – nagu paroksetiin, fluvoksamiin või taimne depressiooniravim – liht-naistepuna;
- krampihooegade või tõmbluste raviks – nagu fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal;
- tuberkuloosi raviks – nagu rifampitsiin või rifabutiin;

- soliidtuumorite või verevähi raviks – topotekaan, lapatiniib, mitoksantroon, apalutamiid või metotreksaat;
- liigesepõletiku või autoimmuunse liigesehaiguse (reumatoidartriidi) raviks – metotreksaat;
- migreeni raviks – ergotamiin;
- tugeva valu korral – fentanüül;
- psüühikahäirete (psühhooside) või Tourette'i sündroomi raviks – pimosiid;
- südame rütmihäirete raviks – kinidiin;
- verehüüvete (trombide) tekke vältimiseks – varfariin või dabigatraaneteksilaat;
- maohappe tagasivoolu (kõrvetiste) raviks – tsisapriid või omeprasool;
- vere kolesteroolitaseme langetamiseks – atorvastatiin, pravastatiin või rosuvastatiin;
- immuunsüsteemi pärssimiseks või siiratud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks – siroliimus, takroliimus või tsüklosporiin;
- veresuhkru taseme langetamiseks – repagliniid või tolbutamiid;
- kõrgvererõhutõve raviks – bosentaan, felodipiin, nifedipiin või verapamiil;
- põletiku või iivelduse raviks – deksametasoon.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Rozlytrek'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rozlytrek koos toidu ja joogiga

Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi juua greibimahla ega süüa greipi või pomerantsi, sest selle tagajärjel võib suurendada ravimi sisaldus veres ohtliku tasemeni.

Naised ja rasestumisvastane kaitse

Selle ravimi võtmise ajal peate hoiduma rasestumisest, sest see võib last kahjustada. Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama väga efektiivset rasestumisvastast meetodit:

- ravi ajal ja
- vähemalt 5 nädalat pärast ravi lõppu.

Ei ole teada, kas Rozlytrek võib vähendada rasestumisvastaste ravimite (rasestumisvastaste tablettide või implanteeritavate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite) toimet. Peate kasutama teist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit, nt barjäärimeetodit (nagu kondoom).

Pidage nõu oma arstiga, millised on teie ja teie partneri jaoks sobivad rasestumisvastased meetodid.

Mehed ja rasestumisvastane kaitse

Teie naissoost partner peab hoiduma rasestumisest ajal, mil võtate seda ravimit, sest see võib last kahjustada. Kui teie partner on rasestumisvõimeline naine, peate kasutama väga efektiivset rasestumisvastast meetodit:

- ravi ajal ja
- vähemalt 3 kuud pärast ravi lõppu.

Pidage nõu oma arstiga, millised on teie ja teie partneri jaoks sobivad rasestumisvastased meetodid.

Rasedus

- Raseduse ajal ei tohi Rozlytrek'i võtta, sest see võib last kahjustada.
- Kui te jääte rasedaks ravimi võtmise ajal või 5 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Imetamine

Selle ravimi võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita. See on vajalik sellepärast, et ei ole teada, kas Rozlytrek võib erituda rinnapiima ja seeläbi last kahjustada.

Autojuhtimine, rattasõit ja masinatega töötamine

Rozlytrek võib mõjutada autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet. Rozlytrek võib põhjustada järgmisi ilminguid:

- ähmane nägemine;
- väsimus, pearinglus või minestus;
- vaimse seisundi muutused, segasus või asjade, mida ei ole olemas, nägemine (hallutsinatsioonid).

Sellisel juhul ei tohi te juhtida autot, sõita jalgrattaga ega töötada masinatega kuni enesetunde paranemiseni. Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kas peaksite juhtima autot, sõitma jalgrattaga või töötama masinatega.

Rozlytrek sisaldab:

- **laktoosi**, mis on teatud tüüpi suhkur. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
- **päikeseloojangukollast FCF (E110) ainult 200 mg kõvakapslites**. See on värvaine, mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Rozlytrek'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Täiskasvanutele:

- Soovitatav annus on kolm 200 mg kapslit üks kord ööpäevas (koguannus 600 mg).
- Kui te tunnete ennast halvasti, võib arst annust vähendada, ravi lühiajaliselt katkestada või täielikult lõpetada.

Noorukitele ja lastele alates 1 kuu vanusest:

- Lapse arst määrab sobiva annuse lapse pikkuse ja kehakaalu põhjal.
- Lapse arst vaatab üle annuse ja vajadusel muudab seda.

Rozlytrek on saadaval ka õhukese polümeerikattega graanulitena kotikeses patsientide jaoks, kes ei saa kapsleid neelata, kuid on võimelised neelama pehmet toitu.

Kuidas ravimit võtta

Rozlytrek'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Rozlytrek kapsleid saab võtta kahel viisil ja selle määrab teie arst:

- Neelake iga kapsel tervelt suu kaudu. Kapsleid ei tohi purustada ega närida.
- Manustage kapslitest valmistatud suukaudne suspensioon suukaudselt (kasutades suusüstalt) või vajadusel toitmissondi kaudu.

Lugege läbi käesoleva infolehe lõpus olev kasutusjuhend

Lugege läbi ja järgige hoolikalt käesoleva infolehe lõpus toodud **kasutusjuhendit** Rozlytrek'i võtmise või andmise kohta. Seal on üksikasjalikult näidatud, kuidas Rozlytrek kapslitest valmistatud suukaudset suspensiooni mõõta ja võtta või anda:

- suu kaudu või
- toitmissondi (näiteks mao- või nina-mao sondi) kaudu.

Kui te oksendate pärast Rozlytrek'i võtmist

Tervete kapslite puhul

Kui te oksendate vahetult pärast Rozlytrek'i võtmist, võtke sisse uus annus.

Suukaudse suspensioonina manustatavate kapslite puhul

Kui vahetult pärast annuse manustamist oksendab või sülitab patsient selle osaliselt või täielikult välja, pidage järgmiste sammude osas nõu patsiendi arsti või apteekriga.

Kui te võtate Rozlytrek'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Rozlytrek'i rohkem, kui ette nähtud, pidage otsekohe nõu arstiga või pöörduge haiglasse. Võtke kaasa ravimi pakend ja käesolev infoleht.

Kui te unustate Rozlytrek'i võtta

- Kui järgmise annuseni on aega üle 12 tunni, võtke unustatud annus sisse niipea kui meelde tuleb.
- Kui järgmise annuseni on aega vähem kui 12 tundi, jätke unustatud annus võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rozlytrek'i võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata. Tähtis on võtta seda ravimit iga päev senikaua, kui arst soovitab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad ilmned järgmised kõrvaltoimed.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Arst võib annust vähendada, ravi lühiajaliselt katkestada või täielikult lõpetada:

- kui teil esineb kõha, hingeldus või jalgade ja käte turse (vedelikupeetus) – need võivad olla südameprobleemide nähud (südame paispuudulikkus).
- kui teil esinevad segasus, meeleolu muutused, mäluprobleemid või asjade, mida ei ole olemas, nägemine (hallutsinatsioonid).
- kui teil esineb pearinglus või peapööritus või te tunnete ebakorrapärast või kiiret südametegevust – see võib olla südame rütmihäire ilming.

- kui teil esinevad liigesevalu, luuvalu, deformatsioonid või liikumisvõime muutused, sest need võivad olla luumurru nähud.
- kui teil esinevad neeruprobleemid või artriit – teie veres võib olla kõrge kusi happesisaldus.

Kui te märkate mõnda eespool loetletud kõrvaltoimetest, teatage sellest kohe oma arstile.

Muud kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st:

- väsimus;
- maitsetundlikkuse muutused;
- pearinglus või peapööritus;
- ähmane nägemine;
- turse;
- kõhulahtisus või kõhukinnisus;
- iiveldus või oksendamine;
- neelamisraskus;
- puutetundlikkuse häired, mis väljenduvad sügeluse, surisemise või põletustundena;
- lööve;
- hingeldus;
- köha või palavik;
- peavalu;
- kehakaalu tõus;
- oksendamine;
- lihasevalu või lihaste nõrkus;
- valu, sealhulgas seljavalu, kaelavalu, lihaste ja luustiku valu, valu jäsemetes;
- kõhuvalu;
- liigesevalu;
- ebataoline ebameeldiv tunne kätes või jalgades;
- lihaste koordinatsioonihäired, ebakindel kõnnak;
- normaalse unerütmi häire;
- kopsupõletik;
- kuseteede infektsioon;
- põie täieliku tühjendamise võimetus;
- söögiisu kadumine;
- madal vererõhk;
- teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine;
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia);
- teatud maksaensüümide (ASAT/ALAT) aktiivsuse suurenemine veres;
- kreatiniini (aine, mis eritub tavaliselt neerude kaudu uriiniga) sisalduse suurenemine veres.

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st:

- meeleoluhäired;
- vedelikupuudus;
- vedeliku kogunemine ümber kopsude;
- minestamine;
- naha suurem tundlikkus päikesevalguse suhtes.

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st:

- teatud keemiliste ainete sisalduse muutused veres, mida põhjustab kasvajakude kiire lagunemine – see võib viia organkahjustuste, sh neeru-, südame- ja maksakahjustuse tekkeni;
- südamelihase põletik.

Kui te märkate mõnda ülal loetletud kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rozlytrek'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida kapslid originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.
- Suukaudset suspensiooni tuleb pärast valmistamist hoida temperatuuril kuni 30 °C ja kasutada ära 2 tunni jooksul pärast valmistamist.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rozlytrek sisaldab

Toimeaine on entrektiniib.

Rozlytrek 100 mg: üks kapsel sisaldab 100 mg entrektiniibi.

Rozlytrek 200 mg: üks kapsel sisaldab 200 mg entrektiniibi.

Teised koostisosad on:

- *Kapsli sisu:* viinhape (E334), laktoos (vt lõik 2 „Rozlytrek sisaldab laktoosi“), hüpromelloos (E464), krospovidoon (E1202), mikrokristalliline tselluloos (E460), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), magneesiumstearaat (E470b).
- *Kapsli kest:* hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172; Rozlytrek 100 mg kapsli puhul), päikeseloojangukollane FCF (E110; Rozlytrek 200 mg kapsli puhul). Vt lõik 2 „Rozlytrek sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E110)“.
- *Trükitint:* šellak, propüleenglükool, indigokarmiini alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Rozlytrek välja näeb ja pakendi sisu

Rozlytrek 100 mg on läbipaistmatud kollased kõvakapslid, mille kapslikorpusele on sinise tindiga trükitud ENT 100.

Rozlytrek 200 mg on läbipaistmatud oranžid kõvakapslid, mille kapslikorpusele on sinise tindiga trükitud ENT 200.

Kapslid on saadaval pudelites, mis sisaldavad:

- 30 Rozlytrek 100 mg kõvakapslit või
- 90 Rozlytrek 200 mg kõvakapslit.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Infoleht on viimati uuendatud

Ravimil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Kasutusjuhend

Rozlytrek

(entrektiniib)

Kapslid suukaudseks manustamiseks

(manustamiseks tervete kapslitena või suukaudse suspensioonina)

Käesolev kasutusjuhend sisaldab teavet Rozlytrek kapslite ettevalmistamise, võtmise ja andmise kohta.

Rozlytrek kapslid võib neelata tervelt või valmistada neist suspensiooni, mis võetakse või antakse suu kaudu või manustatakse mao- või nina-mao sondi kaudu.

Enne alustamist

- **Lugege see kasutusjuhend läbi** enne Rozlytrek kapslite võtmist või andmist.
- Enne ravi alustamist paluge tervishoiutöötajal näidata, kuidas Rozlytrek'i kasutada.
- Kui teil on lisaküsimusi Rozlytrek'i kasutamise kohta, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

Tähtis teave, mida on vaja teada enne Rozlytrek'i ettevalmistamist ja võtmist või andmist

- Tervishoiutöötaja näitab teile, kuidas Rozlytrek kapslite annust õigesti ette valmistada ja võtta või anda. Võtke või andke Rozlytrek kapsleid alati täpselt nii, nagu tervishoiutöötaja on teile selgitanud.
- **Ärge võtke ega** andke Rozlytrek'i kellelegi teisele enne, kui teile on näidatud, kuidas ravimit õigesti ette valmistada ja võtta või anda.
- Enne ja pärast Rozlytrek'i kasutamist peske käed. Suukaudse suspensiooni ettevalmistamise ajal **ärge** puudutage oma silmi, nina või suud.
- Enne kasutamist kontrollige kõlblikkusaega ja ravimit kahjustuste suhtes. **Ärge** kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud või ravim on kahjustatud.
- Tervete kapslite puhul: kui te oksendate vahetult pärast Rozlytrek'i annuse võtmist, võtke sisse uus annus.
- Suukaudse suspensioonina manustatavate kapslite puhul: kui vahetult pärast annuse manustamist oksendab või sülitab patsient selle osaliselt või täielikult välja, pidage järgmiste sammude osas nõu patsiendi arsti või apteekriga.
- Suukaudne suspensioon tuleb manustada **2 tunni jooksul** pärast valmistamist.

Rozlytrek'i suukaudne manustamine terve kapslina

Tervishoiutöötaja otsustab, milline on Rozlytrek'i õige ööpäevane annus teile või teie lapsele.

- Neelake kapslid tervelt, koos toiduga või ilma, koos vähese koguse joogiveega vastavalt tervishoiutöötajalt saadud juhistelet.
- Kapsleid ei tohi purustada ega närida.

Rozlytrek'i manustamine vedela suspensioonina – suukaudselt või mao-/nina-mao sondi kaudu

Kui teie või teie laps ei saa kapsleid tervelt neelata, võib Rozlytrek kapslitest valmistada suspensiooni (vees või piimas) ning võtta või anda see suukaudselt või toitmissondi kaudu.

Tervishoiutöötaja ütleb teile, milline on kasutatavate kapslite arv, kapsli(te) sisuga segamiseks vajaliku vedeliku (vesi või piim) täpne kogus JA suspensiooni täpne kogus (ml), mida tõmmata süstlasse, et võtta või anda Rozlytrek'i ettenähtud annus.

Tabelis 1 on toodud ettenähtud annus, vajalik kapslite arv ja tugevus, vee või piima kogus kapsli(te) sisuga segamiseks ja suspensiooni valmistamiseks NING suspensiooni kogus, mida tõmmata süstlasse, et võtta või anda ettenähtud annus.

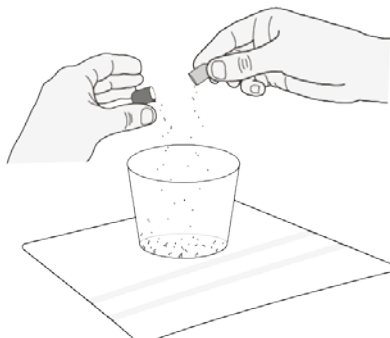
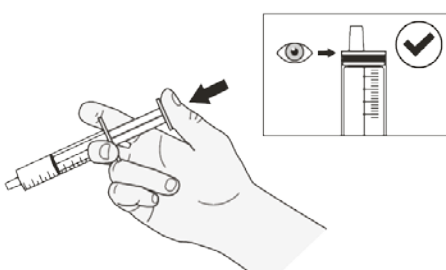
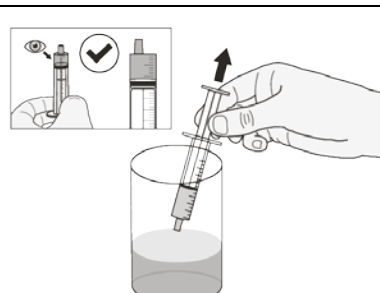
Võimalik, et peate Rozlytrek'i õige ettenähtud annuse võtmiseks välja mõõtma väiksema suspensiooni koguse, kui ette valmistasite.

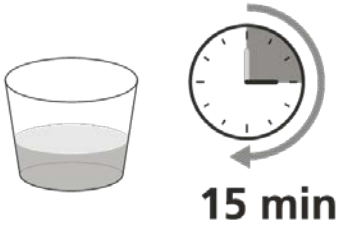
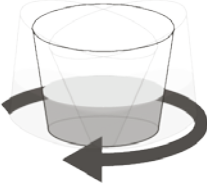
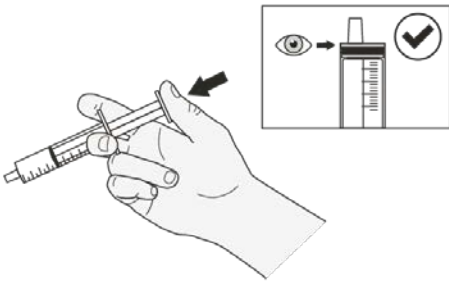
Tabel 1. Suspensiooni valmistamine Rozlytrek kapslitest			
Rozlytrek'i ettenähtud annus, mis tuleb manustada	Vajalik 100 mg või 200 mg kapslite arv	Suspensiooni valmistamisel vajalik vee või piima kogus kapsli(te) sisuga segamiseks	Suspensiooni kogus, mida tõmmata süstlasse, et saada ettenähtud annus
20 mg	Üks 100 mg kapsel	5 ml	1 ml
30 mg	Üks 100 mg kapsel	5 ml	1,5 ml
40 mg	Üks 100 mg kapsel	5 ml	2 ml
50 mg	Üks 100 mg kapsel	5 ml	2,5 ml
60 mg	Üks 100 mg kapsel	5 ml	3 ml
70 mg	Üks 100 mg kapsel	5 ml	3,5 ml
80 mg	Üks 100 mg kapsel	5 ml	4 ml
90 mg	Üks 100 mg kapsel	5 ml	4,5 ml
100 mg	Üks 100 mg kapsel	5 ml	5 ml
110 mg	Üks 200 mg kapsel	10 ml	5,5 ml
120 mg	Üks 200 mg kapsel	10 ml	6 ml
130 mg	Üks 200 mg kapsel	10 ml	6,5 ml
140 mg	Üks 200 mg kapsel	10 ml	7 ml
150 mg	Üks 200 mg kapsel	10 ml	7,5 ml
200 mg	Üks 200 mg kapsel	10 ml	10 ml
300 mg	Kolm 100 mg kapslit	15 ml	15 ml
400 mg	Kaks 200 mg kapslit	20 ml	20 ml
600 mg	Kolm 200 mg kapslit	30 ml	30 ml

Suspensiooni valmistamiseks on vaja:

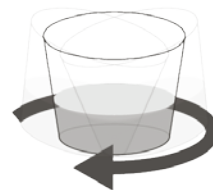
- tervishoiutöötaja poolt määratud arvu kapsleid;
- puhast tühja topsi (ei ole pakendis kaasas);
- topsitait toatemperatuuril (alla 30 °C) joogivett või piima;
- suusüstalt (selle annab teile apteeker), millel on 0,5 ml skaalajaotustega mõõtskaala;
- paberkäterätti.

Rozlytrek'i suspensiooni valmistamine

Samm 1. Peske käed.	
Samm 2. Loendage tervishoiutöötaja poolt määratud kapslite arv, mida vajate suspensiooni valmistamiseks.	
Samm 3. Asetage puhas tühi tops paberkäterätile.	
Samm 4. Koputage vastu kapslit, et selle sisu kapsli siseseina küljest lahti tuleks.	
Samm 5. Hoidke kapslit tühja puhta topsi kohal, et ravim maha ei läheks.	
Samm 6. Avage kapsel sellele õrnalt vajutades ja selle pooli ettevaatlikult lahti keerates. Kallake sisu puhtasse topsi (joonis A).	
Samm 7. Koputage vastu kapsli kesta mõlemat poolt ja kontrollige, kas kogu kapsli sisu on topsis. Kui kapsli sisu pudeneb väljapoole topsi, kallake tops tühjaks ja kasutage teist kapslit. Suunduge sammu C1 juurde, kus on toodud puhastusjuhised, ning seejärel alustage uuesti sammust 1.	
Samm 8. Vajutage süstla kolb lõpuni alla, et eemaldada suusüstlast seal olev õhk (joonis B).	
Samm 9. Võtke topsitais toatemperatuuril (alla 30 °C) joogivett või piima. Tõmmake topsist süstlasse täpne kogus* toasooja joogivett või piima (joonis C). <i>*Tervishoiutöötaja ütleb teile, kui palju vedelikku kasutada.</i> Ärge kasutage ühtegi teist vedelikku.	

Samm 10. Lisage joogivesi või piim süstlast topsi, kus on kapsli(te) sisu (joonis D).	 Joonis D
Samm 11. Laske suspensioonil seista 15 minutit (joonis E). Märkus: seda on tähtis teha, et saada ühtlane suspensioon, vastasel korral ei pruugi te saada õiget annust.	 Joonis E
Samm 12. Keerutage suspensiooni mitu korda, et ravim vedelikus ühtlaselt seguneks (joonis F). Märkus: kui olete kasutanud vett, on suspensioon hägune.	 Joonis F
Samm 13. Vajutage süstla kolb lõpuni alla, et eemaldada süstlast seal olev õhk (joonis G).	 Joonis G

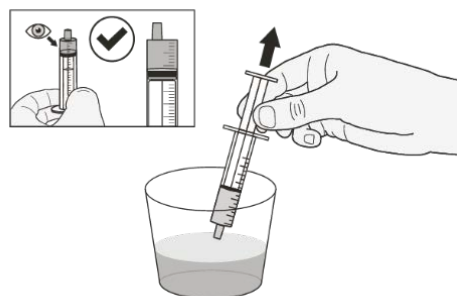
Samm 14. Enne süstla topsi viimist keerutage ravimitopsi uuesti (**joonis H**).



Joonis H

Samm 15. Viige süstla ots koheselt topsi ja tõmmake kolbi tagasi, et tõmmata Rozlytrek'i ettenähtud annusele vastav suspensiooni täpne maht süstlasse (**joonis I**).

- Tervishoiutöötaja ütleb teile, kui palju suspensiooni tuleb ettenähtud annuse saamiseks süstlasse tõmmata.
- **Ärge** oodake suspensiooni süstlasse tõmbamisega. Kui see seisab liiga kaua, võib ravim põhja sadeneda ja te ei pruugi saada õiget annust.



Joonis I

Samm 16. Kontrollige süstlas olevat kogust (**joonis J**).

Hoides süstalt otsaga ülespoole, kontrollige:

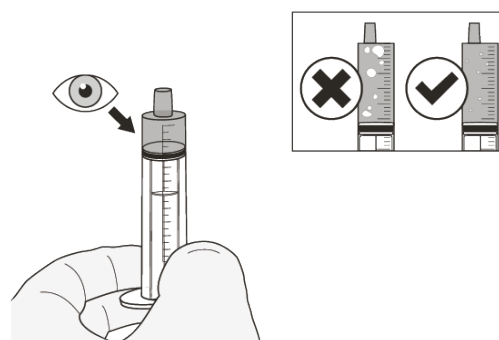
- kas olete süstlasse tõmmanud suspensiooni õige mahu;
- et süstlas ei ole suuri õhumulle.

Märkus: kui te ei ole süstlasse tõmmanud õiget kogust või kui süstlas on suured õhumullid:

- pange süstla ots tagasi topsi;
- väljutage ravim uuesti topsi;
- seejärel tõmmake ravim uuesti süstlasse (alustage sammust 15).

Raputage süstalt kiiresti. Manustage Rozlytrek kohe pärast selle süstlasse tõmbamist.

Kui ravimit ei ole võetud **2 tunni jooksul**, visake süstlas olev ravim minema. Suunduge sammu C1 juurde, kus on toodud puhastusjuhised, ning seejärel alustage sammust 2, et segada uus annus.



Joonis J

Suukaudne manustamine

Samm A1. Rozlytrek'i annuse suukaudsel manustamisel peab patsient olema istuvas asendis (**joonis K**).

Viige suusüstla ots suhu, suunates selle ükskõik kumma põse poole.

Suruge kolb aeglaselt lõpuni alla.

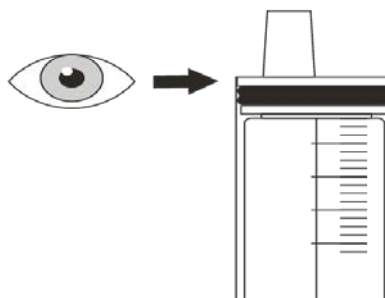
Märkus: Rozlytrek'i annuse liiga kiire manustamine võib põhjustada lämbumist.



Joonis K

Samm A2. Kontrollige, ega suusüstlasse ei ole jäänud ravimit (**joonis L**).

Kui suusüstlasse on jäänud veidi suspensiooni, korrake sammu A1.



Joonis L

Samm A3. Vahetult pärast Rozlytrek'i ettenähtud annuse manustamist andke lapsele vett juua.

Tugeva järelmaitse korral võib last imetada või anda talle piima juua.

Manustamine mao- või nina-mao sondi kaudu

Te saate suspensiooni võtta või anda nina-mao- või maosondi kaudu, mille on paigaldanud tervishoiutöötaja. Kontrollige tootja juhistest enteraalse sondi suurust ja mõõtusi. Veenduge, et sondi suurus on vähemalt 8 Fr või enam, et vältida sondi ummistumist, kui annuseosa (suspensiooni kogus) on 3 ml või suurem.

Rozlytrek'i 3 ml või suuremate annuste võtmisel või andmisel tuleb annus jaotada vähemalt 2 osaks. Pärast iga annuseosa manustamist loputage sond läbi sama koguse vee või piimaga.

Vastsündinute ja vedelikupiiranguga laste puhul võib Rozlytrek'i manustamiseks vajalik minimaalne loputusmaht olla 1 ml kuni 3 ml. Annuseosad tuleb vastavalt kohandada.

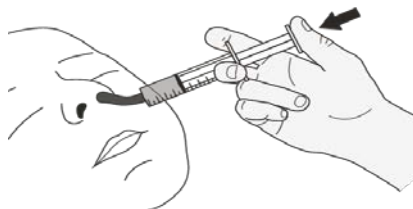
Rozlytrek'i 30 ml annuste võtmisel või andmisel tuleb annus jaotada vähemalt kolmeks 10 ml osaks. Pärast iga annuseosa manustamist loputage sond läbi sama koguse vee või piimaga. Pärast Rozlytrek'i manustamist tuleb sondi loputada vee või piimaga.

Küsimuste korral pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

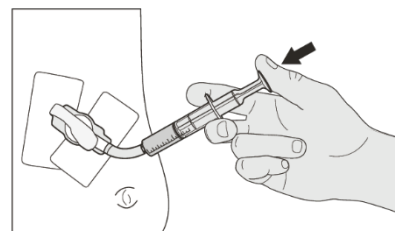
Samm B1

Ühendage süstla ots nina-mao-/maosondiga.

Rozlytrek'i täisannuse manustamiseks vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla (**joonised M1 ja M2**).



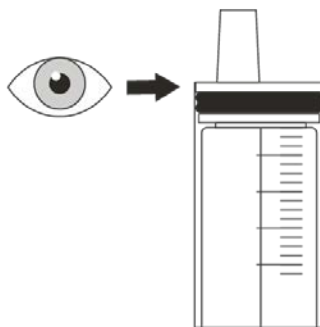
Joonis M1



Joonis M2

Samm B2

Kontrollige, ega süstlasse ei ole jäänud ravimit (**joonis N**).

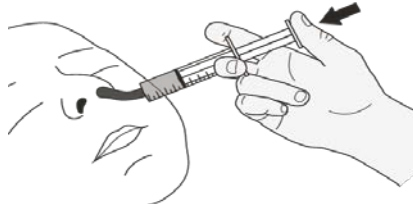


Joonis N

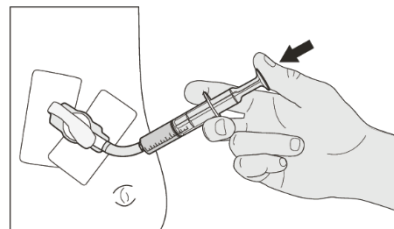
Samm B3

Vahetult pärast ettenähtud annuse manustamist loputage nina-mao-/maosond läbi vee või piimaga* (**joonised O1 ja O2**).

*Tervishoiutöötaja ütleb teile, kui palju vett või piima loputamiseks



Joonis O1



Joonis O2

<i>kasutada.</i>		
Samm C1 • Peske puhtaks käed ja kõik Rozlytrek'i manustamiseks kasutatud tarvikud. • Võtke süstla kolb süstla silindri seest välja. • Kasutage suspensiooni valmistamisel kasutatud süstla osade ja topi loputamiseks ainult puhast vett. Enne järgmist kasutamist laske kõigil tarvikutel kuivada. • Pärast kuivamist pange süstla kolb tagasi süstla silindri sisse. • Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal, sh järelejäänud (manustamata) suspensioon tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Suspensiooni jääki (mida ei ole manustatud) ei tohi visata kanalisatsiooni. • Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.		

Rozlytrek'i säilitamine

- Hoida temperatuuril kuni 30 °C originaalpakendis; hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.
- Visake ära Rozlytrek, mida on hoitud temperatuuril üle 30 °C, järgides hävitamise juhiseid, mida on kirjeldatud selle infolehe sammus C1 ja lõigus 5.
- Pärast suukaudse lahuse valmistamist hoidke seda temperatuuril kuni 30 °C ja kasutage ära 2 tunni jooksul pärast valmistamist.
- Hoidke Rozlytrek'i alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rozlytrek 50 mg õhukese polümeerikattega graanulid kotikeses entrektiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Käesolev infoleht on koostatud nii, nagu seda loeks ravimit võttev isik. Kui annate seda ravimit oma lapsele, siis palun asendage „teie“ läbivalt „teie lapsega“.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rozlytrek ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rozlytrek'i võtmist
3. Kuidas Rozlytrek'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rozlytrek'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Rozlytrek ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Rozlytrek

Rozlytrek on vähiravim, mis sisaldab toimeainet „entrektiniibi“.

Milleks Rozlytrek'i kasutatakse

Rozlytrek'i kasutatakse:

- täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 1 kuu vanusest erinevates kehaosades paiknevate soliidtuumorite (vähi) raviks, mille põhjuseks on muutus geenis, mida nimetatakse „neurotroofse türosiini retseptorkinaasiks“ (*NTRK*), või
- täiskasvanutel „mitteväikerakk-kopsuvähiks“ nimetatava kopsuvähi raviks, mille põhjuseks on muutus geenis nimetusega „*ROS1*“.

Seda ravimit kasutatakse soliidtuumori tüüpi vähi raviks juhul, kui:

- analüüs on näidanud, et teie vähirakkudes on muutus geenides nimetusega „*NTRK*“ (vt „Kuidas Rozlytrek toimib“ allpool) ning
- teie vähk on haigusest haaratud organis laiali kandunud või levinud teistesse organitesse või kui vähi eemaldamise operatsioon põhjustab suure tõenäosusega raskeid komplikatsioone ja
- te ei ole eelnevalt saanud ravimeid, mida nimetatakse „*NTRK* inhibiitoriteks“,
- teised ravivõimalused ei ole toimunud või ei ole teile sobivad.

Seda ravimit kasutatakse juhul, kui teie kopsuvähk:

- on „*ROS1*-positiivne“ – see tähendab, et teie vähirakkudes on muutus geenis nimetusega „*ROS1*“ (vt allpool lõik „Kuidas Rozlytrek toimib“), ning
- on kaugelearenenud – näiteks on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline) ja
- te ei ole eelnevalt saanud „*ROS1* inhibiitoriteks“ nimetatavaid ravimeid.

Kuidas Rozlytrek toimib

Rozlytrek blokeerib vigaste ensüümide toime. Nende vigaste ensüümide tekkepõhjuseks on muutus *NTRK* või *ROS1* geenides, mis neid valmistavad. Vigased ensüümid panevad vähirakud kasvama.

Rozlytrek võib aeglustada või peatada vähi kasvu. Samuti võib see aidata vähil kahaneda.

2. Mida on vaja teada enne Rozlytrek'i võtmist

Rozlytrek'i ei tohi võtta

- kui olete entrektiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Rozlytrek'i võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rozlytrek'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on hiljuti olnud mälukaotus, segasus, hallutsinatsioonid või vaimsed häired;
- kui teil on olnud luumurde või seisundeid, mis võivad suurendada teie luumurru riski, mida nimetatakse „osteoporoosiks“ või „osteopeeniaks“;
- kui te võtate ravimit, mis vähendab teie veres kusiha sisaldust;
- kui teil on südamepuudulikkus (teie süda ei ole võimeline pumpama piisavalt verd, et varustada organismi hapnikuga) – nähtudeks võivad olla kõha, hingeldus või jalgade või käte turse;
- kui teil on kunagi olnud probleeme südamega või südame erutusjuhtehäire, mida nimetatakse „QTc-intervalli pikenemiseks“ – seda näitab „elektrokardiogramm“ (EKG), või elektrolüütide väike sisaldus veres;
- kui teil on pärilik häire, mida nimetatakse „galaktoosi talumatuseks“, „kaasasündinud laktaasipuudulikkuseks“ või „glükoos-galaktoosi imendumishäireks“.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Rozlytrek'i võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Muud ravimid ja Rozlytrek

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik sellepärast, et Rozlytrek võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Ka mõned teised ravimid võivad mõjutada Rozlytrek'i toimet.

Eriti tähtis on arsti või apteekrit teavitada sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, mida kasutatakse:

- seeninfektsioonide raviks (seenevastased ained) – nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool;
- AIDSi/HIV-infektsiooni raviks – nagu ritonaviir või sakvinaaviir;
- depressiooni raviks – nagu paroksetiin, fluvoksamiin või taimne depressiooniravim – liht-naistepuna;
- krampihooegade või tõmbluste raviks – nagu fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal;
- tuberkuloosi raviks – nagu rifampitsiin või rifabutiin;

- soliidtuumorite või verevähi raviks – topotekaan, lapatiniib, mitoksantroon, apalutamiid või metotreksaat;
- liigesepõletiku või autoimmuunse liigesehaiguse (reumatoidartriidi) raviks – metotreksaat;
- migreeni raviks – ergotamiin;
- tugeva valu korral – fentanüül;
- psüühikahäirete (psühhooside) või Tourette'i sündroomi raviks – pimosiid;
- südame rütmihäirete raviks – kinidiin;
- verehüüvete (trombide) tekke vältimiseks – varfariin või dabigatraaneteksilat;
- maohappe tagasivoolu (kõrvetiste) raviks – tsisapriid või omeprasool;
- vere kolesteroolitaseme langetamiseks – atorvastatiin, pravastatiin või rosuvastatiin;
- immuunsüsteemi pärssimiseks või siiratud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks – siroliimus, takroliimus või tsüklosporiin;
- veresuhkru taseme langetamiseks – repagliniid või tolbutamiid;
- kõrgvererõhutõve raviks – bosentaan, felodipiin, nifedipiin või verapamiil;
- põletiku või iivelduse raviks – deksametasoon.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Rozlytrek'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rozlytrek koos toidu ja joogiga

Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi juua greibimahla ega süüa greipi või pomerantsi, sest selle tagajärjel võib suureneda ravimi sisaldus veres ohtliku tasemeni.

Naised ja rasestumisvastane kaitse

Selle ravimi võtmise ajal peate hoiduma rasestumisest, sest see võib last kahjustada. Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama väga efektiivset rasestumisvastast meetodit:

- ravi ajal ja
- vähemalt 5 nädalat pärast ravi lõppu.

Ei ole teada, kas Rozlytrek võib vähendada rasestumisvastaste ravimite (rasestumisvastaste tablettide või implanteeritavate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite) toimet. Peate kasutama teist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit, nt barjäärimeetodit (nagu kondoom).

Pidage nõu oma arstiga, millised on teie ja teie partneri jaoks sobivad rasestumisvastased meetodid.

Mehed ja rasestumisvastane kaitse

Teie naissoost partner peab hoiduma rasestumisest ajal, mil võtate seda ravimit, sest see võib last kahjustada. Kui teie partner on rasestumisvõimeline naine, peate kasutama väga efektiivset rasestumisvastast meetodit:

- ravi ajal ja
- vähemalt 3 kuud pärast ravi lõppu.

Pidage nõu oma arstiga, millised on teie ja teie partneri jaoks sobivad rasestumisvastased meetodid.

Rasedus

- Raseduse ajal ei tohi Rozlytrek'i võtta, sest see võib last kahjustada.
- Kui te jääte rasedaks ravimi võtmise ajal või 5 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Imetamine

Selle ravimi võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita. See on vajalik sellepärast, et ei ole teada, kas Rozlytrek võib erituda rinnapiima ja seeläbi last kahjustada.

Autojuhtimine, rattasõit ja masinatega töötamine

Rozlytrek võib mõjutada autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet.

Rozlytrek võib põhjustada järgmisi ilminguid:

- ähmane nägemine;
- väsimus, pearinglus või minestus;
- vaimse seisundi muutused, segasus või asjade, mida ei ole olemas, nägemine (hallutsinatsioonid).

Sellisel juhul ei tohi te juhtida autot, sõita jalgrattaga ega töötada masinatega kuni enesetunde paranemiseni. Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kas peaksite juhtima autot, sõitma jalgrattaga või töötama masinatega.

Rozlytrek sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 600 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Vt lõik 6.

3. Kuidas Rozlytrek'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Täiskasvanutele:

- Soovitav annus on 12 kotikest üks kord ööpäevas (koguanus 600 mg). Üks kotike sisaldab 50 mg.
- Kui te tunnete ennast halvasti, võib arst annust vähendada, ravi lühiajaliselt katkestada või täielikult lõpetada.

Noorukitele ja lastele alates 1 kuu vanusest:

- Lapse arst määrab sobiva annuse lapse pikkuse ja kehakaalu põhjal.
- Lapse arst vaatab üle annuse ja vajadusel muudab seda.

Rozlytrek on saadaval ka kõvakapslitena patsientide jaoks, kes on võimelised kapsleid tervelt neelama. Kapslitest saab valmistada ka suukaudse suspensiooni patsientide jaoks, kes ei ole võimelised pehmet toitu neelama või kes peavad kasutama toitmissondi.

Kuidas ravimit võtta

Võtke Rozlytrek õhukese polümeerikattega graanulid sisse suu kaudu – pehmele toidule puistatuna.

- **Ärge** jagage õhukese polümeerikattega graanulite kotikese sisu osadeks, et valmistada väiksem annus.
- Õhukese polümeerikattega graanulid tuleb puistata ühele või enamale lusikatäiele pehmele toidule (nt õunapüree, jogurt või puding) ja võtta sisse 20 minuti jooksul pärast segamist.
- Mõru maitse vältimiseks **ärge** purustage ega närige õhukese polümeerikattega graanuleid.

- Pärast ravimi võtmist jooge vett.
- Õhukese polümeerikattega graanuleid ei tohi manustada toitmissondi kaudu – need võivad sondi ummistada.

Lugege läbi käesoleva infolehe lõpus olev kasutusjuhend

Lugege läbi ja järgige hoolikalt käesoleva infolehe lõpus toodud **kasutusjuhendit** Rozlytrek'i võtmise või andmise kohta. Seal on üksikasjalikult näidatud, kuidas annus õhukese polümeerikattega graanuleid ja pehmet toitu kasutades ette valmistada.

Kui te oksendate pärast Rozlytrek'i võtmist

Kui vahetult pärast annuse manustamist oksendab või sülitab patsient selle osaliselt või täielikult välja, pidage järgmiste sammude osas nõu patsiendi arsti või apteekriga.

Kui te võtate Rozlytrek'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Rozlytrek'i rohkem, kui ette nähtud, pidage otsekohe nõu arstiga või pöörduge haiglasse. Võtke kaasa ravimi pakend ja käesolev infoleht.

Kui te unustate Rozlytrek'i võtta

- Kui järgmise annuseni on aega üle 12 tunni, võtke unustatud annus sisse niipea kui meelde tuleb.
- Kui järgmise annuseni on aega vähem kui 12 tundi, jätke unustatud annus võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rozlytrek'i võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata. Tähtis on võtta seda ravimit iga päev senikaua, kui arst soovitab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad ilmned järgmised kõrvaltoimed.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Arst võib annust vähendada, ravi lühiajaliselt katkestada või täielikult lõpetada:

- kui teil esineb kõha, hingeldus või jalgade ja käte turse (vedelikupeetus) – need võivad olla südameprobleemide nähud (südame paispuudulikkus).
- kui teil esinevad segasus, meeleolu muutused, mälu probleemid või asjade, mida ei ole olemas, nägemine (hallutsinatsioonid).
- kui teil esineb pearinglus või peapööritus või te tunnete ebakorrapäraselt või kiiret südametegevust – see võib olla südame rütmihäire ilming.
- kui teil esinevad liigesevalu, luuvalu, deformatsioonid või liikumisvõime muutused, sest need võivad olla luumurru nähud.
- kui teil esinevad neeruprobleemid või artriit – teie veres võib olla kõrge kusi happesisaldus.

Kui te märkate mõnda eespool loetletud kõrvaltoimetest, teatage sellest kohe oma arstile.

Muud kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st:

- väsimus;
- maitsetundlikkuse muutused;
- pearinglus või peapööritus;
- ähmane nägemine;
- turse;
- kõhulahtisus või kõhukinnisus;
- iiveldus või oksendamine;
- neelamisraskus;
- puutetundlikkuse häired, mis väljenduvad sügeluse, surisemise või põletustundena;
- lööve;
- hingeldus;
- köha või palavik;
- peavalu;
- kehakaalu tõus;
- oksendamine;
- lihasevalu või lihaste nõrkus;
- valu, sealhulgas seljavalu, kaelavalu, lihaste ja luustiku valu, valu jäsemetes;
- kõhuvalu;
- liigesevalu;
- ebatavaline ebameeldiv tunne kätes või jalgades;
- lihaste koordinatsioonihäired, ebakindel kõnnak;
- normaalse unerütmi häire;
- kopsupõletik;
- kuseteede infektsioon;
- põie täieliku tühjendamise võimetus;
- söögiisu kadumine;
- madal vererõhk;
- teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine;
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia);
- teatud maksaensüümide (ASAT/ALAT) aktiivsuse suurenemine veres;
- kreatiniini (aine, mis eritub tavaliselt neerude kaudu uriiniga) sisalduse suurenemine veres.

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st:

- meeleoluhäired;
- vedelikupuudus;
- vedeliku kogunemine ümber kopsude;
- minestamine;
- naha suurem tundlikkus päikesevalguse suhtes.

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st:

- teatud keemiliste ainete sisalduse muutused veres, mida põhjustab kasvajarakkude kiire lagunemine – see võib viia organkahjustuste, sh neeru-, südame- ja maksakahjustuse tekkeni;
- südamelihase põletik.

Kui te märkate mõnda ülal loetletud kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rozlytrek'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida õhukese polümeerikattega graanulid originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Pärast pehmele toidule lisamist kasutada ära 20 minuti jooksul.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rozlytrek sisaldab

Toimeaine on entrektiniib. Üks kotike sisaldab 50 mg entrektiniibi.

Teised koostisosad on:

- *Graanuli tuum*: mikrokristalliline tselluloos (E460), viinhape (E334), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), naatriumkroskarmelloos (E468), naatriumstearüülfumaraat, mannitool (E421), magneesiumstearaat (E470b).
- *Õhuke polümeerikate*: titaandioksiid (E171), talk, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), polüetüleenglükool 3350, polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud).

Kuidas Rozlytrek välja näeb ja pakendi sisu

Rozlytrek 50 mg õhukese polümeerikattega graanulid on pruunikasoranžid või hallikasoranžid graanulid kotikeses. Iga karp sisaldab 42 kotikest.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Infoleht on viimati uuendatud

Ravimil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Kasutusjuhend

Rozlytrek (entrektiniib)

Õhukese polümeerikattega graanulid suukaudseks manustamiseks

Käesolev kasutusjuhend sisaldab teavet Rozlytrek õhukese polümeerikattega graanulite ettevalmistamise, võtmise ja andmise kohta.

Enne alustamist

- **Lugege see kasutusjuhend läbi** enne Rozlytrek õhukese polümeerikattega graanulite võtmist või andmist.
- Enne ravi alustamist paluge tervishoiutöötajal näidata, kuidas Rozlytrek'i kasutada.
- Kui teil on lisaküsimusi Rozlytrek'i kasutamise kohta, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

Tähtis teave, mida on vaja teada enne Rozlytrek'i ettevalmistamist ja võtmist või andmist

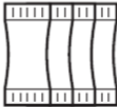
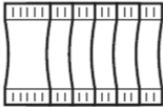
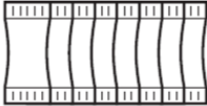
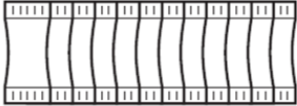
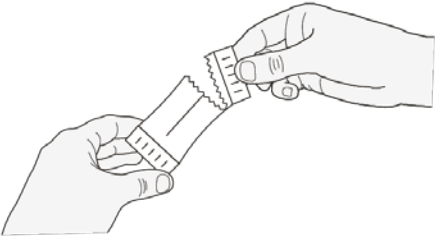
- Tervishoiutöötaja näitab teile, kuidas Rozlytrek õhukese polümeerikattega graanulite ööpäevast annust õigesti ette valmistada ja võtta või anda. Võtke või andke Rozlytrek õhukese polümeerikattega graanuleid alati täpselt nii, nagu tervishoiutöötaja on teile selgitanud.
- **Ärge** võtke ega andke Rozlytrek'i kellelegi teisele enne, kui teile on näidatud, kuidas ravimit õigesti ette valmistada ja võtta või anda.
- Enne ja pärast Rozlytrek'i kasutamist peske käed.
- Enne kasutamist kontrollige kõlblikkusaega ja ravimit kahjustuste suhtes. **Ärge** kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud või ravim on kahjustatud.
- Kui vahetult pärast annuse manustamist oksendab või sülitab patsient selle osaliselt või täielikult välja, pidage järgmiste sammude osas nõu patsiendi arsti või apteekriga.
- Manustage ravim 20 minuti jooksul pärast valmistamist.

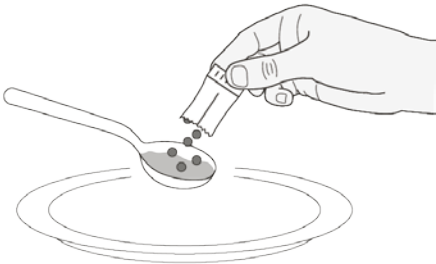
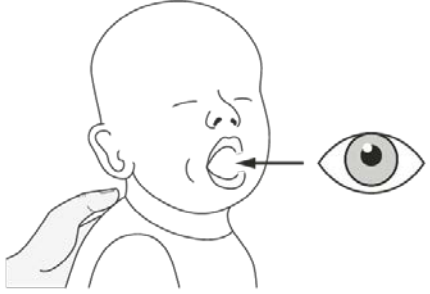
Rozlytrek'i õhukese polümeerikattega graanulite annustamine

Tervishoiutöötaja otsustab, milline on Rozlytrek'i õige annus teile või teie lapsele.

- Iga kotike sisaldab 50 mg Rozlytrek'i.
- **Ärge** jagage õhukese polümeerikattega graanulite kotikese sisu osadeks, et valmistada väiksem annus.
- Võtke Rozlytrek õhukese polümeerikattega graanulid sisse suu kaudu – pehmele toidule puistatuna. Õhukese polümeerikattega graanulid tuleb puistata ühele või enamale lusikatäiele pehmele toidule (nt õunapüree, jogurt või puding) ja võtta sisse 20 minuti jooksul pärast valmistamist.
- Mõru maitse vältimiseks **ärge** purustage ega närige õhukese polümeerikattega graanuleid.
- Pärast ravimi võtmist jooge vett.
- Õhukese polümeerikattega graanuleid **ei tohi** manustada toitmissondi kaudu, sest need võivad sondi ummistada.

Rozlytrek'i manustamiseks ettevalmistamine

Samm 1. Peske käed.	
Samm 2. Annuse manustamiseks on vaja: • teile ettenähtud annuse jaoks vajalik arv kotikesi; • paberkäterätt või puhas taldrik; • puhas lusikas; • pehme toit (näiteks õunapüree, jogurt või puding).	
Samm 3. Loendage kotikeste (igas 50 mg) arv, mida vajate ettenähtud annuse manustamiseks (joonis A).	100 mg annus 2 kotikest  200 mg annus 4 kotikest  300 mg annus 6 kotikest  400 mg annus 8 kotikest  600 mg annus 12 kotikest  Joonis A
Samm 4. Koputage vastu kotikest, et õhukese polümeerikattega graanulid liiguksid kotikese ühte otsa. Hoidke kinni sellest kotikese poolest, kuhu on kogunenud õhukese polümeerikattega graanulid, ja avage kotike rebides või kääridega lõigates (joonis B). Märkus: olge ettevaatlik, et te ei lõikaks kääridega õhukese polümeerikattega graanuleid.	 Joonis B

Samm 5. Võtke lusikatäis pehmet toitu ja hoidke seda paberkäteräti või puhta taldriku kohal. Puistake ettenähtud arvu kotikeste sisu lusikatäiele pehmele toidule (joonis C). Koputage vastu kotikesi veendumaks, et kõik õhukese polümeerikattega graanulid on toidule puistatud. Märkus: ettenähtud annuse manustamiseks võib olla vaja kasutada rohkem kui 1 lusikatäis pehmet toitu.	 Joonis C
Samm 6. Võtke või andke kohe lusikatäis toitu koos sellele puistatud õhukese polümeerikattega graanulitega (joonis D). Kui te ei saa seda kohe võtta või anda, võtke või andke lusikatäis pehmet toitu 20 minuti jooksul pärast õhukese polümeerikattega graanulite puistamist toidule. Märkus: mõru maitse vältimiseks ärge graanuleid purustage ega närige. Kui jätate õhukese polümeerikattega graanulid pehmele toidule liiga kauaks, võib nende kate lahustuda ja põhjustada mõru maitset. Kui pehmet toitu koos sellele puistatud õhukese polümeerikattega graanulitega ei võeta 20 minuti jooksul, visake see minema ja valmistage ette uus annus (alustage sammust 2).	 Joonis D
Samm 7. Pärast Rozlytrek'i manustamist andke patsiendile vett juua, et tagada kõigi õhukese polümeerikattega graanulite allaneelamine (joonis E). Pärast Rozlytrek'i manustamist võib patsiendile maitse parandamiseks anda midagi meelepärast süüa või juua.	 Joonis E
Samm 8. Kontrollige patsiendi suud veendumaks, et kõik õhukese polümeerikattega graanulid on alla neelatud (joonis F). Kui kõik õhukese polümeerikattega graanulid ei ole alla neelatud, andke vett juua.	 Joonis F

Samm 9. Peske puhtaks käed ja Rozlytrek'i manustamiseks kasutatud esemed. Visake ära ühekordselt kasutatavad tarvikud vastavalt kohalikele nõuetele.	
---	--

Rozlytrek'i säilitamine

- Hoida temperatuuril kuni 30 °C; hoida õhukese polümeerikattega graanulid originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Visake ära Rozlytrek, mis on kokku puutunud temperatuuridega üle 30 °C, vt selle infolehe lõik 5.
- Hoidke Rozlytrek'i alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet entrektiniibi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Silmas pidades kliinilis(t)est uuringu(te)st, kirjandusest ja spontaansetest teatistest (sh üheksa juhtu, mille puhul esines lähedane ajaline seos ja kõrvaltoime kadumine ravimi ärajätmisel) saadud olemasolevaid andmeid müokardiidi kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos entrektiniibi ja müokardiidi vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et entrektiniibi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Entrektiniibi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et entrektiniibi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutunud, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.