

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rozlytrek 100 mg kovat kapselit
Rozlytrek 200 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rozlytrek 100 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg entrektinibiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 65 mg laktoosia.

Rozlytrek 200 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg entrektinibiä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 130 mg laktoosia ja 0,6 mg atsoväriaine paraoranssia (E 110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Rozlytrek 100 mg kovat kapselit

Koon 2 (pituus 18 mm) kova kapseli, jossa on keltainen läpinäkymätön runko-osa ja kansiosa, ja runko-osaan on painettu sinisellä ENT 100.

Rozlytrek 200 mg kovat kapselit

Koon 0 (pituus 21,7 mm) kova kapseli, jossa on oranssi läpinäkymätön runko-osa ja kansiosa, ja runko-osaan on painettu sinisellä ENT 200.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rozlytrek on tarkoitettu monoterapiana aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden pediatrien potilaiden sellaisten kiinteiden kasvainten hoitoon, jotka ilmentävät neurotrofisen tyrosiinikinaasireseptorin (*NTRK*) geenifuusiota

- kun tauti on paikallisesti edennyt, metastasoitunut tai kun kasvaimen kirurgiseen poistoon liittyy korkea kuolleisuus ja
- kun potilas ei ole aiemmin saanut *NTRK*:n estäjää
- kun potilaalla ei ole tyydyttäviä hoitovaihtoehtoja (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Rozlytrek on tarkoitettu monoterapiana edennyttä *ROS1*-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon, kun potilas ei ole aiemmin saanut *ROS1*:n estäjiä.

4.2 Annostus ja antotapa

Rozlytrek-hoidon saa aloittaa syöpälääkehoitoihin perehtynyt lääkäri.

Potilaiden seulonta

NTRK-geenifuusioposiitiviset kiinteät kasvaimet

Niiden potilaiden seulontaan, joilla on *NTRK*-geenifuusioposiitivisia kiinteitä kasvaimia, tarvitaan validoitu määrittymenelmä. *NTRK*-geenifuusioposiitivisuus on varmistettava ennen Rozlytrek-hoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

ROS1-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden seulontaan tarvitaan validoitu määrittymenelmä. *ROS1*-positiivisuus on varmistettava ennen Rozlytrek-hoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

Annostus

Aikuiset

Aikuisille suositeltu annos on 600 mg entrektinibiä kerran päivässä.

Pediatriset potilaat

Suosittu annos vähintään 12-vuotiaille pediatrisille potilaille on kehon pinta-alan mukainen 300 mg/m² entrektinibiä kerran päivässä (ks. taulukko 1).

Taulukko 1. Pediatrisille potilaille suositeltu annostus

Kehon pinta-ala	Kerran päivässä otettava annos
1,11–1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

Hoidon kesto

Potilaille suositellaan antamaan Rozlytrek-hoitoa, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu sietämätöntä toksisuutta.

Annoksen viivästyminen tai ottamatta jääminen

Jos suunniteltu Rozlytrek-annos jää ottamatta, potilas voi ottaa korvaavan annoksen, paitsi jos seuraava annos on tarkoitus ottaa 12 tunnin kuluessa. Jos potilas oksentaa heti Rozlytrek-annoksen ottamisen jälkeen, potilas voi ottaa uuden annoksen.

Annosmuutokset

Haittavaikutusten hoitamiseksi saattaa olla tarpeen keskeyttää Rozlytrek-hoito tilapäisesti, pienentää annosta tai lopettaa hoito, jos potilaalla on jokin tietty haittavaikutus (ks. taulukko 4), tai sen mukaan, miten lääkkeen määrännyt lääkäri arvioi potilaan turvallisuuden tai sietokyvyn.

Aikuiset

Aikuisten Rozlytrek-annosta voidaan pienentää siedettävyyden perusteella enintään 2 kertaa (ks. taulukko 2). Jos potilas ei siedä 200 mg:n annosta kerran päivässä, Rozlytrek-hoito pitää lopettaa pysyvästi.

Taulukko 2. Aikuispotilaiden annoksen pienentäminen

Annoksen pienentäminen	Annostus
Suositteltu annos	600 mg kerran päivässä
Annoksen ensimmäinen pienennyskerta	400 mg kerran päivässä
Annoksen toinen pienennyskerta	200 mg kerran päivässä

Pediatriiset potilaat

Vähintään 12-vuotiaiden pediatristen potilaiden Rozlytrek-annosta voidaan pienentää sietokyvyn perusteella enintään 2 kertaa (ks. taulukko 3).

Joidenkin potilaiden hoito on annettava jaksottaisena, jotta saadaan pediatriisille potilaille suositeltu pienennetty kokonaisviikkoannos. Jos potilas ei siedä pienintä pienennettyä annosta, Rozlytrek-hoito pitää lopettaa pysyvästi.

Taulukko 3. Pediatristen potilaiden annoksen pienentäminen

Toimenpide		Kehon pinta-ala 1,11–1,50 m ² (kerran päivässä)	Kehon pinta-ala ≥ 1,51 m ² (kerran päivässä)
Suositteltu annos		400 mg	600 mg
Ensimmäinen annoksen pienennys		300 mg	400 mg
Toinen annoksen pienennys		200 mg 5 päivänä joka viikko*	200 mg

*5 päivänä joka viikko: maanantaina, keskiviikkona, perjantaina, lauantaina ja sunnuntaina

Taulukossa 4 esitetään suositukset aikuisten ja pediatristen potilaiden Rozlytrek-hoidon annosmuutoksiin tiettyjen haittavaikutusten yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Taulukko 4. Aikuisten ja pediatristen potilaiden suositellut Rozlytrek-annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	ANNOSMUUTOS
Sydämen vajaatoiminta	Oireinen keskiraskaissa tai kohtalaisissa toimissa tai rasituksessa, mukaan lukien toimenpiteitä vaativat haitat (2. tai 3. aste)	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Rozlytrek-hoito, kunnes vaikeusaste korjautuu enintään 1. asteeseen• Jatka hoitoa pienemmällä annoksella
	Vaikea-asteisia oireita levossa, minimaalisissa toimissa tai rasituksessa tai jos toimenpiteet ovat aiheellisia (4. aste)	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Rozlytrek-hoito, kunnes vaikeusaste korjautuu enintään 1. asteeseen• Jatka hoitoa pienemmällä annoksella tai keskeytä hoito sen mukaan, mikä on kliinisesti asianmukaista

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	ANNOSMUUTOS
Kognitiiviset häiriöt	Sietämätön, kohtalaisia arkiaskareita häiritsevät muutokset (sietämätön 2. aste)	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Rozlytrek-hoito, kunnes vaikeusaste korjautuu enintään 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen • Jatka hoitoa samalla tai pienemmällä annoksella kliinisen tarpeen mukaan
	Vaikea-asteiset muutokset rajoittavat arkiaskareita (3. aste)	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Rozlytrek-hoito, kunnes vaikeusaste korjautuu enintään 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen • Jatka hoitoa pienemmällä annoksella
	Tapahtuma edellyttää kiireellisiä toimenpiteitä (4. aste)	<ul style="list-style-type: none"> • Jos tapahtumat pitkittyvät tai ovat vaikea-asteisia tai sietämättömiä, lopeta Rozlytrek-hoito, jos se on kliinisesti asianmukaista
Hyperurikemia	Oireinen tai 4. aste	<ul style="list-style-type: none"> • Aloita uraattipitoisuutta pienentävä hoito • Keskeytä Rozlytrek-hoito, kunnes oireet tai löydökset vähenevät • Jatka Rozlytrek-hoitoa samalla tai pienemmällä annoksella
Pidentynyt QT-aika	QTc 481–500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Rozlytrek-hoito, kunnes haittavaikutus korjautuu lähtötilanteeseen • Jatka hoitoa samalla annoksella
	QTc-aika yli 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Rozlytrek-hoito, kunnes QTc-aika korjautuu lähtötilanteeseen • Jatka hoitoa samalla annoksella, jos QT-ajan pitenemisen syy tunnistetaan ja korjataan • Jatka hoitoa pienemmällä annoksella, jos muita QT-aikaa pidentäviä syitä <u>ei</u> tunnisteta
	Kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes); monimuotoinen kammiotakykardia; vakavien rytmihäiriöiden oireet tai löydökset	<ul style="list-style-type: none"> • Lopeta Rozlytrek-hoito pysyvästi

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	ANNOSMUUTOS
Kohonnut transaminaasipitoisuus	3. aste	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Rozlytrek-hoito, kunnes pitoisuus korjautuu enintään 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen • Jatka hoitoa samalla annoksella, jos pitoisuus korjautuu 4 viikon kuluessa • Lopeta hoito pysyvästi, jos haittavaikutus ei häviä 4 viikon kuluessa • Jatka hoitoa pienemmällä annoksella, jos 3. asteen tapahtumat toistuvat, mutta korjautuvat 4 viikon kuluessa
	4. aste	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Rozlytrek-hoito, kunnes pitoisuus korjautuu enintään 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen • Jatka hoitoa pienemmällä annoksella, jos pitoisuus korjautuu 4 viikon kuluessa • Lopeta hoito pysyvästi, jos haittavaikutus ei häviä 4 viikon kuluessa • Lopeta hoito pysyvästi, jos 4. asteen tapahtumat toistuvat
	ALAT tai ASAT yli 3 kertaa suurempi kuin viitealueen yläraja ja samanaikaisesti kokonaisbilirubiinipitoisuus yli 2 kertaa suurempi kuin viitealueen yläraja (ei kolestaasia eikä hemolyysia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lopeta Rozlytrek-hoito pysyvästi
Anemia tai neutropenia	3. tai 4. aste	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Rozlytrek-hoito, kunnes vaikeusaste korjautuu enintään 2. asteeseen tai lähtötilanteeseen • Jatka hoitoa samalla tai pienemmällä annoksella kliinisen tarpeen mukaan

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	ANNOSMUUTOS
Muut kliinisesti oleelliset haittavaikutukset	3. tai 4. aste	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Rozlytrek-hoito, kunnes haittavaikutus häviää tai lievenee siten, että se paranee tai korjautuu 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen • Jatka hoitoa samalla tai pienemmällä annoksella, jos haittavaikutus häviää 4 viikon kuluessa • Harkitse hoidon lopettamista pysyvästi, jos haittavaikutus ei häviä 4 viikon kuluessa • Lopeta hoito pysyvästi, jos 4. asteen tapahtumat toistuvat
*Vaikeusaste määritelty haittavaikutusten NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) -kriteerien version 4.0 mukaisesti		

Voimakkaat tai kohtalaiset CYP3A:n estäjät

Voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä pitää aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla välttää (ks. kohta 4.4).

Jos voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää aikuisilla, yhteiskäyttö pitää rajoittaa 14 päivään, ja Rozlytrek-annosta pitää pienentää seuraavasti:

- voimakkaiden CYP3A:n estäjien käytössä 100 mg:aan kerran päivässä (ks. kohta 4.5)
- kohtalaisten CYP3A:n estäjien käytössä 200 mg:aan kerran päivässä.

Voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien samanaikaisen käytön lopettamisen jälkeen Rozlytrek-hoitoa voidaan jatkaa sillä annoksella, joka oli käytössä ennen voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien käytön aloittamista. Jos CYP3A4:n estäjän puoliintumisaika on pitkä, puhdistusjakso (washout) voi olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Iältään \geq 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää (Child-Pugh A), keskivaikeaa (Child-Pugh B) tai vaikeaa (Child-Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei suositella muuttamaan (ks. kohta 5.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden maksan toimintaa sekä heille ilmaantuvia haittavaikutuksia pitää seurata tarkoin (ks. taulukko 4).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Entrekinibiä ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Entrekinibin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Rozlytrek otetaan suun kautta. Kovat kapselit pitää niellä kokonaisina eikä niitä saa avata tai liuottaa, sillä kapselin sisältö maistuu hyvin kitkerältä. Rozlytrek-kapselit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä

tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2), mutta niitä ei pidä ottaa greippihedelmien tai greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teho erilaisiin kasvaintyyppeihin

Rozlytrek-valmisteen hyöty on varmistettu yhden hoitohaaran tutkimuksissa, joissa oli suhteellisen pieni otos sellaisia potilaita, joiden kasvaimet ilmensivät *NTRK*-geenifuusioita. Rozlytrek-valmisteella on kokonaisvasteluvun ja vasteen keston perusteella osoitettu suotuisia vaikutuksia pieneen kasvaintyyppimäärään. Teho voi poiketa kvantitatiivisesti kasvaintyyppin mukaan sekä samanaikaisen genomivaihtelun mukaan (ks. kohta 5.1). Tämän vuoksi Rozlytrek-valmistetta tulee käyttää vain, jos tyydyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole (eli jos hoidon kliinistä hyötyä ei ole varmistettu tai jos tällaiset hoitovaihtoehdot on käytetty).

Kognitiiviset häiriöt

Rozlytrek-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin kognitiivisia häiriöitä, kuten sekavuutta, mielentilan muutoksia, muistin heikkenemistä ja aistiharhoja (ks. kohta 4.8). Tällaisia tapahtumia ilmaantuu yli 65-vuotiaille potilaille yleisemmin kuin tätä nuoremmille potilaille. Potilaita pitää seurata kognitiivisten muutosten oireiden havaitsemiseksi.

Rozlytrek-hoitoa pitää muuttaa kognitiivisten häiriöiden vaikeusasteen perusteella kohdassa 4.2 taulukossa 4 kuvatulla tavalla.

Potilaille on kerrottava Rozlytrek-hoitoon liittyvästä kognitiivisten muutosten mahdollisuudesta. Potilaita pitää neuvoa kognitiivisten häiriöiden ilmaantuessa, etteivät he saa kuljettaa moottoriajoneuvoa eivätkä käytä koneita ennen kuin oireet häviävät (ks. kohta 4.7).

Luunmurtumat

Rozlytrek-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneista pediatriasta potilaista 25,0 %:lla (19/76) on raportoitu luunmurtumia (ks. kohta 4.8). Luunmurtumia ilmeni lähinnä alle 12-vuotiailla pediatriassa potilailla, ja ne olivat alaraajojen (pääasiassa reisiluun, sääriluun, jalkaterän ja pohjeluun) murtumia. Osa aikuisten ja pediatrien potilaiden luunmurtumista syntyi kaatumisen tai kyseisen alueen muun trauman yhteydessä. Kolmellatoista pediatrialla potilaalla oli useampi kuin yksi luunmurtuma, ja kolme pediatria potilasta keskeytti Rozlytrek-hoidon luunmurtuman vuoksi. Valtaosa pediatrien potilaiden luunmurtumista parantui. Viisi pediatria potilasta lopetti hoidon luunmurtumien vuoksi.

Jos potilaalla on luunmurtumien oireita tai löydöksiä (esim. kipua, kävelyn poikkeavuutta, muutoksia liikkumisessa, epämuodostuma), potilas on tutkittava viipymättä.

Hyperurikemia

Entrekinibihoitoa saaneilla potilailla on havaittu hyperurikemiaa. Seerumin virtsahappopitoisuus pitää määrittää ennen Rozlytrek-hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Potilaita pitää seurata hyperurikemian oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Hoito uraattipitoisuutta pienentävillä lääkevalmisteilla pitää aloittaa, jos se on kliinisesti aiheellista, ja Rozlytrek-hoito pitää keskeyttää hyperurikemian oireiden ja löydösten ilmaantuessa. Rozlytrek-annosta pitää muuttaa vaikeusasteen mukaan, kuten kohdassa 4.2 taulukossa 4 esitetään.

Sydämen vajaatoiminta

Rozlytrek-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa alle 5 %:lla potilaista on raportoitu sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Sydämen vajaatoimintaa havaittiin riippumatta siitä, oliko potilaalla anamneesissa sydänsairaus, ja se korjaantui 70 %:lla potilaista aloittamalla asianmukainen kliininen hoito ja/tai pienentämällä Rozlytrek-annosta tai keskeyttämällä Rozlytrek-hoito.

Jos potilaalla on sydämen vajaatoiminnan oireita tai tunnettuja riskitekijöitä, potilaan vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) pitää tutkia ennen Rozlytrek-hoidon aloittamista. Rozlytrek-hoitoa saavia potilaita pitää seurata tarkoin, ja potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminnan kliinisiä oireita ja löydöksiä, mm. hengenahdistusta tai turvotusta, pitää tutkia ja hoitaa kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla.

Rozlytrek-hoitoa pitää muuttaa sydämen vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaisesti, kuten kohdassa 4.2 taulukossa 4 on kuvattu.

Pidentynyt QTc-aika

Rozlytrek-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla on havaittu QTc-ajan pidentymistä (ks. kohta 4.8).

Rozlytrek-valmisteen käyttöä pitää välttää, jos potilaan QTc-aika on lähtötilanteessa pidempi kuin 450 ms, jos potilaalla on synnynnäisesti pitkä QTc-oireyhtymä tai jos potilas käyttää QTc-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkevalmisteita.

Rozlytrek-hoitoa pitää välttää, jos mahdollista, jos potilaalla on elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai merkittävä sydänsairaus, mukaan lukien äskettäinen sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epästabiili angina pectoris tai bradyarytmioita. Jos mitä tahansa mainituista sairauksista sairastavalla potilaalla Rozlytrek-hoidon mahdolliset hyödyt ovat hoitavan lääkärin arvion mukaan mahdollisia riskejä suuremmat, hoito edellyttää lisäseurantaa, ja erikoislääkärin konsultointia pitää harkita.

Sydänsähkökäyrän rekisteröintiä ja elektrolyyttien määrittystä suositellaan lähtötilanteessa ja 1 kuukauden Rozlytrek-hoidon jälkeen. Sydänsähkökäyrää ja elektrolyyttejä suositellaan myös seuraamaan säännöllisesti koko Rozlytrek-hoidon ajan kliinisen tarpeen mukaan.

Rozlytrek-hoitoa pitää muuttaa QTc-ajan pidentymisen vaikeusasteen mukaan kohdassa 4.2 taulukossa 4 kuvatulla tavalla.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskaana olevalle naiselle annettu Rozlytrek saattaa vahingoittaa sikiötä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vielä 5 viikon ajan viimeisen Rozlytrek-annoksen jälkeen. Miespotilaan, jonka naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä Rozlytrek-hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Rozlytrek-kapseleiden ja voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö suurentaa entrektiinibiipitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5), mikä saattaa lisätä haittavaikutusten esiintyvyyttä tai vaikeusastetta. Rozlytrek-kapseleiden ja voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä pitää aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa välttää. Jos samanaikaista käyttöä ei aikuisten potilaiden hoidossa voida välttää, Rozlytrek-annosta pitää pienentää (ks. kohta 4.2).

Rozlytrek-hoidon aikana pitää välttää greippihedelmien ja greippihedelmätuotteiden nauttimista.

Rozlytrek-kapseleiden ja voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n tai P-gp:n induktorien samanaikainen käyttö pienentää entrektrinibipitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5), mikä saattaa heikentää Rozlytrek-hoidon tehoa, joten sitä pitää välttää.

Laktoosi-intoleranssi

Rozlytrek sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Paraoranssi (E110)

Rozlytrek 200 mg kovat kapselit sisältävät paraoranssia (E110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Entrektrinibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Entrektrinibin vaikutus CYP:n substraatteihin

Entrektrinibi on heikko CYP3A4:n estäjä. Entrektrinibin 600 mg:n päiväannoksen ja suun kautta otettavan midatsolaamin (herkkä CYP3A:n substraatti) ottaminen samanaikaisesti suurensi potilailla midatsolaamin AUC-arvoa 50 %, mutta pienensi midatsolaamin C_{max} -arvoa 21 %. Entrektrinibin ja herkkien CYP3A4:n substraattien, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. sisapridi, siklosporiini, ergotamiini, fentanyl, pimotsidi, kinidiini, takrolimuusi, alfentaniili ja sirolimuusi), samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen lisääntyneen haittavaikutusriskin vuoksi.

Entrektrinibin vaikutus P-gp:n substraatteihin

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että entrektrinibi saattaa estää P-glykoproteiinia (P-gp).

Entrektrinibin 600 mg:n kerta-annoksen ja digoksiinin (herkkä P-gp:n substraatti) samanaikainen ottaminen suurensi digoksiinin C_{max} -arvoa 28 % ja AUC-arvoa 18 %. Digoksiinin munuaispuhdistuma oli samankaltainen, kun digoksiinia annettiin yksinään ja kun digoksiinia annettiin yhdessä entrektrinibin kanssa, mikä osoittaa, että entrektrinibin vaikutus digoksiinin munuaispuhdistumaan on erittäin vähäinen.

Entrektrinibin vaikutusta digoksiinin imeytymiseen ei katsota kliinisesti oleelliseksi, mutta ei tiedetä, vaikuttaako entrektrinibi voimakkaammin herkempiin suun kautta otettaviin P-gp:n substraatteihin (kuten dabigatraanieteksilattiin).

Entrektrinibin vaikutus BCRP:n substraatteihin

In vitro -tutkimuksissa havaittiin BCRP:n estymistä.

Tällaisen estymisen kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta kun entrektrinibiä ja suun kautta otettavia herkkiä BCRP:n substraatteja (esim. metotreksaatti, mitoksantroni, topotekaani, lapatinibi) käytetään samanaikaisesti, hoidossa on oltava varovainen lisääntyneen imeytymisen riskin vuoksi.

Entrektrinibin vaikutus muihin kuljettajaproteiinien substraatteihin

In vitro -tiedot osoittavat, että entrektrinibi saattaa estää heikosti orgaanisten anionien kuljettajaproteiinia (OATP)1B1. Tällaisen estymisen kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta kun entrektrinibiä ja suun kautta otettavia herkkiä OATP1B1:n substraatteja (esim. atorvastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, repaglinidi, bosentaani) käytetään samanaikaisesti, hoidossa on oltava varovainen lisääntyneen imeytymisen riskin vuoksi.

Entrektrinibin vaikutus PXR:n säätelemien entsyymien substraatteihin

In vitro -tutkimukset osoittavat, että entrektrinibi saattaa indusoida pregnaani X -reseptorin (PXR) säätelemiä entsyymejä (esim. CYP2C-ryhmää ja UGT:ta). Entrektrinibin samanaikainen käyttö

CYP2C8:n, CYP2C9:n tai CYP2C19:n substraattien (esim. repaglinidi, varfariini, tolbutamidi tai omepratsoli) kanssa saattaa vähentää niiden altistusta.

Ehkäisytabletit

Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö entrektinibi systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia kehoitetaan siksi käyttämään lisäksi jotakin estemenetelmää (ks. kohta 4.6).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset entrektinibiin

In vitro -tietojen perusteella CYP3A4 on entrektinibin metaboliaa ja sen pääasiallisen aktiivisen metaboliitin M5:n muodostumista välittävä pääasiallinen entsyymi.

CYP3A:n tai P-gp:n induktorien vaikutus entrektinibiin

Voimakkaan CYP3A:n induktorin rifampisiin ottaminen useina annoksina suun kautta yhdessä entrektinibikerta-annoksen kanssa pienensi entrektinibin AUC_{inf}-arvoa 77 % ja C_{max}-arvoa 56 %.

Entrektinibin ja CYP3A:n/P-gp:n induktorien (mm. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifabutiini, rifampisiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], apalutamidi, ritonaviiri, näihin kuitenkin rajoittumatta) samanaikaista käyttöä pitää välttää.

CYP3A:n tai P-gp:n estäjien vaikutus entrektinibiin

Suun kautta otettavan entrektinibikerta-annoksen ja voimakkaan CYP3A4:n estäjän itrakonatsolin ottaminen samanaikaisesti suurensi AUC_{inf}-arvoa 600 % ja C_{max}-arvoa 173 %.

Voimakkaiden ja kohtalaisten CYP3A:n estäjien (mm. ritonaviiri, sakinaviiri, ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, greippihedelmä tai pomeranssi, näihin kuitenkin rajoittumatta) samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, entrektinibiannosta on muutettava (ks. kohta 4.2).

P-gp:tä estävät lääkevalmisteet eivät oletettavasti vaikuta merkittävästi entrektinibin farmakokinetiikkaan, mutta varovaisuutta suositellaan, kun voimakkaita tai kohtalaisia P-gp:n estäjiä (esim. verapamiili, nifedipiini, felodipiini, fluvoksamiini, paroksetiini) käytetään samanaikaisesti entrektinibin kanssa, sillä siihen liittyy lisääntyneen entrektinibialtistuksen riski (ks. kohta 5.2).

Mahalaukun pH-arvoa suurentavien lääkevalmisteiden vaikutus entrektinibiin

Protonipumpun estäjä lansopratsolin ja 600 mg:n entrektinibikerta-annoksen ottaminen samanaikaisesti pienensi entrektinibin AUC-arvoa 25 % ja C_{max}-arvoa 23 %.

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos entrektinibiä annetaan yhdessä protonipumpun estäjien kanssa tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka suurentavat mahalaukun pH-arvoa (esim. H₂-reseptorin salpaajat tai haponestolääkkeet).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää tehdä raskaustesti lääkärin valvonnassa ennen Rozlytrek-hoidon aloittamista.

Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin luotettavia ehkäisymenetelmiä hoidon aikana ja vähintään 5 viikon ajan viimeisen Rozlytrek-annoksen jälkeen. Toistaiseksi ei tiedetä, heikentääkö entrektinibi systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5). Systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia kehoitetaan siksi käyttämään lisäksi jotakin estemenetelmää.

Miespotilaiden, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin luotettavia ehkäisymenetelmiä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen Rozlytrek-annoksen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Entrektinibin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja saatavissa. Raskaana olevalle naiselle annettu entrektinibi voi eläinkokeiden ja vaikutusmekanisminsa perusteella vahingoittaa sikiötä (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Rozlytrek-valmistetta ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä.

Rozlytrek-valmistetta saaville naispotilaille pitää kertoa sikiön vahingoittumisen mahdollisuudesta. Naispotilaita pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos he tulevat raskaaksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö entrektinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokittuun lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys pitää lopettaa Rozlytrek-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Entrektinibin vaikutusta ei ole tutkittu hedelmällisyyttä koskevissa eläinkokeissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rozlytrek-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita pitää kehottaa olemaan ajamatta ajoneuvoa tai käyttämättä koneita, kunnes oireet häviävät, jos heille ilmaantuu Rozlytrek-hoidon aikana kognitiivisia haittavaikutuksia, pyörtymisiä, näön sumenemista tai huimausta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 20\%$) olivat uupumus, ummetus, makuhäiriö, turvotus, huimaus, ripuli, pahoinvointi, dysestesiat, hengenahdistus, anemia, painon nousu, suurentunut veren kreatiinipitoisuus, kipu, kognitiiviset häiriöt, oksentelu, yskä ja kuume. Yleisimmät ($\geq 2\%$) vakavat haittavaikutukset olivat keuhkoinfektio (5,2%), hengenahdistus (4,6%), kognition heikkeneminen (3,8%), pleuraeffuusio (3,0%) ja luunmurtumat (3,8%). Hoito lopetettiin pysyvästi haittavaikutuksen vuoksi 4,6%:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Taulukoissa 5 ja 6 esitetään tiivistelmä Rozlytrek-hoitoa saaneilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla esiintyneistä haittavaikutuksista. Nämä potilaat saivat Rozlytrek-hoitoa kolmessa aikuisilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) ja yhdessä pediatriisilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (STARTRK-NG). Hoidon keston mediaani oli 5,5 kuukautta.

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Seuraavia yleisyysluokkia on käytetty: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Rozlytrek-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset (N = 504)

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus			
		Kaikki asteet (%)	Yleisyysluokka (kaikki asteet)	3.–4. aste (%)
Infektiot	Keuhkoinfektio ¹	13,1	Hyvin yleinen	6,0*
	Virtsatieinfektio	12,7	Hyvin yleinen	2,6
Veri ja imukudos	Anemia	28,2	Hyvin yleinen	9,7
	Neutropenia ²	11,3	Hyvin yleinen	4,4
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon nousu	26,4	Hyvin yleinen	7,3
	Heikentynyt ruokahalu	11,9	Hyvin yleinen	0,2
	Hyperurikemia	9,1	Yleinen	1,8
	Elimistön kuivuminen	7,9	Yleinen	1,0
	Tuumorilyysioireyhtymä	0,2	Melko harvinainen	0,2*
Hermosto	Makuhäiriö	42,3	Hyvin yleinen	0,4
	Huimaus ³	39,7	Hyvin yleinen	1,2
	Tuntohäiriö ⁴	29,0	Hyvin yleinen	0,2
	Kognitiiviset häiriöt ⁵	24,2	Hyvin yleinen	4,4
	Päänsärky	17,5	Hyvin yleinen	1,0
	Perifeerinen sensorinen neuropatia ⁶	15,7	Hyvin yleinen	1,0
	Ataksia ⁷	15,7	Hyvin yleinen	0,8
	Unihäiriöt ⁸	13,5	Hyvin yleinen	0,4
	Mielialahäiriöt ⁹	9,1	Yleinen	0,6
	Pyörtäminen	4,6	Yleinen	3,0
Silmät	Näön sumeneminen ¹⁰	11,9	Hyvin yleinen	0,4
Sydän	Sydämen vajaatoiminta ¹¹	3,0	Yleinen	2,2
	Sydänsähkökäyrässä todettava pidentynyt QTc-aika	2,0	Yleinen	0,6
Verisuonisto	Hypotensio ¹²	16,5	Hyvin yleinen	2,4
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	27,0	Hyvin yleinen	5,8*
	Yskä	21,4	Hyvin yleinen	0,6
	Pleuraeffuusio	6,9	Yleinen	2,8
Ruoansulatuselimistö	Ummetus	42,9	Hyvin yleinen	0,4
	Ripuli	33,5	Hyvin yleinen	2,6
	Pahoinvointi	32,1	Hyvin yleinen	0,8
	Oksentelu	23,2	Hyvin yleinen	1,2
	Vatsakipu	11,1	Hyvin yleinen	0,6
	Nielemishäiriö	10,1	Hyvin yleinen	0,4
Maksa ja sappi	Suurentunut ASAT-arvo	17,5	Hyvin yleinen	3,6
	Suurentunut ALAT-arvo	16,1	Hyvin yleinen	3,4
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma ¹³	11,5	Hyvin yleinen	1,4
	Valoyliherkkyysoireyhtymä	2,8	Yleinen	0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	19,6	Hyvin yleinen	0,6
	Nivelkipu	19,0	Hyvin yleinen	0,6
	Lihashyökkäykset	12,3	Hyvin yleinen	1,2
	Luunmurtumat ^{14,15}	10,5	Hyvin yleinen	3,3
Munuaiset ja virtsatie	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	25,4	Hyvin yleinen	0,6

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus			
		Kaikki asteet (%)	Yleisyysluokka (kaikki asteet)	3.–4. aste (%)
	Virtsaumpi ¹⁶	10,9	Hyvin yleinen	0,6
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus ¹⁷	45,0	Hyvin yleinen	5,0
	Turvotus ¹⁸	37,3	Hyvin yleinen	1,4
	Kipu ¹⁹	24,4	Hyvin yleinen	1,6
	Kuume	20,0	Hyvin yleinen	0,8

ALAT: alaniiniaminotransferaasi
ASAT: aspartaattiaminotransferaasi
* 3.–5. aste, mukaan lukien kuolemaan johtaneet haittavaikutukset (joista 2 haittavaikutusta koski keuhkokuumetta, 2 haittavaikutusta koski hengenahdistusta ja 1 haittavaikutus koski tuumorilyysioireyhtymää).
¹ Keuhkoinfektio (keuhkoputkitulehdus, alahengitystieinfektio, keuhkoinfektio, keuhkokuume, hengitystieinfektio, ylähengitystieinfektio)
² Neutropenia (neutropenia, vähentynyt neutrofilimäärä)
³ Huimaus (heitehuimaus, kiertoahuimaus, asentohuimaus)
⁴ Dysestesia (parestesia, hyperestesia, hypesestesia, dysestesia)
⁵ Kognitiiviset häiriöt (kognitiivinen häiriö, sekavuustila, keskittymiskyvyn häiriö, muistin heikkeneminen, muistinmenetys, mielentilan muutokset, aistiharhat, delirium, ”näköharhat” ja mielenterveyden häiriö)
⁶ Perifeerinen sensorinen neuropatia (neuralgia, perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia)
⁷ Ataksia (ataksia, tasapainohäiriö, kävelyhäiriöt)
⁸ Unihäiriöt (liikaunisuus, unettomuus, unihäiriö, unisuus)
⁹ Mielialahäiriöt (ahdistuneisuus, affektilabiilius, affektihäiriö, agitaatio, alakuloisuus, euforinen mieliala, mielialan muutos, mielialojen heilahtelut, ärtyisyys, masennus, pitkäaikainen masennushäiriö, psykomotorinen hidastuneisuus)
¹⁰ Näön sumeneminen (kahtena näkeminen, näön sumeneminen, näkökyvyn heikkeneminen)
¹¹ Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (akuutti oikean kammion vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, krooninen oikean kammion vajaatoiminta, pienentynyt ejektiofraktio, keuhkoedeema).
¹² Hypotensio (hypotensio, ortostaattinen hypotensio)
¹³ Ihottuma (ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, erytematoottinen ihottuma, näppyläinen ihottuma)
¹⁴ Luunmurtumat (nilkan murtuma, reisiluun kaulan murtuma, reisiluun murtuma, pohjeluun murtuma, jalkaterän murtuma, luunmurtuma, olkaluun murtuma, leukaluun murtuma, alaraajamurtuma, patologinen murtuma, kylkiluun murtuma, selkärangan kompressiomurtuma, selkärangan murtuma, rasisuurtuma, sääriluun murtuma, ranteen murtuma)
¹⁵ Tiedot perustuvat tietojen keruun katkaisupäivämäärään 2. elokuuta 2022 mennessä turvallisuuden suhteen arvioitavissa olleisiin 798 potilaaseen.
¹⁶ Virtsaumpi (virtsaumpi, virtsanpidätyskyvyttömyys, virtsaamisen alkamisvaikeus, virtsaamishäiriö, virtsaamispakko)
¹⁷ Uupumus (uupumus, astenia)
¹⁸ Turvotus (kasvojen turvotus, nesteen kertyminen elimistöön, yleistynyt turvotus, paikallinen turvotus, turvotus, raajojen turvotus, raajojen turpoaminen)
¹⁹ Kipu (selkäkipu, niskakipu, rintakehän luuston ja lihasten kipu, luuston ja lihasten kipu, raajakipu)

Taulukko 6. Rozlytrek-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla pediatriisilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Nuoret¹ (N = 7)	Kaikki pediatriiset potilaat (N = 32)
Infektiot	Hyvin yleinen		Virtsatieinfektio (18,8 %), keuhkoinfektio (12,5 %)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia (57,1 %), neutropenia (42,9 %)	Anemia (59,4 %), neutropenia (43,8 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Painon nousu (57,1 %), heikentynyt ruokahalu (14,3 %)	Painon nousu (50 %), heikentynyt ruokahalu (31,3 %), elimistön kuivuminen (25 %)
Hermosto	Hyvin yleinen	Makuhäiriö (42,9 %), tuntohäiriö (28,6 %), mielialahäiriöt (28,6 %), kognitiiviset häiriöt (14,3 %), päänsärky (14,3 %), pyörtäminen (14,3 %), perifeerinen sensorinen neuropatia (14,3 %), unihäiriöt (14,3 %)	Päänsärky (31,3 %), makuhäiriö (21,9 %), mielialahäiriöt (28,1 %), ataksia (15,6 %), unihäiriöt (13,3 %), huimaus (12,5 %), perifeerinen sensorinen neuropatia (12,5 %)
Silmät	Hyvin yleinen	Näön sumeneminen (14,3 %)	
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotensio (14,3 %)	Hypotensio (18,8 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Hengenahdistus (28,6 %), yskä (28,6 %)	Hengenahdistus (18,8 %), yskä (50 %), pleuraeffuusio (12,5 %)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi (71,4 %), vatsakipu (28,6 %), ummetus (28,6 %)	Pahoinvointi (46,9 %), vatsakipu (28,1 %), ummetus (43,8 %), oksentelu (34,4 %), ripuli (37,5 %)
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Suurentunut ASAT-arvo (57,1 %), suurentunut ALAT-arvo (42,9 %)	Suurentunut ASAT-arvo (50 %), suurentunut ALAT-arvo (50 %)
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen		Ihottuma (25 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Luunmurtumat ² (15,4 %), nivelkipu (14,3 %), lihaskipu (14,3 %)	Luunmurtumat ² (25,0 %)
	Hyvin yleinen	Lihashyökkös (28,6 %)	Lihashyökkös (18,8 %)

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Nuoret ¹ (N = 7)	Kaikki pediatriset potilaat (N = 32)
Munuaiset ja virtsatiet		Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (57,1 %)	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (43,8 %), virtsaumpi (21,9 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus (42,9 %), kipu (57,1 %), kuume (57,1 %)	Uupumus (43,8 %), kipu (46,9 %), kuume (56,3 %), turvotus (18,8 %)
prosenttiosuus (%) viittaa kaikkiin vaikeusasteisiin			
¹ Nuoret (12- < 18-vuotiaat): Raportoituja ≥ 3. asteen haittavaikutuksia olivat neutropenia ja päänsärky			
² Tiedot perustuvat tietojen keruun katkaisupäivämäärään 2. elokuuta 2022 mennessä turvallisuuden osalta arvioitavissa olleisiin 76 pediatriseen potilaaseen, mukaan lukien 13 nuoreen potilaaseen.			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kognitiiviset häiriöt

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin monenlaisia kognitiivisia oireita (ks. kohta 4.4). Näitä olivat mm. seuraavat raportoidut tapahtumat: kognitiiviset häiriöt (6,3 %), sekavuustila (7,3 %), keskittymiskyvyn häiriöt (3,8 %), muistin heikkeneminen (4,2 %), muistinmenetys (2,8 %), mielentilan muutokset (1,2 %), aistiharhat (1,0 %), delirium (0,8 %), näköharhat (0,4 %) ja mielenterveyden häiriö (0,2 %). Vaikeusasteen 3 kognitiivisia häiriöitä raportoitiin 4,4 %:lla potilaista. Näiden haittavaikutusten esiintyvyys oli suurempi aikuisilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa keskushermoston sairaus (29,7 %), verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut keskushermoston sairautta (23,1 %). Ajan mediaani kognitiivisten häiriöiden ilmenemiseen oli 0,92 kuukautta.

Luunmurtumat

Luunmurtumia oli 9,0 %:lla (65/722) aikuisista potilaista ja 25,0 %:lla (19/76) pediatrisista potilaista. Kasvaimen osuutta murtumakohdassa ei yleensä arvioitu riittävästi, mutta joillakin aikuisilla potilailla raportoitiin kasvaimen osuuteen mahdollisesti viittaavia radiologisia poikkeavuuksia. Sekä aikuisilla että pediatrisilla potilailla valtaosa luunmurtumista oli lonkan tai muita alaraajan murtumia (esim. reisiluu tai sääriluu) ja osa luunmurtumista syntyi kaatumisen tai muun trauman yhteydessä.

Ajan mediaani luunmurtuman ilmenemiseen oli aikuisilla 8,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,26–45,34 kuukautta). Rozlytrek-hoito keskeytettiin 26,2 %:lla aikuisista, joilla ilmeni luunmurtumia. Seitsemäntoista aikuisen potilaan Rozlytrek-hoito keskeytettiin, mutta yhdenkään hoitoa ei lopetettu luunmurtumien vuoksi.

19 pediatrisella potilaalla raportoitiin yhteensä 47 luunmurtumatapahtumaa. Pediatrisilla potilailla ajan mediaani luunmurtuman ilmenemiseen oli 4,3 kuukautta (vaihteluväli: 2,0–28,65 kuukautta). Rozlytrek-hoito keskeytettiin 15,8 %:lla (3/19) pediatrisista potilaista, joilla ilmeni luunmurtumia. Luunmurtumista yhdeksän oli 2. asteen ja kahdeksan oli 3. asteen luunmurtumia. Kuusi 3. asteen murtumaa oli vakavia. Yhdessäkään tapauksessa ei raportoitu kasvaimen osuutta murtumakohdassa.

Ataksia

Ataksiaa (sisältää ataksiaa, tasapainohäiriöitä ja kävelyhäiriöitä koskevat tapahtumat) raportoitiin 15,7 %:lla potilaista. Ataksian ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 0,4 kuukautta (vaihteluväli: 0,03–28,19 kuukautta) ja kestoajan mediaani oli 0,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,03–11,99 kuukautta). Valtaosa (67,1 %) potilaista toipui haittavaikutuksena ilmenneestä ataksiasta. Ataksiaan liittyviä haittavaikutuksia havaittiin yleisemmin iäkkäillä potilailla (23,8 %) verrattuna alle 65-vuotiaisiin potilaisiin (12,8 %).

Pyörtyminen

Pyörtymisiä raportoitiin 4,6 %:lla potilaista. Joillakin potilailla raportoitiin pyörtymisen yhteydessä esiintyneen hypotensiota, elimistön kuivumistila tai pidentynyt QTc-aika, mutta joillakin potilailla siihen ei raportoitu liittyneen muuta samanaikaista poikkeavaa tilaa.

QTc-ajan pidentyminen

Entrekiniibiä kliinisissä tutkimuksissa saaneista 504 potilaasta 17 potilaalla (4,0 %), joille oli tehty lähtötilanteen jälkeen vähintään yksi EKG:n rekisteröinti, QTcF-aika oli pidentynyt > 60 ms entrekiniibihoidon aloittamisen jälkeen, ja 12 potilaan (2,8 %) QTcF-aika oli \geq 500 ms (ks. kohta 4.4).

Perifeerinen sensorinen neuropatia

Perifeeristä sensorista neuropatiaa raportoitiin 15,7 %:lla potilaista. Ajan mediaani sen ilmaantumisen oli 0,49 kuukautta (vaihteluväli 0,03–20,93 kuukautta), ja keston mediaani oli 0,8 kuukautta (vaihteluväli: 0,07–6,01 kuukautta). Valtaosa (55,7 %) potilaista toipui perifeerisestä neuropatiasta.

Silmät

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin silmien häiriöitä, joita olivat näön sumeneminen (8,5 %), kahtena näkeminen (2,6 %) ja näkökyvyn heikkeneminen (1,6 %). Ajan mediaani silmien häiriöiden ilmenemiseen oli 1,9 kuukautta (vaihteluväli: 0,03–21,59 kuukautta). Silmien häiriöiden keston mediaani oli 1 kuukausi (vaihteluväli 0,03–14,49 kuukautta). Valtaosa (61,7 %) potilaista toipui silmien häiriöistä.

Pediatriiset potilaat

Rozlytrek-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili on pediatriisilla potilailla samankaltainen kuin turvallisuusprofiili aikuisilla potilailla.

Rozlytrek-valmisteen turvallisuus pediatriisille potilaille varmistettiin ekstrapoloimalla tiedot kolmesta avoimesta yhden hoitohaaran kliinisestä tutkimuksesta aikuisilla potilailla, joilla oli *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2), sekä tiedot 32 pediatriisesta potilaasta (STARTRK-NG-tutkimuksessa mukana olleista 30 potilaasta ja STARTRK-2-tutkimuksessa mukana olleista 2 potilaasta). Näistä 2 potilasta oli alle 2-vuotiaita, 23 potilasta oli 2–11-vuotiaita, 7 potilasta oli 12–17-vuotiaita.

Vaikeusasteeltaan 3. tai 4. asteen haittavaikutuksia ja laboratorioarvojen poikkeavuuksia, joita esiintyi yleisemmin (ilmaantuvuus vähintään 5 % suurempi) pediatriisilla potilailla kuin aikuisilla potilailla, olivat neutropenia (28,1 % vs. 3,4 %), painon nousu (21,9 % vs. 6,9 %), päänsärky (6,3 % vs. 0,6 %) ja luunmurtumat (10,5 % vs. 1,9 %).

Hoidon turvallisuudesta nuorille on vähän tietoja, mutta turvallisuusprofiili nuorilla on samankaltainen kuin Rozlytrek-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili. Nuorilla raportoituja \geq 3. asteen haittavaikutuksia olivat neutropenia ja päänsärky.

Iäkkäät

Kliinisissä tutkimuksissa entrekiniibiä saaneista 504 potilaasta 130 potilasta (25,8 %) oli vähintään 65-vuotiaita ja 34 potilasta (6,7 %) oli vähintään 75-vuotiaita. Entrekiniibin kokonaisturvallisuusprofiili on iäkkäillä potilailla samankaltainen kuin alle 65-vuotiailla potilailla havaittu turvallisuusprofiili. Haittavaikutuksia, joita esiintyi iäkkäillä potilailla yleisemmin kuin alle 65-vuotiailla potilailla olivat huimaus (48,5 % vs. 36,6 %), suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (31,5 % vs. 23,3 %), hypotensio (21,5 % vs. 14,7 %) ja ataksia (23,8 % vs. 12,8 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannoksen ottaneita potilaita pitää seurata tarkoin, ja tukihoido on aloitettava. Entrektinibille ei tunneta vasta-ainetta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX14

Vaikutusmekanismi

Entrektinibi on seuraavien tropomyosiinin reseptorityrosiinikinaasien estäjä: TRKA, TRKB ja TRKC (vastaavasti neurotrofisen tyrosiinikinaasireseptorin [NTRK] geenien NTRK1, NTRK2 ja NTRK3 koodaama), proto-onkogeenityrosiiniproteiinikinaasi ROS (ROS1) ja anaplastinen lymfoomakinaasi (ALK). Sen IC₅₀-arvot ovat 0,1–2 nM. Entrektinibin pääasiallisen aktiivisen metaboliitin M5:n teho ja aktiivisuus TRK-, ROS1- ja ALK-kinaasidomeeneja vastaan todettiin samankaltaiseksi *in vitro*.

Fuusioproteiinit, joissa on TRK-, ROS1- tai ALK-kinaasidomeeneja, edistävät tuumorigeenisyyttä signaalireittejä hyperaktivoimalla, josta aiheutuu solujen hallitsematon jakautuminen. Entrektinibin on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* estävän syöpäsolulinjoja, jotka ovat peräisin monista *NTRK*-, *ROS1*- ja *ALK*-fuusiogeneeneistä sisältävistä kasvaintyypeistä, myös ihonalaisista kasvaimista ja aivokasvaimista.

Aiemmista muista samoja kinaaseja estävistä lääkehoidoista voi aiheutua resistenssiä entrektinibille. Entrektinibihoidon lopettamisen jälkeen TRK-kinaasidomeenissa tunnistettuja resistenssimutaatioita olivat *NTRK1* (G595R, G667C) ja *NTRK3* (G623R, G623E ja G623K). Entrektinibihoidon lopettamisen jälkeen ROS1-kinaasidomeenissa tunnistettuja resistenssimutaatioita olivat G2032R, F2004C ja F2004I.

Primaarin entrektinibiresistenssin molekulaarisia syitä ei tunneta. Siksi ei tiedetä, vaikuttaako *NTRK*-geenifuusion lisäksi samanaikainen onkogeenein ajurin esiintyminen TRK:n eston tehoon.

Kliininen teho ja turvallisuus

NTRK-geenifuusiopositiiviset kiinteät kasvaimet

Teho aikuispotilailla

Rozlytrek-valmisteen tehoa tutkittiin yhteensä kolmesta avoimesta yhden hoitohaaran kliinisestä tutkimuksesta (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2) mukaan otettujen aikuispotilaiden yhdistetyssä kohortissa, jossa potilailla oli leikkaukseen soveltumattomia tai metastasoituneita *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia. Yhdistettyyn alaryhmään mukaan otettaviksi soveltuvilla potilailla piti olla varmistettuja *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia, RECIST-mittarilla (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) mitattavissa oleva tauti, vähintään 12 kuukauden seuranta hoidon jälkeen aloitetusta kasvaimen ensimmäisestä arviointista alkaen, eikä aiempaa hoitoa millään TRK:n estäjällä (potilaita, joilla tiedettiin olevan samanaikaisesti ajurimutaatioita, ei otettu tutkimukseen mukaan). Potilaat, joilla oli primaareja keskushermoston kasvaimia, arvioitiin erikseen RANO-kriteerien (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria) perusteella. Potilaat saivat 600 mg Rozlytrek-valmistetta suun kautta kerran päivässä, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Ensisijaisia tehon päätapahtumia olivat objektiivinen vaste (objective response rate, ORR) ja vasteen kesto (duration of response, DOR), jotka sokkoutettu, riippumaton ja keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioi RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

Tehoa tutkittiin näihin tutkimuksiin mukaan otetuilla 150 aikuisella potilaalla, joilla oli *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuudet olivat seuraavat: 49,3 % miehiä, iän mediaani 59 vuotta (vaihteluväli 21–88 vuotta), 38 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 12 % oli 75-vuotiaita tai vanhempia, 58,7 % oli valkoihoisia, 26 % aasialaisia, 5,4 % latinalaisamerikkalaisia, ja 63 % ei ollut koskaan tupakoinut. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 (41,3 %), 1 (50 %) tai 2 (8,7 %). Valtaosalla potilaista (95,3 %) oli metastasoitunut tauti (levinnyt yleisimmin keuhkoihin [60,7 %], imusolmukkeisiin [54,7 %], luustoon [27,3 %], maksaan [36 %] ja aivoihin [20 %]), 4,7 %:lla potilaista oli paikallisesti edennyt tauti. Syöpää oli hoidettu 81,3 %:lla potilaista leikkauksella ja 60,7 %:lla potilaista sädehoidolla. Potilaista 77,3 % oli saanut syöpään aiempaa systeemistä hoitoa, mukaan lukien solunsalpaajahoidoa (69,3 %), ja 34 % potilaista ei ollut aiemmin saanut metastasoituneeseen tautiin systeemistä hoitoa. Yleisimmät syövät olivat sarkooma (21,3 %), keuhkosityöpä (20,7 %), sylkirauhaskasvaimet (17,3 %), kilpirauhassyöpä (10,7 %), kolorektaalisyöpä (7,3 %) ja rintasyöpä (6 %). Valtaosalla potilaista (87,3 %) oli NGS:llä (next generation sequencing) todettu *NTRK*-geenifuusio, ja 12,7 %:lla potilaista oli muilla nukleinihappopohjaisilla testeillä todettu *NTRK*-geenifuusio. Seurannan kokonaiskeston mediaani oli 30,6 kuukautta.

Taulukossa 7 on yhteenveto tehoa koskevista tuloksista potilailla, joilla oli *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia.

Taulukko 7. Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvio kokonaistehosta potilailla, joilla on *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia

Tehon päätetapahtumat	Rozlytrek N = 150
Ensisijaiset päätetapahtumat (<i>sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvio; RECIST v1.1</i>)	
Objektiivinen vaste	92/150
Vasteen saaneiden lkm	61,3 % (53,0; 69,2)
Objektiivinen vasteosuus (95 %:n luottamusväli)	25 (16,7 %)
Täydellinen vaste, n (%)	67 (44,7 %)
Osittainen vaste, n (%)	
Vasteen kesto*	
Niiden potilaiden lkm (%), joilla tapahtumia	50/92 (54,3 %)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	20 (13,2; 31,1)
6 kuukautta kestävä vaste, % (95 %:n luottamusväli)	83 % (75; 91)
9 kuukautta kestävä vaste, % (95 %:n luottamusväli)	77 % (68; 86)
12 kuukautta kestävä vaste, % (95 %:n luottamusväli)	66 % (56; 76)
Luottamusvälit laskettu Clopper–Pearsonin menetelmällä.	
*Mediaani ja persenttiilit perustuvat Kaplan–Meierin estimaatteihin	

Taulukossa 8 jäljempänä esitetään objektiivinen vaste ja vasteen kesto kasvaintyypeittäin aikuispotilailla, joilla oli *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia.

Taulukko 8. Teho kasvaintyypeittäin aikuisilla, joilla oli *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia

Kasvaintyyppi	Potilaita (N = 150)	Objektiivinen vasteluku		Vasteen kesto
		n (%)	95 %:n luottamusväli	Vaihteluväli (kuukautta)
Sarkooma	32	19 (59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	31	20 (64,5)	(45,4; 80,8)	3,7; 58,8*
Sylkirauhassyöpä (MASC-karsinooma)	26	22 (84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
Rintasyöpä (sekretorinen)	6	5 (83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
Rintasyöpä (ei-sekretorinen)	2	NE, PR	NA	4,2
Rintasyöpä (määrittelemätön)	1	NE	NA	NA
Kilpirauhassyöpä	16	10 (62,5)	(35,4; 84,8)	5,6; 44,2*
Kolorektaalisyöpä	11	3 (27,3)	(6,0; 61,0)	1,9*; 20,0
Neuroendokriiniset syövät	5	2 (40,0)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
Pään ja kaulan alueen syövät	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 32,6*
Haimasyöpä	4	3 (75,0)	(19,4; 99,4)	7,1; 12,9
Tuntematon primaarisyöpä	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Munasarjasyöpä	1	Ei CR/PD	NA	NA
Endometriumkarsinooma	1	PR	NA	38,2
Kolangiokarsinooma	1	PR	NA	9,3
Maha-suolikanavan syöpä (muu)	1	CR	NA	30,4
Neuroblastooma	1	NE	NA	NA
Eturauhassyöpä	1	PD	NA	NA
Siittimen syöpä	1	PD	NA	NA
Lisämunuaissyöpä	1	PD	NA	NA

* Sensuroitu
MASC: rinnan sekretoriselle karsinoomalle analoginen sylkirauhassyöpä, mammary analogue secretory carcinoma; NA: ei soveltu pienen lukumäärän tai vasteen puuttumisen vuoksi; CR: täydellinen vaste (complete response); PR: osittainen vaste (partial response); PD: etenevä tauti (progressive disease); NE: ei arvioitavissa (not estimable)

NTRK-geenifuusiopositiiviset syövät ovat harvinaisia, joten monia eri kasvaintyyppisiä koskeneissa tutkimuksissa joitakin kasvaintyyppisiä sairastavia potilaita oli mukana vähän, minkä vuoksi kasvaintyyppikohtaisen objektiivisen vasteen estimaatti on epävarma. Koko potilasjoukon objektiivinen vaste ei välttämättä kuvasta tietyn kasvaintyyppin oletettavaa vastetta.

78 potilaalla, joille oli tehty laaja molekyylylityypitys ennen Rozlytrek-hoitoa, objektiivinen vaste oli 53,8 % (42,2; 65,2). Näistä 61 potilaalla, joilla oli *NTRK*-geenifuusion lisäksi muita geenimuutoksia, objektiivinen vaste oli 47,5 % (34,6; 60,7) ja 17 potilaalla, joilla ei ollut muita geenimuutoksia, objektiivinen vaste oli 76,5 % (50,1; 93,2).

Vaste aivoissa

Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvion perusteella 22 aikuispotilaan alaryhmässä oli lähtötilanteessa keskushermoston metastaaseja, ja näistä 13 potilaalla oli mitattavissa olleita keskushermoston leesioita. Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho arvioi vastetta aivoissa RECIST v1.1 -kriteerien mukaan, ja näistä 13 potilaasta yhdeksällä raportoitiin vaste (kolmella täydellinen vaste ja kuudella osittainen vaste), ja objektiivinen vaste oli 69,2 % (95 %:n luottamusväli 38,6; 90,9) ja vasteen keston mediaani oli 17,2 kuukautta (95 %:n luottamusväli 7,4; NE). Näistä 13 potilaasta viisi oli saanut aivoihin kallonsisäistä sädehoitoa Rozlytrek-hoidon aloittamista edeltäneiden 2 kuukauden aikana.

Keskushermoston primaarikasvain

Kolmessa tutkimuksessa 12 aikuispotilasta, joilla oli keskushermoston primaarikasvaimia, sai Rozlytrek-hoitoa, ja heitä seurattiin vähintään 12 kuukauden ajan. Kahdestatoista aikuispotilaasta yksi potilas sai sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon RANO-kriteerien mukaan tekemän arvion perusteella objektiivisen vasteen.

Teho pediatriisilla potilailla

Rozlytrek-valmisteen teho vähintään 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla perustui niiden tietojen ekstrapolointiin, jotka saatiin kolmesta avoimesta, yhden hoitohaaran kliinisestä tutkimuksesta aikuisilla potilailla, joilla oli NTRK-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2), sekä STARTRK-NG-tutkimukseen mukaan otetuista pediatriisista potilaista saatuihin tehoa ja farmakokinetiikkaa koskeviin tietoihin. Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvion mukaan paras kokonaisvaste 5 pediatriisella potilaalla (kaikki potilaat olivat alle 12-vuotiaita, ja heidän seurantansa kesti yli 6 kuukautta; 3 potilaalla oli kiinteitä kasvaimia ja 2 potilaalla oli keskushermoston primaarikasvaimia) oli kaksi täydellistä vastetta (epitelioidiglioblastooma ja lapsuusiän fibrosarkooma) ja kolme osittaista vastetta (korkean asteen gliooma, lapsuusiän fibrosarkooma ja metastasoitunut melanooma). Viidestä pediatriisesta potilaasta neljällä oli vaste tiedonkeruun katkaisuaikana (ks. kohta 4.2).

ROS1-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Rozlytrek-valmisteen tehoa arvioitiin niiden potilaiden yhdistetyssä alaryhmässä, joilla oli ROS1-positiivinen metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ja jotka saivat 600 mg Rozlytrek-valmistetta suun kautta kerran vuorokaudessa. Potilaat otettiin mukaan yhteen kolmesta avoimesta yhden hoitohaaran kliinisestä monikeskustutkimuksesta (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2). Potilas voitiin ottaa mukaan yhdistettyyn alaryhmään, jos hänellä oli histologisesti varmistettu, uusiutunut tai metastasoitunut ROS1-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ECOG-toimintakykyluokka ≤ 2 , RECIST v1.1 -kriteerien mukaan mitattavissa oleva tauti, ≥ 6 kuukauden seuranta, eikä potilas ollut aiemmin saanut hoitoa millään ROS1:n estäjällä. Kaikilta potilailta tutkittiin lähtötilanteessa keskushermoston leesiot.

Ensisijaiset tehoa koskevat päätetapahtumat olivat sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon RECIST v1.1 -kriteerien perusteella arvioima objektiivinen vaste (ORR) ja vasteen kesto (DOR). Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat etenemättömyysaika (PFS) ja kokonaiselossaolo (OS) sekä potilailla, joilla oli jo lähtötilanteessa etäpesäkkeitä keskushermostossa, kallonsisäinen objektiivinen vaste (IC-ORR) ja vasteen kesto (IC-DOR) (jotka sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho myös arvioi RECIST v1.1 -kriteerien perusteella).

Teho arvioitiin 161:llä ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavalla potilaalla. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuudet olivat seuraavat: 35,4 % miehiä, iän mediaani 54 vuotta (vaihteluväli 20–86 vuotta), 24,2 % oli yli 65-vuotiaita ja 4,3 % oli yli 75-vuotiaita, 44,1 % valkoihoisia, 45,3 % aasialaisia, 4,3 % mustaihoisia, 2,6 % latinalaisamerikkalaisia, ja 62,7 % ei ollut koskaan tupakoinut. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 (41 %), 1 (49,1 %) tai 2 (9,9 %). Valtaosalla potilaista (98,1 %) oli metastasoitunut tauti (yleisimmin imusolmukkeisiin [69,6 %], keuhkoihin [50,3 %] ja aivoihin [32,9 %]), 1,9 %:lla potilaista oli paikallisesti edennyt tauti ja 37,3 % potilaista ei ollut aiemmin saanut metastasoituneeseen tautiin systeemistä hoitoa. ROS1-positiivisuus todettiin 83 %:lla potilaista

NGS:llä, 9 %:lla potilaista FISH-tekniikalla ja 8 %:lla potilaista RT-PCR-tekniikalla. Ensimmäisen annoksen saamisen jälkeisen seurannan kokonaiskeston mediaani oli 15,8 kuukautta.

Taulukossa 9 on yhteenvedo tehoa koskevista tuloksista ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla.

Taulukko 9. Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvioima kokonaisteho ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla

Tehon päätetapahtuma	Rozlytrek N = 161
<i>Ensisijaiset päätetapahtumat (sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvio; RECIST 1.1)</i>	
Objektiivinen vaste Vasteen saaneiden lkm Objektiivinen vasteprosentti (95 %:n luottamusväli)	108/161 67,1 % (59,25; 74,27)
Täydellinen vaste, n (%)	14 (8,7 %)
Osittainen vaste, n (%)	94 (58,4 %)
Vasteen kesto*	
Niiden potilaiden lkm (%), joilla tapahtumia	48/108 (44,4 %)
Vaihteluväli (kuukautta)	1,8**, 42,3**
6 kuukautta kestävä vaste, % (95 %:n luottamusväli)	83 % (76; 90)
9 kuukautta kestävä vaste, % (95 %:n luottamusväli)	75 % (67; 84)
12 kuukautta kestävä vaste, % (95 %:n luottamusväli)	63 % (53; 73)
<i>Toissijaiset päätetapahtumat (sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvio; RECIST 1.1)</i>	
Etenemättömyysaika	
Niiden potilaiden lkm (%), joilla tapahtumia	82/161 (50,9 %)
6 kuukauden etenemättömyysaika, % (95 %:n luottamusväli)	77 % (70; 84)
9 kuukauden etenemättömyysaika, % (95 %:n luottamusväli)	66 % (58; 74)
12 kuukauden etenemättömyysaika, % (95 %:n luottamusväli)	55 % (47; 64)
Kokonaiselossaolo*	
Niiden potilaiden lkm (%), joilla tapahtumia	38/161 (23,6 %)
6 kuukauden kokonaiselossaolo, % (95 %:n luottamusväli)	91 % (87; 96)
9 kuukauden kokonaiselossaolo, % (95 %:n luottamusväli)	86 % (81; 92)
12 kuukauden kokonaiselossaolo, % (95 %:n luottamusväli)	81 % (74; 87)
NE: ei arvioitavissa (not estimable). Luottamusvälit laskettu Clopper–Pearsonin menetelmällä. *Tapahtumista vapaan osuudet perustuvat Kaplan–Meierin estimaatteihin **Sensuroitu	

Seurannassa ≥ 12 kuukautta olleiden, tehon suhteen arvioitavissa olleiden ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden (N = 94) objektiivinen vaste oli 73,4 % (95 %:n luottamusväli: 63,3; 82), vasteen keston mediaani oli 16,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 14,6; 28,6), ja etenemättömyysajan mediaani oli 16,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 12; 21,4).

Vaste aivoissa

Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvion mukaan 46 potilaan alaryhmässä oli lähtötilanteessa ROS1-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä sekä metastaaseja keskushermostossa, ja näistä 24 potilaalla oli mitattavissa olevia keskushermoston leesioita. Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho arvioi vastetta aivoissa RECIST v1.1 -kriteerien mukaan, ja näistä 24 potilaasta 19 potilaalla raportoitiin vaste (kolmella täydellinen vaste ja 16:lla osittainen vaste), ja objektiivinen vaste oli 79,2 % (95 %:n luottamusväli: 57,8; 92,9). Vasteen keston mukaiset potilaiden prosentiosuudet (95 %:n luottamusvälit) olivat ≥ 6 kuukautta 76 % (56; 97),

≥ 9 kuukautta 62 % (38, 86) ja ≥ 12 kuukautta 55 % (29; 80) (Kaplan-Meierin estimaatit). Näistä 24 potilaasta yhdeksän oli saanut aivoihin kallonsisäistä sädehoitoa Rozlytrek-hoidon aloittamista edeltäneiden 2 kuukauden aikana.

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvetöä.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Rozlytrek-valmisteen käytöstä paikallisesti edenneiden tai metastasoituneiden *NTRK*-geenifuusiopositiivisten kiinteiden kasvainten hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Entrektinibin ja sen pääasiallisen aktiivisen metaboliitin (M5) farmakokineettiset parametrit on selvitetty potilailla, joilla on *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia ja ROS1-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, sekä terveillä tutkittavilla. Entrektinibin ja M5:n farmakokinetiikka on lineaarinen, eikä se ole annoksesta tai ajasta riippuvainen. Rozlytrek-valmistetta päivittäin otettaessa entrektinibin vakaa tila saavutetaan yhden viikon kuluessa ja M5:n vakaa tila saavutetaan kahdessa viikossa.

In vitro -tietojen perusteella entrektinibi on P-gp:n heikko substraatti. P-gp:n tarkkaa osuutta *in vivo* ei tunneta. M5 on P-gp:n substraatti. Entrektinibi ei ole BCRP:n substraatti, mutta M5 on BCRP:n substraatti. Entrektinibi ja M5 eivät ole OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatteja.

Imeytyminen

Suun kautta annetun 600 mg:n Rozlytrek-kerta-annoksen jälkeen potilailla, joilla oli *NTRK*-geenifuusiopositiivinen ja ROS1-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, entrektinibi imeytyi ruokailun jälkeen nopeasti, ja aika huippupitoisuuteen plasmassa (T_{max}) oli noin 4–6 tuntia. Entrektinibin vakaa tila saavutettiin populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 5 päivän kuluessa, kun annostus oli 600 mg kerran päivässä.

Ruoalla ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta entrektinibin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Entrektinibi ja sen pääasiallinen aktiivinen metaboliitti M5 sitoutuvat voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin lääkeainepitoisuudesta riippumatta. Entrektinibi ja M5 sitoutuvat ihmisen plasman proteiineihin samalla tavoin, ja kliinisesti oleellisina pitoisuuksina sitoutumisaste on > 99 %.

Suun kautta otetun entrektinibikerta-annoksen jälkeen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (V_z/F) oli 600 l, mikä viittaa lääkeaineen laajaan jakautumiseen. Useiden eläinlajien (hiiri, rotta ja koira) aivoissa ja plasmassa todettujen vakaan tilan entrektinibipitoisuuksien suhteeksi osoitettiin 0,4–2,2, kun systeeminen altistus oli kliinisesti oleellinen.

Biotransformaatio

Entrektinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä (~ 76 %). Useat muut CYP-entsyymit osallistuvat metaboliaan vähäisesti, ja UGT1A4:n osuudeksi arvioitiin yhteensä < 25 %. Aktiivinen metaboliitti M5 (muodostuu CYP3A4:n välityksellä) ja suora N-glukuronidikonjugaatti M11

(muodostuu UGT1A4:n välityksellä) ovat kaksi pääasiallista tunnistettua verenkierrossa olevaa metaboliittia.

Eliminaatio

Vakaan tilan keskimääräinen laskennallinen kertymisaste kerran päivässä otettujen 600 mg:n entrektinibiannosten jälkeen oli populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella entrektinibin osalta 1,89 (\pm 0,381) ja M5:n osalta 2,01 (\pm 0,437). [¹⁴C]-merkityn entrektinibikerta-annoksen antamisen jälkeen 83 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteisiin (36 % annoksesta muuttumattomana entrektinibinä ja 22 % M5:nä), ja minimaalinen osa erittyi virtsaan (3 %).

Entrektinibi ja M5 vastaavat noin 73 %:a systeemissä verenkierrossa olevasta radioaktiivisuudesta huippupitoisuuden (C_{max}) aikana ja noin puolta kokonaisradioaktiivisuuden AUC_{inf} -arvosta.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin arvion perusteella entrektinibin näennäinen puhdistuma (CL/F) oli 19,6 l/h ja M5:n näennäinen puhdistuma on 52,4 l/h. Entrektinibin eliminaation puoliintumisajan arvioitiin olevan 20 tuntia ja M5:n 40 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Entrektinibin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 100–600 mg.

Farmakokinetiikka erityispopulasryhmillä

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettisistä analyyseistä saadut tiedot osoittavat, että systeeminen altistus vähintään 12-vuotiaille pediatrialle potilaille annetusta Rozlytrek-annoksesta 400 mg kerran päivässä (kehon pinta-ala 1,1–1,50 m²) ja Rozlytrek-annoksesta 600 mg kerran päivässä (kehon pinta-ala \geq 1,51 m²) on samankaltainen kuin 600 mg:n Rozlytrek-annoksia kerran päivässä saavilla aikuisilla.

Iäkkäät

Entrektinibialtistuksessa ei havaittu farmakokineettisen analyysin perusteella eroja yli 65-vuotiaiden ja nuorempien aikuisten välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Entrektinibi ja aktiivinen metaboliitti M5 erittyvät mitättöminä määrinä (~ 3 % annoksesta) muuttumattomana aineena virtsaan, mikä osoittaa, että munuaispuhdistuman merkitys entrektinibin eliminaatiossa on vähäinen. Entrektinibin farmakokinetiikka ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta entrektinibin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Entrektinibin farmakokinetiikkaa selvitettiin tutkittavilla, joilla oli lievää (Child-Pugh A), keskivaikeaa (Child-Pugh B) tai vaikeaa (Child-Pugh C) maksan vajaatoimintaa, verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Suun kautta annetun 100 mg:n entrektinibikerta-annoksen jälkeen entrektinibin ja M5:n yhdistetyssä AUC_{last} -arvossa ei todettu maksan vajaatoimintaa sairastavissa ryhmissä oleellista muutosta verrattuna ryhmään, johon kuuluvilla maksan toiminta oli normaali. AUC_{last} -arvon geometrisen keskiarvon suhde (90 %:n luottamusväli) oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien ryhmässä 1,30 (0,889; 1,89), keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien ryhmässä 1,24 (0,886; 1,73) ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien ryhmässä 1,39 (0,988; 1,95) verrattuna ryhmään, johon kuuluvilla maksan toiminta oli normaali. Sitoutumattoman entrektinibin ja M5:n $AUC_{last (fu)}$ -arvon geometrisen keskiarvon suhde (90 %:n luottamusväli) oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien ryhmässä 1,91 (1,21; 3,02), keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa

sairastavien ryhmässä 1,57 (1,06; 2,31) ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien ryhmässä 2,34 (1,57; 3,48) verrattuna ryhmään, johon kuuluvilla maksan toiminta oli normaali. Maksan vajaatoiminnan vaikutus sitoutumattoman aineen farmakokineettisiin parametreihin oli samansuuntainen kuin vaikutus kaikkiin farmakokineettisiin parametreihin, mutta tuloksia on tulkittava varoen, koska epäspesifinen sitoutuminen puskurissa on voimakasta ja vaihtelu suurta.

Lisäksi havaittiin, että vaihtelu systeemisessä altistuksessa oli suurta ja havaitut altistukset olivat kaikissa tutkimusryhmissä päällekkäisiä (ks. kohta 4.2).

Iän, painon, etnisen taustan ja sukupuolen vaikutukset

Entrektinibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja iän (4–86 vuotta), sukupuolen, etnisen taustan (aasialainen, mustaihoinen ja valkoihoinen) ja painon (32–130 kg) perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Entrektinibin karsinogeenisuuden varmistamiseksi ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Genotoksisuus

Entrektinibi ei ollut mutageeninen *in vitro* bakteerien käänteismutaatiomäärityksessä (Amesin testi), mutta ihmisen ääreisveren lymfosyyttiviljelmässä havaittiin mahdollista poikkeavaa kromosomien segregatiota (aneugeenisuus). Entrektinibi ei ollut klastogeeninen eikä aneugeeninen *in vivo* mikrotumamäärityksessä rotilla eikä se aiheuttanut DNA-vaurioita Comet Assay -määrityksessä rotilla.

Hedelmällisyyden heikentyminen

Entrektinibin vaikutusta ei ole tutkittu varsinaisissa hedelmällisyyttä koskevissa eläinkokeissa. Entrektinibin ei havaittu vaikuttaneen haitallisesti urosten eikä naaraiden lisääntymiselimiin toistuvaa altistusta koskeneissa rotilla ja koirilla tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa, joissa altistus oli AUC-arvon perusteella rotilla noin 2,4-kertainen ja koirilla noin 0,6-kertainen ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan altistukseen verrattuna.

Lisääntymistoksisuus

Alkion ja sikiön kehitystä rotilla selvittäneissä kokeissa emoon kohdistuvaa toksisuutta (painon lisääntymisen ja ruoan kulutuksen vähenemistä) ja sikiöiden epämuodostumia (mukaan lukien elimistön tiehyiden sulkeutumishäiriöt ja nikamien ja kylkiluiden epämuodostumat) havaittiin entrektinibiannoksilla 200 mg/kg/vrk, mikä vastaa AUC-arvon perusteella noin kaksinkertaista altistusta ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan altistukseen nähden. Altistuksilla, jotka vastaavat AUC-arvon perusteella < 2-kertaista altistusta ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan altistukseen nähden, havaittiin sikiöiden painon annosriippuvaista vähenemistä (pieni, keskisuuri ja suuri annos) ja luuston heikentyntä luutumista (keskisuuri ja suuri annos).

Toistuvan altistuksen toksisuutta koskevat tutkimukset

Aikuisilla rotilla ja koirilla sekä nuorilla rotilla toistuvalla altistuksella tehdyissä tutkimuksissa, joissa selvitettiin entrektinibiin liittyvää toksisuutta, havaittiin keskushermostovaikutuksia (kouristuksia, kävelyyn liittyvää poikkeavuutta, vapinaa) annoksilla, jotka olivat suositellun annoksen C_{max} -arvon perusteella $\geq 0,2$ -kertaisia ihmisen altistukseen nähden, sekä ihovaikutuksia (rupia/haavaumia) ja veren punasolumäärää koskevien parametrien pienenemistä, kun altistus oli suositellun annoksen AUC-arvon perusteella $\geq 0,1$ -kertainen ihmisen altistukseen nähden. Aikuisilla rotilla ja koirilla havaittiin vaikutuksia maksaan (ALAT-arvon suurenemista ja hepatosellulaarista nekroosia), kun

altistus oli suositellun annoksen AUC-arvon perusteella $\geq 0,6$ -kertainen ihmisen altistukseen nähden. Koirilla havaittiin ripulia altistuksella, joka suositellun annoksen AUC-arvon perusteella $\geq 0,1$ -kertainen ihmisen altistukseen nähden, ja QT-/QTc-ajan pitenemistä, kun altistus oli suositellun annoksen C_{\max} -arvon perusteella $\geq 0,1$ -kertainen ihmisen altistukseen nähden.

Nuorilla rotilla tehdyt toksikologiset tutkimukset

13 viikkoa kestäneessä nuorilla rotilla tehdyssä toksikologisessa tutkimuksessa eläimille annettiin tutkimusvalmistetta päivittäin 7.–97. päivänä syntymän jälkeen (vastaa ihmisillä suurin piirtein iältään vastasyntyneistä aikuisikään). Lääkkeenanto- ja toipumisvaiheissa havaittiin keskushermostovaikutusten, ptoosin ja ihovaikutusten lisäksi vaikutuksia pienentyneitä veren punasolumääriä kuvaaviin parametreihin sekä kasvuun ja kehitykseen, joita olivat mm. heikentynyt painonkehitys ja hidastunut sukukypsyyden kehittyminen (annoksella ≥ 4 mg/kg/vrk, joka vastaa AUC-arvon perusteella noin 0,1-kertaista altistusta ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan altistukseen nähden). Neurobehavoriaalisissa arvioinneissa, mukaan lukien toimintakykyä koskevissa havaintopattereissa (alustalle laskeutuvan jalan vähentynyt hajavarpaisuus, etu- ja takaraajan heikentynyt tartuntavoima, jotka vaikuttivat ilmenevän myöhemmällä iällä) sekä oppimisessa ja muistissa (annoksilla ≥ 8 mg/kg/vrk, joka vastaa AUC-arvon perusteella noin 0,2-kertaista altistusta ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan altistukseen nähden) havaittiin vajeita ja lyhentynyt reisiluun pituus (annoksilla ≥ 16 mg/kg/vrk, joka vastaa AUC-arvon perusteella noin 0,3-kertaista altistusta ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan altistukseen nähden) havaittiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Viinihappo
Laktoosi
Hypromelloosi
Krospovidoni
Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172 – 100 mg:n kova kapseli)
Paraoranssi (E 110 – 200 mg:n kova kapseli)

Painomuste

Shellakka
Propyleeniglykoli
Indigokarmiinalumiinilakka (E 132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Rozlytrek 100 mg kovat kapselit

HDPE-purkit sisältävät 30 kovaa kapselia. Purkissa on avaamattomuuden osoittava turvasuljin, ja korkkiin on integroitu silikageelikuivausainetta.

Rozlytrek 200 mg kovat kapselit

HDPE-purkit sisältävät 90 kovaa kapselia. Purkissa on avaamattomuuden osoittava turvasuljin, ja korkkiin on integroitu silikageelikuivausainetta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 31. heinäkuuta 2020
Myyntiluvan uudistamispäivä: 30. toukokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAVALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta saadaan lisätietoja entrektinibin tehosta potilaille, joilla on lähtötilanteessa keskushermostosairaus, myyntiluvan haltijan pitää tehdä satunnaistettu kontrolloitu kritsotinibiin vertaileva tutkimus potilaille, jotka sairastavat <i>ROS1</i> -positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää ja jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa, ja toimittaa sen tulokset. Ensisijainen päätetapahtuma on	31. joulukuuta 2027

Kuvaus	Määräaika
etenemättömyysaika niiden potilaiden osajoukossa, joilla on lähtötilanteessa etäpesäkkeitä keskushermostossa. Kliinisen tutkimuksen raportti pitää toimittaa mainittuun päivämäärään mennessä.	

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 a artiklan 4 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta entrektinibin histologiasta riippumaton teho aikuisille ja pediatrialle potilaille varmistetaan tarkemmin, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa käynnissä olevien tutkimusten STARTRK-2, STARTRK-NG ja mahdollisten muiden hyväksytyt tutkimussuunnitelman mukaisesti toteutettavien kliinisten tutkimusten yhdistetty analyysi <i>NTRK</i> -fuusioposiitivisten potilaiden otoskoon suurentamiseksi. Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa integroitua tilastoanalyysia koskevan suunnitelman mukaisesti saatavissa olevat <i>NTRK</i> :ta koskevan tehon suhteen arvioitavissa olevien aikuisten ja pediatrien potilaiden, mukaan lukien nuorten, hoidon turvallisuuden ja tehon välianalyysin tulokset.	31. maaliskuuta 2027
Jotta muiden molekyyli muutosten tai niiden puuttumisen vaikutusta entrektinibin tehoon selvitetään tarkemmin, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa plasmasta ja/tai kudoksesta tehtävän kasvaimen geeniprofiloinnin tulokset lähtötilanteessa ja taudin edetessä, jos mahdollista, sekä päivitetyssä yhdistetyssä analyysissa mukana olevien potilaiden kasvainten histologian mukaiset kliiniset hoitotulokset.	31. maaliskuuta 2027

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rozlytrek 100 mg kovat kapselit
entrektinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg entrektinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, kova.

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1460/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

rozlytrek 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rozlytrek 100 mg kovat kapselit
entrektinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg entrektinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, kova.

30 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rozlytrek 200 mg kovat kapselit
entrektinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg entrektinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja atsoväriaine paraoranssia (E 110). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, kova.

90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1460/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

rozlytrek 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rozlytrek 200 mg kovat kapselit
entrektinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg entrektinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja atsoväriaine paraoranssia (E 110). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, kova.

90 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rozlytrek 100 mg kovat kapselit Rozlytrek 200 mg kovat kapselit entrektinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rozlytrek on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rozlytrek-kapseleita
3. Miten Rozlytrek-kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rozlytrek-kapseleiden säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rozlytrek on ja mihin sitä käytetään

Mitä Rozlytrek on

Rozlytrek on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena entrektinibiä.

Mihin Rozlytrek-kapseleita käytetään

Rozlytrek-kapseleita käytetään

- aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille elimistön eri osissa sijaitsevien kiinteiden (syöpä)kasvainien hoitoon, kun kasvain aiheutuu muutoksesta neurotrofisisessa tyrosiinikinaasireseptorigeenissä (*NTRK*-geenissä)
- aikuisille ei-pienisoluiseksi keuhkosyöväksi kutsutun keuhkosyöpätyypin hoitoon; tällainen syöpä aiheutuu muutoksesta geenissä nimeltään *ROS1*.

NTRK-geenifuusiopositiiviset kiinteät syöpäkasvaimet

Rozlytrek-kapseleita käytetään

- kun testi on osoittanut, että syöpäsoluissa on muutos *NTRK*-geenissä, ja kun syöpä on levinnyt sairastuneessa elimessä tai muihin elimiin tai jos syövän poistamiseksi tehtävästä leikkauksesta todennäköisesti aiheutuu vaikea-asteisia seurauksia (ks. jäljempänä Miten Rozlytrek vaikuttaa) ja
- jos et ole saanut hoitoa *NTRK*:n estäjiksi kutsutuilla lääkkeillä
- kun muut hoidot eivät ole tehonneet tai eivät sovi sinulle.

ROS1-positiivinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Rozlytrek-kapseleita käytetään, jos

- keuhkosityöpä on ROS1-positiivinen, mikä tarkoittaa, että syöpäsoluissa on muutos ROS1-geenissä (ks. jäljempänä Miten Rozlytrek vaikuttaa).
- keuhkosityöpä on edennyt eli se on esimerkiksi levinnyt muualle elimistöön (muodostanut etäpesäkkeitä) ja
- et ole saanut hoitoa lääkkeillä, joita kutsutaan ROS1:n estäjiksi.

Miten Rozlytrek vaikuttaa

Rozlytrek vaikuttaa estämällä poikkeavien entsyymien toimintaa. Poikkeavuus aiheutuu muutoksesta entsyymejä tuottavissa NTRK- tai ROS1-geeneissä. Virheelliset entsyymit edistävät syöpäsolujen kasvua.

Rozlytrek voi hidastaa syövän kasvua tai pysäyttää sen. Se voi myös vaikuttaa siten, että syöpäkasvain pienenee.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rozlytrek-kapseleita

Älä ota Rozlytrek-kapseleita

- jos olet allerginen entretinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos olet epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat Rozlytrek-kapseleita.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Rozlytrek-kapseleita

- jos sinulla on äskettäin ollut muistamattomuutta, sekavuutta, aistiharhoja tai mielentilan muutoksia
- jos sinulla on aiemmin ollut luunmurtumia tai sairauksia, jotka voivat suurentaa luunmurtumien riskiä, kuten luukato (osteoporoosi) tai osteopenia
- jos käytät veren virtsahappopitoisuutta pienentävää lääkitystä
- jos sinulla on sydämen vajaatoimintaa (sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta, jotta elimistö saisi happea); sen oireita voivat olla yskä, hengenahdistus ja säärien tai käsivarsien turpoaminen
- jos sinulla on sydämen johtumishäiriö, jota kutsutaan pidentyneeksi QTc-ajaksi; se voidaan todeta sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä) tai matalat veren elektrolyyttitasot (kalium, magnesium, kalsium tai fosfori).
- jos sinulla on galaktoosi-intoleranssiksi, synnynnäiseksi laktaasin puutokseksi tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriöksi kutsuttu perinnöllinen sairaus.

Muut lääkevalmisteet ja Rozlytrek

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Rozlytrek voi muuttaa joidenkin toisten lääkkeiden vaikutusta. Jotkut toiset lääkkeet voivat myös muuttaa Rozlytrek-kapseleiden vaikutusta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- lääkkeitä sieni-infektioiden hoitoon (sienilääkkeitä), kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia, vorikonatsolia, posakonatsolia
- lääkkeitä aidsin/hiv-infektion hoitoon, kuten ritonaviiria tai sakinaviiria
- rohdosvalmistetta masennuksen hoitoon: mäkikuismaa

- lääkkeitä kouristuskohtausten hoitoon (epilepsialääkkeitä), kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia
- lääkkeitä tuberkuloosin hoitoon, kuten rifampisiinia, rifabutiinia
- lääkkeitä kiinteiden syöpien ja verisyöpien hoitoon: topotekaania, lapatinibia, mitoksantronia, apalutamidia, metotreksaattia
- lääkettä niveltulehdusten tai nivelten autoimmuunisairauksien (nivelreuma) hoitoon: metotreksaattia
- lääkettä migreenityyppisen päänsäryn hoitoon: ergotamiinia
- lääkettä voimakkaan kivun lievittämiseen: fentanyyliä
- lääkettä psyykkisten sairauksien (psykoosien) tai tahattomien liikkeiden ja äännähtelyjen eli Touretten oireyhtymän hoitoon: pimotsidia
- lääkettä sydämen rytmihäiriöiden hoitoon: kinidiiniä
- lääkkeitä veritulppien muodostumisen ehkäisemiseen: varfariinia, dabigatraanieteksilaaattia
- lääkkeitä mahan refluksitaudin (närsästyksen) hoitoon: sisapridia, omepratsolia
- lääkkeitä veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen: atorvastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia
- lääkkeitä, jotka lamaavat elimistön immuunijärjestelmää tai joita käytetään elinsiirteen hylkimisreaktion estämiseen: sirolimuusia, takrolimuusia, siklosporiinia
- lääkkeitä masennuksen hoitoon: paroksetiinia, fluvoksamiinia
- lääkkeitä verensokeripitoisuuden pienentämiseen: repaglinidia, tolbutamidia
- lääkkeitä korkean verenpaineen hoitoon: bosentaania, felodipiinia, nifedipiinia, verapamiilia.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole siitä varma), käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen kuin otat Rozlytrek-kapseleita.

Rozlytrek ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua äläkä syö greippihedelmiä tai pomeranssia Rozlytrek-hoidon aikana, sillä ne saattavat lisätä haitallisesti veressä olevaa lääkemäärää.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Naiset ja ehkäisy

Et saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, sillä lääke voi vahingoittaa vauvaa. Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 5 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Ei tiedetä, heikentääkö Rozlytrek ehkäisyvalmisteiden (ehkäisytablettien tai hormonaalisten ehkäisyimplanttien) tehoa. Sinun pitää käyttää jotakin toista luotettavaa ehkäisymenetelmää, kuten estemenetelmää (esim. kondomia), jotta et tule raskaaksi Rozlytrek-hoidon aikana etkä 5 viikkoon hoidon lopettamisen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa sinulle ja kumppanillesi sopivista ehkäisymenetelmistä.

Miehet ja ehkäisy

Naiskumppanisi ei saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, sillä lääke voi vahingoittaa vauvaa. Jos naiskumppanisi voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sinulle ja kumppanillesi sopivista ehkäisymenetelmistä.

Raskaus

- Älä ota Rozlytrek-kapseleita, jos olet raskaana, sillä ne voivat vahingoittaa vauvaa.
- Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana tai 5 viikon kuluessa viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, kerro siitä heti lääkärille.

Imetys

Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä ei tiedetä, voiko Rozlytrek erittyä rintamaitoon ja siten vahingoittaa vauvaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rozlytrek saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Rozlytrek-hoidosta voi aiheutua

- näön sumenemista
- huimauksen tunnetta
- pyörtymistä (tajunnanmenetystä)
- väsymyksen tunnetta
- mielentilan muutoksia, sekavuutta tai epätodellisten asioiden näkemistä (aistiharhoja).

Jos tällaista esiintyy, et saa ajaa autoa tai polkupyörää etkä käyttää raskaita koneita ennen kuin oireet häviävät. Varmista lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, voitko ajaa autoa tai käyttää koneita.

Rozlytrek sisältää

- **laktoosia** (eräänlaista sokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
- **paraoranssia (E 110) (vain 200 mg:n kovat kapselit)**, joka on väriainetta ja saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Rozlytrek-kapseleita otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Aikuiset

- Suositeltu annos on kolme 200 mg:n kapselia kerran päivässä (kokonaisannos 600 mg).
- Jos olet huonovointinen, lääkäri voi joskus pienentää annosta, keskeyttää hoidon lyhyeksi aikaa tai lopettaa hoidon kokonaan.

Lapset

- Rozlytrek-kapseleita voidaan käyttää vähintään 12-vuotiaiden lasten hoitoon.
- Lääkäri laskee oikean annoksen lapsen pituuden ja painon perusteella.

Miten lääke otetaan

Rozlytrek-kapselit otetaan suun kautta ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Niele kapselit kokonaisina. Älä avaa äläkä liuota kapseleita, koska kapselin sisältö on hyvin kitkeränmakuista.

Jos oksennat Rozlytrek-kapselin ottamisen jälkeen

Jos oksennat heti Rozlytrek-annoksen ottamisen jälkeen, ota uusi annos.

Jos otat enemmän Rozlytrek-kapseleita kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Rozlytrek-kapseleita kuin sinun pitäisi, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohtat ottaa Rozlytrek-kapselin

- Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on yli 12 tuntia, ota unohtunut annos heti, kun huomaat sen unohtuneen.
- Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on alle 12 tuntia, älä ota unohtunutta annosta. Ota silloin seuraava annos tavanomaisena ajankohtana.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Rozlytrek-kapseleiden oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa Rozlytrek-kapseleita joka päivä niin pitkään kuin lääkäri määrää niitä sinulle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytössä voi ilmetä seuraavia haittavaikutuksia.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista otettuasi Rozlytrek-valmistetta; lääkäri voi pienentää annosta, keskeyttää hoidon lyhyeksi aikaa tai lopettaa hoidon kokonaan:

- yskää, hengenahdistusta ja säärien tai käsivarsien turpoamista (nesteiden kertymistä elimistöön), jotka voivat olla merkkejä sydänsairauksista
- sekavuuden tunnetta, mielialamuutoksia, muistivaikeuksia tai epätodellisten asioiden näkemistä (aistiharhoja)
- huimauksen tai pyörörytymisen tunnetta tai tunnet, että sydämesi syke on epäsäännöllinen tai nopea, sillä ne voivat viitata sydämen rytmihäiriöihin
- nivelkipua, luukipua, virheasentoja tai muutoksia liikuntakyvyssäsi, sillä ne voivat viitata luunmurtumiin
- munuaisvaivoja tai niveltulehduksen, sillä nämä voivat johtua veren suuresta virtsahappopitoisuudesta.

Muita haittavaikutuksia

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset: saattavat ilmetä useammalle kuin 1 potilaalle kymmenestä:

- väsymyksen tunne
- ummetus
- makuaistin muutokset
- horjumisen tai huimauksen tunne
- turpoaminen
- ripuli
- pahoinvointi
- poikkeavat tuntoaistimukset, kuten kutina, kihelmöinti tai pistely
- veren punasolujen vähyys (anemia)
- hengenahdistus
- painon nousu
- suurentunut kreatiniinipitoisuus veressä (kreatiniini on aine, joka poistuu elimistöstä tavallisesti munuaisten kautta virtsaan)

- oksentelu
- yskä
- kuume
- lihaskipu
- kipu, mukaan lukien selkäkipu, niskakipu, luuston ja lihasten kipu, raajakipu
- maha- tai nivelkipu
- mikä tahansa luukipu, virheasento tai muutos liikuntakyvyssä (luunmurtumat)
- päänsärky
- matala verenpaine
- suurentunut tiettyjen maksaentsyymien (ASAT/ALAT) pitoisuus veressä
- poikkeava epämiellyttävä tuntemus käsivarsissa ja säärissä
- lihasten koordinaatiokyvyn häviäminen, horjuminen kävellessä
- normaalin unirytmien häiriöt
- keuhkoinfektio
- virtsatieinfektio
- lihasheikkous
- heikentynyt ruokahalu
- näön sumeneminen
- ihottuma
- vähentynyt eräänlaisten veren valkosolujen (neutrofiilien) määrä
- kyvyttömyys tyhjentää virtsarakko kokonaan
- nielemisvaikeudet.

Yleiset: saattavat ilmaantua enintään 1 potilaalle kymmenestä:

- mielialahäiriöt
- elimistön kuivuminen
- neste keuhkoissa
- pyörtyminen
- ihon lisääntynyt herkkyys auringonvalolle.

Melko harvinaiset: saattavat ilmaantua enintään 1 potilaalle sadasta:

- veressä olevien tiettyjen kemiallisten aineiden muutokset, jotka aiheutuvat kasvainsolujen nopeasta hajoamisesta, mikä voi vaurioittaa elimiä, esimerkiksi munuaisia, sydäntä ja maksaa.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rozlytrek-kapseleiden säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rozlytrek sisältää

Vaikuttava aine on entrektinibi.

Rozlytrek 100 mg: yksi kapseli sisältää 100 mg entrektinibiä.

Rozlytrek 200 mg: yksi kapseli sisältää 200 mg entrektinibiä.

Muut aineet ovat:

- *Kapselin sisältö:* viinihappo, laktoosi (ks. kohta 2 Rozlytrek sisältää laktoosia), hypromelloosi, krospovidoni, mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti.
- *Kapselikuori:* hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E172; Rozlytrek 100 mg:n kapselit), paraoranssi (E 110; Rozlytrek 200 mg:n kapselit; ks. kohta 2 Rozlytrek sisältää paraoranssia [E 110]).
- *Painomuste:* shellakka, propyleeniglykoli, indigokarmiinalumiinilakka (E 132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rozlytrek 100 mg kovat kapselit ovat läpinäkymättömiä, keltaisia, ja niiden runko-osaan on painettu sinisellä ENT 100.

Rozlytrek 200 mg kovat kapselit ovat läpinäkymättömiä, oransseja, ja niiden runko-osaan on painettu sinisellä ENT 200.

Kapselit on pakattu purkkeihin, jotka sisältävät

- 30 Rozlytrek 100 mg kovaa kapselia tai
- 90 Rozlytrek 200 mg kovaa kapselia

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa tämä pakkauseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>