

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rozlytrek 100 mg kemény kapszula
Rozlytrek 200 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Rozlytrek 100 mg kemény kapszula

100 mg entrektinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

65 mg laktózt tartalmaz kemény kapszulánként.

Rozlytrek 200 mg kemény kapszula

200 mg entrektinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok

130 mg laktózt és 0,6 mg sunset yellow FCF azoszínezéket (E 110) tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Rozlytrek 100 mg kemény kapszula

2-es méretű (18 mm hosszú), kemény kapszula, sárga, átlátszatlan alsó és felső résszel, az alsó részen kék színnel rányomatott „ENT 100” jelöléssel.

Rozlytrek 200 mg kemény kapszula

0-ás méretű (21,7 mm hosszú), kemény kapszula, narancssárga, átlátszatlan alsó és felső résszel, az alsó részen kék színnel rányomatott „ENT 200” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rozlytrek monoterápiában alkalmazva, neurotrop tirozinreceptor-kináz- (*NTRK*) génfüziót mutató szolid tumoros felnőttek, valamint 12 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott olyan betegeknél,

- akiknél a betegség lokálisan előrehaladott, metasztatikus, vagy akiknél a műtéti reszekció valószínűleg súlyos morbiditást okozna, és
- akik nem kaptak korábban *NTRK*-gátlót, és
- akiknél nem állnak rendelkezésre kielégítő kezelési lehetőségek (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A Rozlytrek monoterápiában alkalmazva olyan *ROS1*-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőrákban (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket korábban nem kezeltek *ROS1*-gátlókkal.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Rozlytrek-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell elkezdenie.

Betegkiválasztás

NTRK-génfúzió-pozitív szolid tumorok

Az *NTRK*-génfúzió-pozitív szolid tumorban szenvedő betegek kiválasztásához validált vizsgálati módszer szükséges. A Rozlytrek-kezelés megkezdése előtt az *NTRK*-génfúzió-pozitív státuszt igazolni kell (lásd 5.1 pont).

ROS1-pozitív nem kissejtes tüdőrák

A *ROS1*-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek kiválasztásához validált vizsgálati módszer szükséges. A Rozlytrek-kezelés megkezdése előtt igazolni kell a *ROS1*-pozitív státuszt (lásd 5.1 pont).

Adagolás

Felnőttek

Az entrektinib javasolt dózisa felnőtteknek 600 mg, naponta egyszer.

Gyermekek és serdülők

Az entrektinib javasolt dózisa 12 éves és annál idősebb gyermekeknek és serdülőknek 300 mg/m² testfelület (*body surface area*, BSA), naponta egyszer (lásd 1. táblázat).

1. táblázat: Javasolt adagolás gyermekeknek és serdülőknek

Testfelület (BSA)	Naponta egyszeri dózis
1,11–1,50 m ²	400 mg
≥1,51 m ²	600 mg

A kezelés időtartama

A Rozlytrek-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig javasolt folytatni.

Késett vagy kihagyott dózisok

Ha a beteg elmulasztott egy esedékes Rozlytrek-dózist bevenni, pótolhatja azt, kivéve, ha a következő dózis bevétele 12 órán belül esedékes. Amennyiben közvetlenül a Rozlytrek bevitelét követően hányás lép fel, az adott dózis újra bevehető.

Dózismódosítások

A mellékhatások kezeléséhez szükséges lehet a Rozlytrek-kezelés ideiglenes megszakítása, a dózis csökkentése vagy a kezelés leállítása bizonyos meghatározott mellékhatások esetén (lásd 4. táblázat) vagy a kezelőorvos értékelése alapján, ha azt a beteg biztonsága vagy a tolerálhatóság indokolja.

Felnőttek

Felnőttek esetében a Rozlytrek dózisa a tolerálhatóság alapján legfeljebb 2 alkalommal csökkenthető (lásd 2. táblázat). A Rozlytrek-kezelést véglegesen le kell állítani, ha a beteg nem képes tolerálni a naponta egyszeri 200 mg dózist.

2. táblázat: Dóziscsökkentési ütemterv felnőtt betegek részére

Dóziscsökkentési ütemterv	Dózisszint
Ajánlott dózis	600 mg naponta egyszer
Első dóziscsökkentés	400 mg naponta egyszer
Második dóziscsökkentés	200 mg naponta egyszer

Gyermekek és serdülők

12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők esetében a Rozlytrek dózisa a tolerálhatóság miatt legfeljebb 2 alkalommal csökkenthető (lásd 3. táblázat).

Bizonyos betegeknél intermittáló adagolási rendre van szükség az ajánlott csökkentett teljes heti gyermekgyógyászati dózis eléréséhez. A Rozlytrek-kezelést véglegesen le kell állítani, ha a beteg nem képes tolerálni a legalacsonyabb csökkentett dózist.

3. táblázat: Dóziscsökkentési ütemterv gyermekeknek és serdülőknek

Intézkedés	BSA: 1,11–1,50 m ² (naponta egyszer)	BSA: ≥1,51 m ² (naponta egyszer)
Ajánlott dózis	400 mg	600 mg
Első dóziscsökkentés	300 mg	400 mg
Második dóziscsökkentés	200 mg, hetente 5 napon át*	200 mg
*hetente 5 napon át: hétfő, szerda, péntek, szombat és vasárnap		

A Rozlytrek dózisének meghatározott mellékhatások esetén történő módosítására vonatkozó ajánlásokat felnőtt, gyermek és serdülő betegek részére a 4. táblázat tartalmazza (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4. táblázat: A Rozlytrek ajánlott dózismódosításai mellékhatások esetén felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Pangásos szívelégtelenség	Közepes vagy mérsékelt aktivitás vagy terhelés esetén tünetekkel jár, beleértve amikor beavatkozást igényel (2-es vagy 3-as fokozat).	<ul style="list-style-type: none"> • A Rozlytrek adagolását fel kell függeszteni, amíg a panaszok vissza nem térnek ≤1-es fokozatúra. • A kezelést csökkentett dózissal kell folytatni.
	Súlyos, nyugalmi állapotban, minimális aktivitás vagy terhelés esetén is tünetekkel jár, vagy beavatkozást igényel (4-es fokozat).	<ul style="list-style-type: none"> • A Rozlytrek adagolását fel kell függeszteni, amíg a panaszok vissza nem térnek ≤1-es fokozatúra. • A kezelést csökkentett dózissal kell folytatni vagy le kell állítani, ahogy klinikailag indokolt.

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Kognitív zavarok	Nem tolerálható, de mérsékelten súlyos változások, amelyek zavarják a napi tevékenységeket (nem tolerálható 2-es fokozat).	<ul style="list-style-type: none"> ● A Rozlytrek adagolását fel kell függeszteni, amíg a tünetek vissza nem térnek a kiindulási szintre vagy ≤ 1-es fokozatúra. ● A kezelést ugyanazzal vagy csökkentett dózissal kell folytatni, ahogy klinikailag indokolt.
	Súlyos változások, amelyek korlátozzák a napi tevékenységeket (3-as fokozat).	<ul style="list-style-type: none"> ● A Rozlytrek adagolását fel kell függeszteni, amíg a tünetek vissza nem térnek a kiindulási szintre vagy ≤ 1-es fokozatúra. ● A kezelést csökkentett dózissal kell folytatni.
	Az esemény sürgős beavatkozást igényel (4-es fokozat).	<ul style="list-style-type: none"> ● Elhúzódó, súlyos vagy nem tolerálható események esetén a Rozlytrek-kezelést le kell állítani, ahogy klinikailag indokolt.
Hyperurikaemia	Tünetekkel járó vagy 4-es fokozatú.	<ul style="list-style-type: none"> ● Húgysavcsökkentő gyógyszeres kezelést kell elkezdni. ● A Rozlytrek adagolását fel kell függeszteni a jelek és tünetek javulásáig. ● A Rozlytrek-kezelést ugyanolyan vagy csökkentett dózissal kell folytatni.
QT-intervallum megnyúlása	QTc 481–500 ms	<ul style="list-style-type: none"> ● A Rozlytrek adagolását fel kell függeszteni, amíg az értékek vissza nem térnek a kiindulási szintre. ● A kezelést ugyanazzal a dózissal kell újra kezdeni.
	QTc nagyobb mint 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> ● A Rozlytrek adagolását fel kell függeszteni, amíg a QTc-intervallum a kiindulási szintre javul. ● A kezelést ugyanazzal a dózissal kell újra kezdeni, ha a QT-megnyúlás okai azonosításra és kezelésre kerültek. ● A kezelést csökkentett dózissal kell újra kezdeni, ha a QT-megnyúláshoz vezető egyéb okokat <u>nem</u> azonosították.
	<i>Torsade de pointes</i> , polimorf kamrai tachycardia, súlyos arrhythmia jelei és tünetei	<ul style="list-style-type: none"> ● A Rozlytrek-kezelést végleg le kell állítani.

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Transzamináz-emelkedések	3-as fokozat	<ul style="list-style-type: none"> ● A Rozlytrek adagolását fel kell függeszteni, amíg az értékek vissza nem térnek a kiindulási szintre vagy ≤ 1-es fokozatúra. ● A kezelést ugyanazzal a dózissal kell újra kezdeni, ha a mellékhatás 4 héten belül rendeződik. ● A kezelést véglegesen le kell állítani, ha a mellékhatás 4 héten belül nem rendeződik. ● A kezelést csökkentett dózissal kell újra kezdeni visszatérő 3-as fokozatú, de 4 héten belül rendeződő mellékhatás esetén.
	4-es fokozat	<ul style="list-style-type: none"> ● A Rozlytrek adagolását fel kell függeszteni, amíg az értékek vissza nem térnek a kiindulási szintre vagy ≤ 1-es fokozatúra. ● A kezelést csökkentett dózissal kell újra kezdeni, ha a mellékhatás 4 héten belül rendeződik. ● A kezelést véglegesen le kell állítani, ha a mellékhatás 4 héten belül nem rendeződik. ● A kezelést véglegesen le kell állítani visszatérő, 4-es fokozatú mellékhatások esetén.
	GPT/ALAT vagy GOT/ASAT a normálérték felső határának 3-szorosánál nagyobb, amely a normálérték felső határának 2-szeresénél nagyobb összbilirubinszinttel jár együtt (cholestasis vagy hemolysis nélkül)	<ul style="list-style-type: none"> ● A Rozlytrek-kezelést véglegesen le kell állítani.
Anaemia vagy neutropenia	3-as vagy 4-es fokozat	<ul style="list-style-type: none"> ● A Rozlytrek adagolását fel kell függeszteni, amíg az értékek vissza nem térnek ≤ 2-es fokozatúra vagy a kiindulási szintre. ● A kezelést ugyanazzal vagy csökkentett dózissal kell újra kezdeni, ahogy az klinikailag indokolt.

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Egyéb klinikailag releváns mellékhatások	3-as vagy 4-es fokozat	<ul style="list-style-type: none"> • A Rozlytrek adagolását fel kell függeszteni, amíg a mellékhatás meg nem oldódik vagy amíg a panaszok vissza nem térnek a kiindulási szintre vagy 1-es fokozatúra. • A kezelést ugyanazzal vagy csökkentett dózissal kell újra kezdeni, ha a panaszok 4 héten belül rendeződnek. • Meg kell fontolni a kezelés végleges leállítását, ha a mellékhatás 4 héten belül nem rendeződik. • A kezelést véglegesen le kell állítani visszatérő, 4-es fokozatú mellékhatások esetén.
*Súlyosság a National Cancer Institute nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai (NCI CTCAE) 4.0 verzió szerint		

Erős vagy mérsékelten erős CYP3A-inhibitorok

Az erős vagy mérsékelten erős CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazását felnőtteknél és 12 éves és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél el kell kerülni (lásd 4.4 pont).

Felnőtteknél, ha az egyidejű alkalmazást nem lehet elkerülni, az erős vagy mérsékelten erős CYP3A-inhibitorok és a Rozlytrek alkalmazását 14 napra kell korlátozni, és a Rozlytrek dózisének a következők szerint kell csökkenteni:

- naponta egyszeri 100 mg-ra erős CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.5 pont),
- naponta egyszeri 200 mg-ra mérsékelten erős CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás esetén.

Az erős vagy mérsékelten erős CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazásának abbahagyása után a Rozlytrek-kezelés folytatható, az erős vagy mérsékelten erős CYP3A-inhibitor megkezdése előtt alkalmazott dózisban. A hosszú felezési idővel rendelkező CYP3A4-inhibitorok esetében kimosási időszakokra lehet szükség (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves és annál idősebb betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Alapbetegségként fennálló enyhe (Child–Pugh A osztályú), közepesen súlyos (Child–Pugh B osztályú) vagy súlyos (Child–Pugh C osztályú) májkárosodásban szenvedő betegek esetén nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében szorosan monitorozni kell a májfunkciót és a mellékhatásokat (lásd 4. táblázat).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Az entrektinib alkalmazását súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében az entrektinib biztonságosságát és hatásosságát nem bizonyították. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 fejezetben található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

Az alkalmazás módja

A Rozlytrek szájon át alkalmazandó. A Rozlytrek kemény kapszulákat egészben kell lenyelni, és tilos azokat felnyitni vagy feloldani, mivel a kapszula tartalma nagyon keserű. A Rozlytrek étellel vagy anélkül is bevehető (lásd 5.2 pont) de grépfrúttal vagy grépfrútlével nem szabad bevenni (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hatásosság a különböző tumortípusokban

A Rozlytrek előnyös hatását egykarú vizsgálatokkal támasztották alá, amelyek viszonylag kis számú, olyan betegekre terjedtek ki, akiknek a daganatában kimutatható volt az *NTRK*-génfúzió. A Rozlytrek kedvező hatását az összesített válaszarány és a válasz időtartama alapján, korlátozott számú tumortípusban igazolták. A hatás mértéke különbözhet a tumor típusától, valamint az egyidejű genomikai eltérésektől függően (lásd 5.1 pont). Ezért a Rozlytrek csak akkor alkalmazható, ha nem állnak rendelkezésre kielégítő terápiás lehetőségek (pl. amelyek megalapozottan klinikai előnnyel járnak, vagy ezeket a kezelési lehetőségeket már kimerítették).

Kognitív zavarok

A Rozlytrek-vel végzett klinikai vizsgálatok során kognitív zavarokat, köztük zavartságot, a mentális állapot változásait, memóriaromlást és hallucinációkat jelentettek (lásd 4.8 pont). A 65 év feletti betegeknél nagyobb gyakorisággal fordultak elő ezek az események, mint a fiatalabb betegeknél. A betegeknél a kognitív változások jeleit monitorozni kell.

A kognitív zavarok súlyosságától függően, a Rozlytrek-kezelést a 4.2 pont 4. táblázatában leírtak szerint kell módosítani.

A betegeket tájékoztatni kell a Rozlytrek-kezeléssel kapcsolatos, esetleges kognitív változásokról. A betegeket tájékoztatni kell, hogy amennyiben kognitív zavarok tüneteit tapasztalják, a tünetek megszűnéséig ne vezessenek és ne kezeljenek gépeket (lásd 4.7 pont).

Törések

Töréseket a klinikai vizsgálatok során Rozlytrek-vel kezelt gyermekek és serdülők 25,0%-ánál (19/76) tapasztaltak (lásd 4.8 pont). A csonttörések többnyire a 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében fordultak elő, és az alsó végtagot (többnyire a combcsontot, a sípcsontot, a láb csontjait és a lábszárcsontot) érintő törések voltak. Mind a felnőttek, mind a gyermekek és serdülők esetében a törések egy része esés vagy az érintett területet ért egyéb trauma során következett be. Tizenhárom gyermek- és serülőkorú betegnél történt egynél több törés, továbbá 3 gyermek- és serülőkorú betegnél a Rozlytrek-kezelést törés miatt szakították meg. A gyermekek és serdülők által tapasztalt törési események többsége rendeződött. Öt gyermek és serülőkorú beteg hagyta abba a kezelést a törések miatt.

Azokat a betegeket, akiknél törések jelei és tünetei (pl. fájdalom, járászavar, a mobilitás változásai, deformitás) jelentkeznek, azonnal ki kell vizsgálni.

Hyperurikaemia

Az entrektinibbel kezelt betegeknek hyperurikaemiát figyeltek meg. A szérumban a húgysavszintjét ellenőrizni kell a Rozlytrek-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt periódikusan. A betegeknek a hyperurikaemia jeleit és tüneteit monitorozni kell. A húgysavcsökkentő gyógyszeres kezelést el kell kezdeni, amint klinikailag indokolt és a Rozlytrek-kezelést fel kell függeszteni, amíg a hyperurikaemia jelei és tünetei fennállnak. A Rozlytrek dózist a súlyosság alapján a 4.2 pontban található 4. táblázatnak megfelelően kell módosítani.

Pangásos szívelégtelenség

A Rozlytrek-kezelés végzett klinikai vizsgálatok során a betegek kevesebb mint 5%-ánál pangásos szívelégtelenséget jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezeket a reakciókat egyaránt megfigyelték olyan betegeknek, akiknek kórtörténetében előfordult, illetve nem fordult elő szívbetegség, továbbá ezen reakciók a betegek 70%-ánál a megfelelő klinikai kezelés megkezdését és/vagy a Rozlytrek dózisának csökkentését/a kezelés megszakítását követően rendeződtek.

A pangásos szívelégtelenség tüneteit vagy ismert rizikófaktorait mutató betegeknek a balkamrai ejekciós frakciót (*left ventricular ejection fraction* – LVEF) értékelni kell a Rozlytrek-kezelés elkezdése előtt. A Rozlytrek-kezelést szedő betegeket gondosan monitorozni kell, és azokat, akiknél pangásos szívelégtelenség jelei és tünetei lépnek fel, beleértve a nehézlégzést vagy az ödémát, klinikailag megfelelő módon kell értékelni és kezelni.

A pangásos szívelégtelenség súlyossága alapján a Rozlytrek-kezelést a 4.2 pont 4. táblázatában leírtak szerint kell módosítani.

A QTc-intervallum megnyúlása

A klinikai vizsgálatok során a Rozlytrek-kezelést kapó betegeknek a QTc-intervallum megnyúlását figyelték meg (lásd 4.8 pont).

A Rozlytrek alkalmazását kerülni kell azoknál a betegeknek, akiknél a QTc-intervallum kiinduláskor hosszabb, mint 450 ms, veleszületett, megnyúlt QTc-szindrómában szenvedő betegeknek és azoknál a betegeknek, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QTc-intervallumot.

A Rozlytrek-kezelést kerülni kell olyan betegeknek, akiknél az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara áll fenn vagy jelentős szívbetegségük van, beleértve a friss myocardialis infarktust, pangásos szívelégtelenséget, instabil anginát, és bradyarrhythmiát. Ha a kezelőorvos véleménye az, hogy ezen állapotok bármelyikének fennállása ellenére a betegre nézve a Rozlytrek-kezelésből származó potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat, további monitorozást kell végezni és egy szakorvossal történő konzultációt fontolóra kell venni.

Az EKG és az elektrolitszintek értékelése kiinduláskor és a Rozlytrek-kezelés megkezdését követően egy hónappal ajánlott. Az EKG és az elektrolitszintek rendszeres monitorozása a Rozlytrek-kezelés alatt szintén javasolt, amint klinikailag indokolt.

A QTc-megnyúlás súlyossága alapján a Rozlytrek-kezelést a 4.2 pont 4. táblázatában leírtak szerint kell módosítani.

Fogamzóképes nők

A Rozlytrek magzati károsodást okozhat, ha terhes nőnél alkalmazzák. A fogamzóképes nőknek a Rozlytrek-kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább 5 hétig nagy hatékonyságú fogamzásgátlási módszereket kell alkalmazniuk.

A férfi betegeknek, amennyiben női partnerük fogamzóképes korú, a Rozlytrek-kezelés alatt és az utolsó dózis után még 3 hónapig nagy hatékonyságú fogamzásgátlási módszereket kell alkalmazniuk (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Gyógyszerkölcsönhatások

A Rozlytrek együttadása egy erős vagy mérsékelten erős CYP3A-inhibitorral növeli az entrektinib plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont), ami növelheti a mellékhatások gyakoriságát vagy súlyosságát. Az erős vagy mérsékelten erős CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazását felnőtteknél és 12 éves valamint annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél el kell kerülni. Felnőtteknél, ha az egyidejű alkalmazást nem lehet elkerülni, a Rozlytrek dózísát csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

A Rozlytrek-kezelés alatt a grépfrút, illetve a grépfrút tartalmú termékek fogyasztását kerülni kell.

A Rozlytrek együttadása egy erős vagy mérsékelten erős CYP3A- vagy P-gp-induktorral csökkenti az entrektinib plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont), ami csökkentheti a Rozlytrek hatásosságát, ezért kerülendő.

Laktózintolerancia

A Rozlytrek laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz-malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Sunset yellow FCF azoszínezék (E 110)

A Rozlytrek 200 mg kemény kapszula sunset yellow FCF (E110) azoszínezéket tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az entrektinib hatása más gyógyszerekre

Az entrektinib hatása CYP-szubsztrátokra

Az entrektinib a CYP3A4 gyenge inhibitora. Napi egyszeri 600 mg entrektinib együttadása orális midazolámmal (egy érzékeny CYP3A-szubsztrát), 50%-kal növelte a midazolám AUC-értékét, de a midazolám C_{max} értékét 21%-kal csökkentette. Óvatosan kell eljárni az entrektinib és szűk terápiás tartományú, érzékeny CYP3A4-szubsztrátok (pl. cizaprid, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimozid, kinidin, takrolimusz, alfentanil és sziirolimusz) együttadása esetén, a mellékhatások fokozott kockázata miatt.

Az entrektinib hatása P-gp-szubsztrátokra

Az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy az entrektinib gátló potenciállal rendelkezik a P-glikoprotein (P-gp) irányában.

Egyszeri 600 mg entrektinib dózis együttadása digoxinnal (egy érzékeny P-gp-szubsztrát), 28%-kal növelte a digoxin C_{max} -értékét, az AUC-értékét pedig 18%-kal. A digoxin renális clearance-e hasonló volt az önmagában alkalmazott digoxin-kezelés és az entrektinibbel egyidejűleg alkalmazott digoxin-kezelés esetében, ami az entrektinibnek a digoxin renális clearance-ére gyakorolt minimális hatását mutatja.

Az entrektinibnek a digoxin abszorpciójára gyakorolt hatása nem tekinthető klinikailag relevánsnak, de nem ismert, hogy az entrektinib hatása erősebb lenne az érzékenyebb orális P-gp-szubsztrátokra mint pl. a dabigatrán-etexilátra.

Az entrektinib hatása BCRP-szubsztrátokra

In vitro vizsgálatokban emlőrák-rezisztenciaprotein- (BCRP, *breast cancer resistance protein*) gátlást figyeltek meg.

Ennek a gátlásnak a klinikai jelentősége nem ismert, de óvatosan kell eljárni, ha az entrektinibet érzékeny orális BCRP-szubsztrátokkal (pl. metotrexát, mitoxantron, topotekán, lapatinib) adják együtt, a fokozott abszorpció kockázata miatt.

Az entrektinib hatása egyéb transzporter-szubsztrátokra

Az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy az entrektinib gyenge gátló potenciállal rendelkezik a szervesanion-szállító polipeptid (*organic anion-transporting polypeptide*), (OATP)1B1 irányában. Ennek a gátlásnak a klinikai jelentősége nem ismert, de óvatosan kell eljárni, ha az entrektinibet érzékeny orális OATP1B1-szubsztrátokkal (pl. atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin, repaglinid, boszentán) adják együtt, a fokozott abszorpció kockázata miatt.

Az entrektinib hatása a PXR által szabályozott enzimek szubsztrátjaira

Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy az entrektinib indukálhatja a pregnán X-receptor (PXR) által szabályozott enzimeket (pl. CYP2C-család és UGT). Az entrektinib együttadása CYP2C8-, CYP2C9- vagy CYP2C19-szubsztrátokkal (pl. repaglinid, warfarin, tolbutamid vagy omeprazol) csökkentheti ezek expozícióját.

Orális fogamzásgátlók

Jelenleg nem ismert, hogy az entrektinib csökkentheti-e a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Ezért a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek javasolt mechanikai módszert is alkalmazni (lásd 4.6 pont).

Más gyógyszerek hatása az entrektinibre

In vitro adatok alapján a CYP3A4 a predomináns enzim, amely irányítja az entrektinib metabolizmusát és fő aktív metabolitja, az M5 képződését.

CYP3A- vagy P-gp-induktorok hatása az entrektinibre

Az erős CYP3A-induktor rifampin többszöri orális adagjának az entrektinib egyetlen orális dóziséval történő egyidejű alkalmazása 77%-kal csökkentette az entrektinib AUC_{inf} értékét, és a C_{max} értékét pedig 56%-kal.

Kerülni kell az entrektinib CYP3A-/P-gp-induktorokkal (beleértve többek között a következőket: karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifampicin, közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), apalutamid, ritonavir) való együttes alkalmazását.

CYP3A- vagy P-gp-inhibitorok hatása az entrektinibre

Az erős CYP3A-inhibitor itraconazol egyidejű alkalmazása az entrektinib egyetlen orális dóziséval 600%-kal növelte az entrektinib AUC_{inf}, illetve 173%-kal a C_{max} értékét.

Az erős és közepesen erős CYP3A- vagy P-gp-inhibitorok (beleértve többek között a következőket: ritonavir, szakinavir, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol, grépfrút vagy keserűnarancs) együttes alkalmazását el kell kerülni. Ha az erős vagy közepesen erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, az entrektinib dózisének módosítására van szükség (lásd 4.2 pont).

Habár a P-gp-inhibitor gyógyszerek markáns hatása az entrektinib farmakokinetikájára nem várható, óvatosan kell eljárni erős vagy közepesen erős P-gp-inhibitorok (pl. verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoxamin, paroxetin) entrektinibbel történő együttadásakor, az entrektinib nagyobb expozíciójának kockázata miatt (lásd 5.2 pont).

A gyomor pH-ját növelő gyógyszerek hatása az entrektinibre

A protonpumpa-inhibitor (PPI) lanzoprazol együttes adása 600 mg egyszeri dózis entrektinibbel, 25%-kal csökkentette az entrektinib AUC értékét, a C_{max} értékét pedig 23%-kal.

Az entrektinib protonpumpa-inhibitorokkal vagy a gyomor pH-ját növelő más gyógyszerekkel (pl. H₂-receptor antagonisták vagy antacidok) való egyidejű alkalmazása esetén nem szükséges a dózis módosítása.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők / fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

Fogamzóképes korú nőknél a Rozlytrek-kezelés megkezdése előtt orvosi felügyelet mellett terhességi tesztet kell végezni.

A fogamzóképes korú nőbetegeknek a kezelés alatt és a Rozlytrek utolsó dózisa után még legalább 5 hétig nagy hatékonyságú fogamzásgátlási módszereket kell alkalmazniuk.

Jelenleg nem ismert, hogy az entrektinib csökkentheti-e a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát (lásd 4.5 pont). Ezért a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek javasolt mechanikus módszert is alkalmazni.

A férfi betegeknek, akiknek női partnere fogamzóképes korú, a kezelés alatt és a Rozlytrek utolsó dózisát követően még legalább 3 hónapig nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk (lásd 5.3 pont).

Terhesség

Az entrektinib terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Az állatkísérletek és a hatásmechanizmus alapján az entrektinib magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják (lásd 4.4 és 5.3 pont).

A Rozlytrek alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nőknél, akik nem használnak fogamzásgátlást.

A Rozlytrek-et szedő nőbeteget tájékoztatni kell a lehetséges magzatkárosító hatásról. A nőbetegeknek azt kell tanácsolni, hogy terhesség bekövetkezése esetén vegyék fel a kapcsolatot a kezelőorvosukkal.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az entrektinib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe.

Nem lehet kizárni a szoptatott gyermekekre gyakorolt kockázatokat.

A Rozlytrek-kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Állatokon nem végeztek termékenységi vizsgálatokat az entrektinib hatásának értékelésére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rozlytrek mérsékelten befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a tünetek megszűnéséig ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket, ha kognitív mellékhatásokat, syncope-t, homályos látást vagy szédülést tapasztalnak a Rozlytrek-kezelés alatt (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb ($\geq 20\%$) mellékhatások a fáradtság, székrekedés, dysgeusia, oedema, szédülés, hasmenés, hányinger, dysaesthesia, dyspnoe, anaemia, testtömeg-növekedés, emelkedett vér kreatininszint, fájdalom, kognitív zavarok, hányás, köhögés és láz voltak. A leggyakoribb súlyos mellékhatások ($\geq 2\%$) a tüdőinfekció (5,2%), dyspnoe (4,6%), kognitív károsodás (3,8%), pleurális effúzió (3,0%) és csonttörések (3,8%) voltak. Mellékhatás miatt a kezelést véglegesen a betegek 4,6%-ánál állították le.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 5. és 6. táblázat azokat a Rozyltrekel kezelt felnőtt, gyermek és serdülőkorú betegeknél előforduló gyógyszer mellékhatásokat foglalja össze, amelyek a felnőtt betegeknél végzett három klinikai vizsgálatban (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2), és egy, gyermekeknél és serdülőknél végzett vizsgálatban (STARTRK-NG) fordultak elő. Az expozíció medián időtartama 5,5 hónap volt.

A gyógyszer mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A következő gyakorisági kategóriák kerültek alkalmazásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes szervrendszereken belül a mellékhatások a csökkenő gyakoriság sorrendjében kerülnek feltüntetésre.

5. táblázat: A klinikai vizsgálatokban a Rozlytrek-kel kezelt felnőtt, gyermek és serdülő betegeknek előforduló gyógyszer mellékhatások összefoglalása (N=504)

Szervrendszer	Mellékhatás	Minden fokozat (%)	Gyakorisági kategória (minden fokozat)	≥3-as fokozat (%)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Tüdőinfekció ¹	13,1	Nagyon gyakori	6,0*
	Húgyúti fertőzés	12,7	Nagyon gyakori	2,6
Vérképzőszervi betegségek és tünetek	Anemia	28,2	Nagyon gyakori	9,7
	Neutropenia ²	11,3	Nagyon gyakori	4,4
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Testtömeg-növekedés	26,4	Nagyon gyakori	7,3
	Étvágycsökkenés	11,9	Nagyon gyakori	0,2
	Hyperurikaemia	9,1	Gyakori	1,8
	Kiszáradás	7,9	Gyakori	1,0
	Tumorlízis-szindróma	0,2	Nem gyakori	0,2*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia	42,3	Nagyon gyakori	0,4
	Szédülés ³	39,7	Nagyon gyakori	1,2
	Dysaesthesia ⁴	29,0	Nagyon gyakori	0,2
	Kognitív zavarok ⁵	24,2	Nagyon gyakori	4,4
	Fejfájás	17,5	Nagyon gyakori	1,0
	Perifériás szenzoros neuropathia ⁶	15,7	Nagyon gyakori	1,0
	Ataxia ⁷	15,7	Nagyon gyakori	0,8
	Alvászavarok ⁸	13,5	Nagyon gyakori	0,4
	Hangulati rendellenességek ⁹	9,1	Gyakori	0,6
	Syncope	4,6	Gyakori	3,0
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Homályos látás ¹⁰	11,9	Nagyon gyakori	0,4
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Pangásos szívelégtelenség ¹¹	3,0	Gyakori	2,2
	QT-intervallum megnyúlása az elektrokardiogramon	2,0	Gyakori	0,6
Érbetegségek és tünetek	Hypotensio ¹²	16,5	Nagyon gyakori	2,4
Légzőrendszeri betegségek és tünetek	Dyspnoe	27,0	Nagyon gyakori	5,8*
	Köhögés	21,4	Nagyon gyakori	0,6
	Pleurális effúzió	6,9	Gyakori	2,8
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Székrekedés	42,9	Nagyon gyakori	0,4
	Hasmenés	33,5	Nagyon gyakori	2,6
	Hányinger	32,1	Nagyon gyakori	0,8
	Hányás	23,2	Nagyon gyakori	1,2
	Hasi fájdalom	11,1	Nagyon gyakori	0,6
	Dysphagia	10,1	Nagyon gyakori	0,4

Szervrendszer	Mellékhatás	Minden fokozat (%)	Gyakorisági kategória (minden fokozat)	≥3-as fokozat (%)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Megemelkedett GOT/ASAT	17,5	Nagyon gyakori	3,6
	Megemelkedett GPT/ALAT	16,1	Nagyon gyakori	3,4
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés ¹³	11,5	Nagyon gyakori	1,4
	Fotoszenzitivitási reakció	2,8	Gyakori	0
A csont- és izomrendszer betegségei és tünetei	Myalgia	19,6	Nagyon gyakori	0,6
	Arthralgia	19,0	Nagyon gyakori	0,6
	Izomgyengeség	12,3	Nagyon gyakori	1,2
	Törések ^{14,15}	10,5	Nagyon gyakori	3,3
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Megemelkedett kreatininszint a vérben	25,4	Nagyon gyakori	0,6
	Vizeletretenció ¹⁶	10,9	Nagyon gyakori	0,6
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság ¹⁷	45,0	Nagyon gyakori	5,0
	Oedema ¹⁸	37,3	Nagyon gyakori	1,4
	Fájdalom ¹⁹	24,4	Nagyon gyakori	1,6
	Láz	20,0	Nagyon gyakori	0,8

³3–5-ös fokozat, beleértve a halálos kimenetelű mellékhatásokat is (beleértve 2 pneumonia-esetet, 2 dyspnoe-esetet és 1 tumorlízis-szindróma-esetet).

¹ Tüdőinfekció (bronchitis, alsó légúti fertőzés, tüdőinfekció, pneumonia, légzőszervi fertőzés, felső légúti fertőzés)

² Neutropenia (neutropenia, csökkent neutrophilszám)

³ Szédülés (szédülés, vertigo, poszturális szédülés)

⁴ Dysesthesia (paresthesia, hyperesthesia, hypaesthesia, dysaesthesia)

⁵ Kognitív zavarok (kognitív zavar, zavart állapot, figyelemzavar, memóriaromlás, amnézia, mentális állapotváltozások, hallucinációk, delírium, „vizuális hallucináció” és mentális zavar)

⁶ Perifériás szenzoros neuropathia (neuralgia, perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia)

⁷ Ataxia (ataxia, egyensúlyzavar, járási zavarok)

⁸ Alvászavarok (hypersomnia, insomnia, alvási rendellenesség, somnolentia)

⁹ Hangulati zavarok (szorongás, érzelmi labilitás, érzelmi zavarok, nyugtalanság, depressziós hangulat, euforikus hangulat, hangulatváltozás, hangulat-ingadozás, ingerlékenység, depresszió, tartós depresszív zavar, pszichomotoros retardáció)

¹⁰ Homályos látás (diplopia, homályos látás, látásromlás)

¹¹ Pangásos szívelégtelenség (akut jobb kamrai elégtelenség, szívelégtelenség, pangásos szívelégtelenség, krónikus jobb kamrai elégtelenség, csökkent ejekciós frakció, tüdőödéma)

¹² Hypotensio (hypotensio, ortosztatikuss hypotensio)

¹³ Kiütés (kiütés, maculopapularis kiütés, viszkető bőrkiütés, erythematosus bőrkiütés, papularis bőrkiütés)

¹⁴ Törések (bokatörés, combnyaktörés, combcsonttörés, szárcapocscsont-törés, lábféjtörés, törés, felkarcsonttörés, állkapocstörés, alsóvégtag-törés, patológiás törés, bordatörés, gerinc kompressziós törés, gerinctörés, stressztörés, sípcsonttörés, csuklótörés)

¹⁵ 798 gyógyszerbiztonsági szempontból értékelhető beteg, 2022. augusztus 2-i adatzárással

¹⁶Vizeletretenció (vizeletretenció, vizelet inkontinencia, nehezen induló vizeletürítés, vizeletürítési zavar, sürgős vizeletürítés)

¹⁷ Fáradtság (fáradtság, asthenia)

¹⁸ Oedema (arcödéma, folyadékretenció, generalizált oedema, lokalizált oedema, oedema, perifériás oedema, perifériás duzzanat)

¹⁹ Fájdalom (hátfájás, nyaki fájdalom, izom- és csontrendszeri mellkasi fájdalom, izom- és csontrendszeri fájdalom, végtagfájdalom)

6. táblázat: A klinikai vizsgálatokban a Rozlytrek-kel kezelt gyermekeknél és serdülőknél előforduló gyógyszer mellékhatások összefoglalása

Szervrendszer	Gyakoriság	Serdülők ¹ (N=7)	Összes gyermek és serdülő (N=32)
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Nagyon gyakori		Húgyúti fertőzés (18,8%), Tüdőinfekció (12,5%)
Vérképzőszervi betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anaemia (57,1%), Neutropenia (42,9%)	Anaemia (59,4%), Neutropenia (43,8%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Testtömeg-növekedés (57,1%), Étvágycsökkenés (14,3%)	Testtömeg-növekedés (50%), Étvágycsökkenés (31,3%), Kiszáradás (25%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Dysgeusia (42,9%), Dysaesthesia (28,6%), Hangulati zavarok (28,6%), Kognitív zavarok (14,3%), Fejfájás (14,3%), Syncope (14,3%), Perifériás szenzoros neuropathia (14,3%), Alvászavarok (14,3%)	Fejfájás (31,3%), Dysgeusia (21,9%), Hangulati zavarok (28,1%), Ataxia (15,6%), Alvászavarok (13,3%), Szédülés (12,5%), Perifériás szenzoros neuropathia (12,5%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori	Homályos látás (14,3%)	
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypotensio (14,3%)	Hypotensio (18,8%)
Légzőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Dyspnoe (28,6%), Köhögés (28,6%)	Dyspnoe (18,8%), Köhögés (50%), Pleurális effúzió (12,5%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger (71,4%), Hasi fájdalom (28,6%), Székrekedés (28,6%)	Hányinger (46,9%), Hasi fájdalom (28,1%), Székrekedés (43,8%), Hányás (34,4%), Hasmenés (37,5%)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Megemelkedett GOT/ASAT (57,1%), Megemelkedett GPT/ALAT (42,9%)	Megemelkedett GOT/ASAT (50%), Megemelkedett GPT/ALAT (50%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori		Kiütés (25%)
A csont- és izomrendszer betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Törések ² (15,4%), Arthralgia (14,3%), Myalgia (14,3%)	Törések ² (25,0%)
	Nagyon gyakori	Izomgyengeség (28,6%)	Izomgyengeség (18,8%)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Megemelkedett kreatininszint a vérben (57,1%)	Megemelkedett kreatininszint a vérben (43,8%), Vizeletretenció (21,9%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság (42,9%), Fájdalom (57,1%), Láz (57,1%)	Fáradtság (43,8%), Fájdalom (46,9%), Láz (56,3%), Oedema (18,8%)

% minden fokozatra vonatkozik

¹Serdülők (12 – <18 éves korig): 3-as fokozatú vagy annál súlyosabb jelentett mellékhatás a neutropenia és a fejfájás volt
² 76 gyógyszerbiztonsági szempontból értékelhető gyermek és serdülőkorú beteg, köztük 13 serdülőkorú beteg adataival, 2022. augusztus 2-i adatzárással

A kiemelt gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Kognitív zavarok

A klinikai vizsgálatok során számos kognitív tünetet jelentettek (lásd 4.4 pont). Ezek közé a tünetek közé a következők tartoztak: kognitív zavarok (6,3%), zavart állapot (7,3%), figyelemzavar (3,8%), memóriakárosodás (4,2%), amnézia (2,8%), mentális állapotváltozások (1,2%), hallucinációk (1,0%), delírium (0,8%), vizuális hallucináció (0,4%) és mentális zavar (0,2%). 3-as fokozatú kognitív zavarokat a betegek 4,4%-ánál jelentettek. A kiinduláskor központi idegrendszeri betegséggel rendelkező felnőtt betegeknél gyakrabban fordultak elő ilyen mellékhatások (29,7%), mint a központi idegrendszeri betegséggel nem rendelkező betegeknél (23,1%). A kognitív rendellenességek kialakulásáig eltelt medián idő 0,92 hónap volt.

Törések

Töréseket a felnőtt betegek 9,0%-ánál (65/722), valamint a gyermek és serdülőkorú betegek 25,0%-ánál (19/76) tapasztaltak. Általánosságban elmondható, hogy a törés helyének tumor érintettségét nem értékelték megfelelően, azonban néhány felnőtt betegnél jelentettek radiológiai eltéréseket, melyek esetlegesen a törés helyének tumor érintettségére utalnak. Mind a gyermek és serdülőkorú, mind pedig a felnőtt betegeknél a legtöbb törés csípőtáji, illetve más, alsó végtagot (pl. combcsont vagy sípcsont) érintő törés volt, és néhány törés esés vagy egyéb trauma során következett be.

A törés kialakulásáig eltelt medián idő 8,1 hónap (tartomány: 0,26–45,34 hónap) volt felnőtteknél. A Rozlytrek-kezelést a törést szenvedett felnőttek 26,2%-ánál szakították meg. A Rozlytrek-kezelést 17 felnőtt betegnél szakították meg, és nem volt olyan beteg, akinél a kezelést törések miatt hagyták volna abba.

A 19 gyermek és serdülőkorú betegnél összesen 47 töréses esetet jelentettek. A törés kialakulásáig eltelt medián idő 4,3 hónap (tartomány: 2,0–28,65 hónap) volt gyermekeknél és serdülőknél. A Rozlytrek-kezelést a törést szenvedett gyermek és serdülő betegek 15,8%-ánál (3/19) állították le. A törések közül 9 volt 2-es fokozatú, és 8 volt 3-as fokozatú. A 3-as fokozatú törések közül 6 eset volt súlyos. A törés helyének tumoros érintettségét nem jelentették.

Ataxia

Ataxiát (beleértve az ataxia, egyensúlyzavar és járási zavar eseményeket is) a betegek 15,7%-ánál jelentettek. Az ataxia kialakulásáig eltelt medián idő 0,4 hónap (tartomány: 0,03–28,19 hónap) és medián időtartam 0,7 hónap (tartomány: 0,03–11,99 hónap) volt. A betegek többségénél (67,1%) az ataxia rendeződött. Az ataxiával összefüggő mellékhatások gyakrabban fordultak elő idős betegeknél (23,8%), mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél (12,8%).

Syncope

Syncope-t a betegek 4,6%-ánál jelentettek. Néhány betegnél a syncope-t a vele együttjáró hypotensióval, kiszáradással vagy QTc-megnyúlással jelentették, míg más betegeknél nem jelentettek más, ezzel összefüggő, egyidejűleg fennálló tüneteket.

QTc-intervallum megnyúlás

A klinikai vizsgálatokban entrektinibet szedő 504 beteg közül 17 betegnél (4,0%), akinek a kiindulást követően legalább egy EKG-vizsgálata volt, tapasztaltak 60 ms-nál nagyobb mértékű QTcF-intervallum-megnyúlást az entrektinib-kezelés megkezdését követően és 12 betegnél (2,8%) tapasztaltak 500 ms-os vagy annál hosszabb QTcF-intervallumot (lásd 4.4 pont).

Perifériás szenzoros neuropathia

Perifériás szenzoros neuropathiát a betegek 15,7%-ánál jelentettek. A kialakulásig eltelt medián idő 0,49 hónap volt (tartomány: 0,03–20,93 hónap) és a medián időtartam 0,8 hónap volt (tartomány: 0,07–6,01 hónap). A betegek többségénél (55,7%) a perifériás neuropathia mellékhatás rendeződött.

Szemrendellenességek

A klinikai vizsgálatokban jelentett, szemet érintő rendellenességek között homályos látás (8,5%), diplopia (2,6%) és látáskárosodás (1,6%) szerepelt. A szemet érintő rendellenességek kialakulásáig eltelt medián idő 1,9 hónap (tartomány: 0,03–21,59 hónap) volt. A szemet érintő rendellenességek fennállásának medián időtartama 1 hónap (tartomány: 0,03–14,49 hónap) volt. A betegek többségénél (61,7%) a szemet érintő mellékhatások rendeződtek.

Gyermekek és serdülők

A Rozlytrek teljes biztonságossági profilja a gyermekeknél és serdülőknél hasonló a felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profilhoz.

A Rozlytrek biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél az *NTRK*-génfüziót mutató szolid tumoros felnőtt betegeknél végzett három, nyílt, egykarú klinikai vizsgálat (ALKA, STARTRK-1 és STARTRK-2) adatainak extrapolációjával, valamint 32 gyermek- és serdülőkorú beteg adatai alapján (30 beteg a STARTRK-NG vizsgálatba, 2 beteg a STARTRK-2 vizsgálatba volt bevonva) állapították meg. Ezen betegek közül 2 beteg 2 évesnél fiatalabb, 23 beteg 2–11 éves, 7 beteg 12–17 éves volt.

A 3-as és 4-es fokozatú mellékhatások és laboratóriumi eltérések, amelyek a felnőtt betegekhez képest gyakrabban (legalább 5%-kal nagyobb incidenciával) fordultak elő a gyermekeknél és serdülőknél, a következők voltak: neutropenia (28,1% vs. 3,4%), testtömeg-növekedés (21,9% vs 6,9%), fejfájás (6,3% vs 0,6%) és csonttörések (10,5% vs 1,9%).

A serdülőkről korlátozott számú biztonságossági adat áll rendelkezésre, azonban a biztonságossági profil serdülőknél hasonló a Rozlytrek teljes biztonságossági profiljához. A serdülőknél jelentett, 3-as vagy annál magasabb fokozatú mellékhatások a neutropenia és a fejfájás voltak.

Idősek

A klinikai vizsgálatokban entrektinibbel kezelt 504 beteg közül 130 (25,8%) beteg volt 65 éves vagy annál idősebb és 34 (6,7%) beteg volt 75 éves vagy annál idősebb. Az entrektinib teljes biztonságossági profilja idős betegeknél hasonló a 65 évesnél fiatalabb betegeknél megfigyelt biztonságossági profilhoz. Az idős betegeknél a 65 évesnél fiatalabb betegekhez képest gyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: szédülés (48,5% vs 36,6%), vér kreatininszint emelkedés (31,5% vs 23,3%), hypotensio (21,5% vs 14,7%) és ataxia (23,8% vs 12,8%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén szoros obszerváció szükséges és szupportív kezelést kell alkalmazni. Az entrektinibnek nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EX14

Hatásmechanizmus

Az entrektinib a TRKA, TRKB és TRKC tropomiozin-receptor-tirozinkinázok (az *NTRK1*, *NTRK2* és *NTRK3*, neurotróp-tirozin-receptorkináz- [*NTRK*-] gének által kódolt), a ROS proto-onkogén tirozin-proteinkináz (*ROS1*) és az anaplasztikus-limfóma-kináz (ALK) inhibitora, IC₅₀ értéke 0,1–2 nM között van. Az entrektinib fő aktív metabolitja, az M5 hasonló *in vitro* hatást és aktivitást mutatott a TRK-, ROS1- és ALK-kinázokkal szemben.

A TRK-, ROS1- vagy ALK-kináz doméneket tartalmazó fúziós fehérjék onkogén potenciáljukat a “downstream” jelátviteli utak hiperaktiválásával fejtik ki, ami a sejtek korlátok nélküli proliferációjához vezet. Az entrektinib az *NTRK*-, *ROS1*- és *ALK*-fúziós géneket tartalmazó, többféle tumortípusból, köztük szubkután és intracranialis tumorokból származó rákos sejtvonalak *in vitro* és *in vivo* gátlását mutatta.

Ugyanezeket a kinázokat gátló egyéb gyógyszerekkel történt korábbi kezelések előidézhetik az entrektinibbel szembeni rezisztenciát. A TRK-kinázdomén entrektinib leállítását követően azonosított rezisztenciamutációi a következők: *NTRK1* (G595R, G667C) és *NTRK3* (G623R, G623E és G623K). A ROS1-kinázdomén entrektinib leállítását követően azonosított rezisztencia mutációi a következők: G2032R, F2004C és F2004I.

Az entrektinibbel szembeni elsődleges rezisztencia molekuláris okai nem ismertek. Ezért az sem ismert, hogy további egyidejű onkogén driver jelenléte az *NTRK*-génfúzió mellett befolyásolja-e a TRK-inhibitor hatását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

NTRK-génfúzió-pozitív szolid tumorok

Hatásosság felnőtt betegeknél

A Rozlytrek hatásosságát nem reszekálható vagy metasztatikus, *NTRK*-génfúzió-pozitív szolid tumoros felnőtt betegek egy összesített alcsoportjánál értékelték, akiket a 3 multicentrikus egykaros, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat (ALKA, STARTRK-1 és STARTRK-2) egyikébe beválasztottak. Az összesített alcsoportba olyan betegek kerülhettek, akiknek igazolt *NTRK*-génfúzió-pozitív szolid tumoruk volt, a szolid tumorok esetén észlelt terápiás válasz értékelési kritériumok (RECIST) 1.1 verziója szerint mérhető volt a betegségük; a kezelés megkezdése utáni első tumorvizsgálattól számítva legalább 12 hónapig követték őket, és nem kaptak korábban más TRK-gátló-kezelést (kizárták azokat a betegeket akiről tudták, hogy egyidejű driver mutációkkal rendelkeznek). A primér CNS tumoros betegeket külön értékelték a neuro-onkológiai válasz értékelési kritériumok (RANO) szerint. A betegek 600 mg Rozlytrek-et kaptak naponta egyszer orálisan az elfogadhatatlan toxicitásig vagy a betegség progressziójáig. Az elsődleges hatásossági végpontok a BICR (Blinded Independent Central Review, vakon végzett független központi értékelés) útján, a RECIST 1.1 verziója szerint értékelt objektív válaszarány (ORR – *objective response rate*) és a válasz időtartama (DoR – *duration of response*) voltak.

A hatásosságot az ezekben a vizsgálatokban beválasztott 150, *NTRK*-génfúzió-pozitív szolid tumorral rendelkező betegnél értékelték. A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők a következők voltak: 49,3% férfi, medián életkor 59 év (tartomány: 21–88 év), 38%, illetve 12% 65 éves vagy annál idősebb, illetve 75 éves vagy annál idősebb volt, 58,7% fehér kaukázusi, 26% ázsiai, 5,4% hispániai vagy latin és 63% soha nem dohányzott. Az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítménystátusz a kiinduláskor 0 (41,3%), 1 (50%) vagy 2 (8,7%) volt. A legtöbb beteg (95,3%) metasztatikus betegségben szenvedett [a leggyakrabban érintett területek a tüdő (60,7%), a

nyirokcsomók (54,7%), csontok (27,3%), máj (36%) és az agy (20%) voltak], 4,7%-uknak lokálisan előrehaladott betegsége volt. A betegek 81,3%-a műtéten esett át, illetve 60,7%-a kapott sugárkezelést a daganatos betegsége miatt. A betegek 77,3%-a kapott korábban szisztémás terápiát a daganatos betegségére, beleértve a kemoterápiát (69,3%) és 34%-uk korábban nem részesült szisztémás terápiában a metasztatikus betegségeikre. A leggyakoribb tumortípus a szarkóma (21,3%), tüdőrák (20,7%), nyálmirigy-tumor (17,3%), pajzsmirigy-rák (10,7%), colorectalis rák (7,3%) és emlőrák (6%) volt. Az *NTRK*-génfúziót a legtöbb (87,3%) betegnél új generációs szekvenálással (NGS), a betegek 12,7%-ánál pedig egyéb nukleinsav-alapú vizsgálatokkal állapították meg. Az utánkövetés teljes medián időtartama 30,6 hónap volt.

Az *NTRK*-génfúzió-pozitív szolid tumorokkal rendelkező betegektől származó hatásossági eredményeket a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat: Teljes hatásosság BICR alapján *NTRK*-génfúzió-pozitív szolid tumorokkal rendelkező felnőtt betegeknél

Hatásossági végpont	Rozlytrek N=150
Elsődleges végpontok (<i>BICR</i> útján értékelt; <i>RECIST 1.1</i>)	
Objektív válaszarány	
Válaszok száma	92/150
ORR% (95%-os CI)	61,3% (53,0; 69,2)
Komplett válasz, n (%)	25 (16,7%)
Parciális válasz, n (%)	67 (44,7%)
A válasz időtartama*	
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	50/92 (54,3%)
Medián, hónap (95%-os CI)	20 (13,2; 31,1)
6 hónapos tartós válasz, % (95%-os CI)	83% (75; 91)
9 hónapos tartós válasz, % (95%-os CI)	77% (68; 86)
12 hónapos tartós válasz, % (95%-os CI)	66% (56; 76)
A konfidencia intervallumokat (CI) a Clopper-Pearson-módszerrel számították.	
*A medián és százalékos értékek Kaplan-Meier-becsléseken alapultak	

Az *NTRK*-génfúzió-pozitív szolid tumorokkal rendelkező felnőtt betegeknél a daganat típusa szerinti objektív válaszaránya és a válasz időtartama az alábbi 8. táblázatban található.

8. táblázat: Hatásosság a tumor típusa szerint *NTRK*-génfúzió-pozitív szolid tumorokkal rendelkező felnőtt betegeknél

Tumortípus	Betegek száma (N=150)	ORR		DoR
		n (%)	95%-os CI	Tartomány (hónap)
Szarkóma	32	19 (59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
Nem kissejtes tüdőrák	31	20 (64,5)	(45,4; 80,8)	3,7; 58,8*
Nyálmirigyrák (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
Emlőrák (szekretoros)	6	5 (83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
Emlőrák (nem szekretoros)	2	NB, PR	NR	4,2
Emlőrák (k.m.n.)	1	NB	NR	NR
Pajzsmirigyrák	16	10 (62,5)	(35,4; 84,8)	5,6; 44,2*
Colorectalis rák	11	3 (27,3)	(6,0; 61,0)	1,9*; 20,0
Neuroendokrin tumorok	5	2 (40,0)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
Fej és nyak	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 32,6*
Hasnyálmirigyrák	4	3 (75,0)	(19,4; 99,4)	7,1; 12,9
	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Petefészekrák	1	Nem CR/PD	NR	NR
Endometrium rák	1	PR	NR	38,2
Cholangiocarcinoma	1	PR	NR	9,3
Gastrointestinalis rák (egyéb)	1	CR	NR	30,4
Neuroblastoma	1	NB	NR	NR
Prosztatarák	1	PD	NR	NR
Penisrák	1	PD	NR	NR
Mellékveserák	1	PD	NR	NR

*Cenzorált
 ORR: Objektív válaszarány; DoR: A válasz időtartama; MASC = emlőanalóg szekretoros carcinoma (*mammary analogue secretory carcinoma*); NR: nem releváns a kis számú válasz vagy a válasz hiánya miatt; k.m.n.: külön megnevezés nélkül; CR: komplett válasz (*complete response*); PR: parciális válasz (*partial response*); PD: progresszív betegség (*progressive disease*); NB: nem becsülhető.

Az *NTRK*-génfúzió-pozitív tumorok ritkasága miatt különféle tumortípusokban szenvedő betegeket vizsgáltak, egyes tumortípusok esetében limitált betegszámmal, amely bizonytalanságot okoz az ORR tumortípusonkénti becslésében. Az ORR a teljes populációra vonatkozóan lehetséges, hogy nem tükrözi az egyes specifikus tumortípusok esetében várt választ.

A Rozlytrek-kezelés előtt genetikai sajátosságokra széles körben vizsgált 78 beteg ORR eredménye 53,8% [42,2; 65,2] volt; közülük 61 betegnél, akiknél az *NTRK*-génfúzió mellett más genom elváltozás is volt, az ORR 47,5% [34,6; 60,7], míg 17 betegnél, akiknél más genom elváltozás nem volt, az ORR 76,5% [50,1; 93,2] volt.

Intracranialis válasz

A BICR útján történt értékelés eredményeképpen 22 felnőtt betegnél találtak a kiinduláskor központi idegrendszeri metasztázisokat, köztük 13 betegnél mérhető központi idegrendszeri léziókkal. A BICR útján RECIST v1.1 szerint értékelt intracranialis (IC) választ a 13 beteg közül 9-nél jelentettek (3 CR és 6 PR), az ORR 69,2% (95%-os CI: 38,6; 90,9) volt és a medián DoR 17,2 hónap (95%-os CI: 7,4; NB) volt. A 13 beteg közül 5-en kaptak az agyra irányuló intracranialis sugárkezelést a Rozlytrek-kezelés megkezdése előtti 2 hónapon belül.

Elsődleges központi idegrendszeri tumor

A három vizsgálatban 12 olyan felnőtt beteget kezeltek Rozlytrek-kel, akiknek központi idegrendszeri primer daganatuk volt, és akiknél legalább 12 hónapos utánkövetést alkalmaztak. A 12 felnőtt beteg közül egy betegnél a BICR útján, RANO alapján értékelt objektív válasz jelentkezett.

Hatásosság gyermekeknél és serdülőknél

A Rozlytrek hatásosságát 12 éves és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél az *NTRK*-génfúzióval rendelkező szolid tumoros felnőtt betegek végzett három, nyílt, egykaros klinikai vizsgálat (ALKA, STARTRK-1 és STARTRK-2) adatainak extrapolációjával, valamint a STARTRK-NG vizsgálatba bevont gyermek és serdülőkorú betegek hatásossági és farmakokinetikai adatai alapján állapították meg. A legjobb összes válasz BICR útján történt értékelése 5 betegből (mindegyik beteg 12 évesnél fiatalabb volt és minden beteget több, mint 6 hónapja követtek, 3 betegnek szolid tumora és 2 betegnek primer központi idegrendszeri tumora volt) 2 betegnél teljes választ (epithelioid glioblastoma és infantilis fibrosarcoma) és 3 betegnél részleges választ mutatott (high grade glioma, infantilis fibrosarcoma és metasztatikus melanóma). Az 5 gyermek és serdülőkorú beteg közül 4 beteg esetében a válaszok folyamatban voltak az adatzárás idején (lásd 4.2 pont).

ROS1-pozitív NSCLC

A Rozlytrek hatásosságát a *ROS1*-pozitív metasztatikus NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek egy összevont alcsoportjánál értékelték, akiket a 3 egykaros, nyílt elrendezésű, multicentrikus klinikai vizsgálat (ALKA, STARTRK-1 és STARTRK-2) egyikébe beválasztottak és akik 600 mg Rozlytrek-et kaptak, naponta egyszer orálisan. Az összevont alcsoportba olyan betegek kerülhettek, akik szövettanilag igazolt, kiújuló vagy metasztatikus, *ROS1*-pozitív NSCLC-ben szenvedtek, az ECOG teljesítmény státuszuk ≤ 2 volt, a RECIST 1.1 verziója szerint mérhető volt a betegségük; 6 hónapig vagy tovább követték őket, és nem kaptak korábbi *ROS1*-gátló-kezelést. Kiinduláskor minden betegnél értékelték a központi idegrendszeri léziókat.

Az elsődleges hatásossági végpontok a BICR útján, a RECIST 1.1 verziója szerint értékelt ORR és a DoR voltak. A másodlagos hatásossági végpontok közé a PFS, az OS és – a kiinduláskor központi idegrendszeri metasztázisokkal rendelkező betegekénél – az IC-ORR, és az IC-DoR tartoztak (szintén BICR útján, a RECIST v1.1 használatával értékelve).

A hatásosságot 161, *ROS1*-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegnél értékelték. A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők a következők voltak: 35,4% férfi, medián életkor 54 év (tartomány: 20 év – 86 év), 24,2%, illetve 4,3% idősebb volt 65, illetve 75 évesnél, 44,1% fehér kaukázusi, 45,3% ázsiai, 4,3% fekete, 2,6% hispániai vagy latin és 62,7% soha nem dohányzott. Az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítménystátusz a kiinduláskor 0 (41%), 1 (49,1%) vagy 2 (9,9%) volt. A legtöbb beteg (98,1%) metasztatikus betegségben szenvedett, [a leggyakrabban érintett területek a nyirokcsomók (69,6%), a tüdő (50,3%) és az agy (32,9%) voltak], 1,9%-uknak lokálisan előrehaladott betegsége volt, és 37,3%-uk korábban nem részesült szisztémás terápiában a metasztatikus betegségükre. A *ROS1*-pozitivitást a betegek 83%-ánál új generációs szekvenálással, a betegek 9%-ánál FISH- (fluoreszcens *in situ* hibridizációs) módszerrel, a betegek 8%-ánál pedig RT-PCR- (reverz transzkripció polimeráz láncreakció) módszerrel határozták meg. Az utánkövetés teljes medián időtartama az első dózis beadásától számítva 15,8 hónap volt.

A *ROS1*-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek hatásossági eredményeit a 9. táblázat foglalja össze.

9. táblázat: BICR útján értékelt teljes hatásosság ROSI-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél

Hatásossági végpont	Rozlytrek N=161
<i>Elsődleges végpontok (BICR útján értékelt, RECIST 1.1)</i>	
Objektív válaszarány Válaszok száma ORR% (95%-os CI) Komplett válasz, n (%) Parciális válasz, n (%)	108/161 67,1% (59,25; 74,27) 14 (8,7%) 94 (58,4%)
A válasz időtartama* Eseményeket tapasztaló betegek száma (%) Tartomány (hónap) 6 hónapos tartós válasz, % (95%-os CI) 9 hónapos tartós válasz, % (95%-os CI) 12 hónapos tartós válasz, % (95%-os CI)	48/108 (44,4%) 1,8 [*] ; 42,3 ^{**} 83% (76; 90) 75% (67; 84) 63% (53; 73)
<i>Másodlagos végpontok (BICR útján értékelt, RECIST 1.1)</i>	
PFS Eseményeket tapasztaló betegek száma (%) 6 hónapos PFS, % (95%-os CI) 9 hónapos PFS, % (95%-os CI) 12 hónapos PFS, % (95%-os CI)	82/161 (50,9%) 77% (70; 84) 66% (58; 74) 55% (47; 64)
Teljes túlélés* (OS) Eseményeket tapasztaló betegek száma (%) 6 hónapos OS, % (95%-os CI) 9 hónapos OS, % (95%-os CI) 12 hónapos OS, % (95%-os CI)	38/161 (23,6%) 91% (87; 96) 86% (81; 92) 81% (74; 87)
NB=nem becsülhető. A konfidencia intervallumokat (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számították. *Az eseménymentes arányok a Kaplan–Meier-becsléseken alapultak ^{**} cenzorált	

A ROSI-pozitív NSCLC-ben szenvedő, hatásosság szempontjából értékelhető, 12 hónapig vagy annál hosszabb ideig követett betegeknél (N=94), az ORR 73,4% (95%-os CI: 63,3; 82), a medián DoR 16,5 hónap (95%-os CI: 14,6; 28,6) és a medián PFS 16,8 hónap (95%-os CI: 12; 21,4) volt.

Intracranialis válasz

A BICR útján történt értékelés eredményeképpen egy 46 ROSI-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegből álló alcsoportban találtak a kiinduláskor központi idegrendszeri metasztázisokat, köztük 24 betegnél mérhető központi idegrendszeri léziókkal. A BICR útján, RECIST v1.1 szerint értékelt intracranialis választ a 24 beteg közül 19-nél jelentettek (3 CR és 16 PR), az ORR 79,2% (95%-os CI 57,8; 92,9) volt. A ≥ 6 hónapos, ≥ 9 hónapos és ≥ 12 hónapos DoR (95%-os CI) a betegek 76%-ánál (56; 97), 62%-ánál (38; 86), illetve 55%-ánál (29; 80) volt mérhető (Kaplan–Meier-becslések). A 24 beteg közül kilencen kaptak az agyra irányuló intracranialis sugárkezelést a Rozlytrek-kezelés megkezdése előtti 2 hónapon belül.

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Rozlytrek vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, *NTRK*-génfúzió-pozitív szolid tumoros betegek kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az entrektinib és fő aktív metabolitja (M5) farmakokinetikai paramétereit *NTRK*-génfúzió-pozitív szolid tumorokban és *ROS1*-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél, valamint egészséges alanyokban jellemezték. Az entrektinib és az M5 farmakokinetikája lineáris és nem dóziszfüggő vagy időfüggő. A dinamikus egyensúlyi állapot az entrektinib esetén egy hét alatt, az M5 esetén két hét alatt alakul ki a Rozlytrek napi adagolását követően.

Az entrektinib a P-gp-nek gyenge szubsztrátja az *in vitro* adatok alapján. A P-gp pontos *in vivo* szerepe nem ismert. Az M5 a P-gp-nek szubsztrátja. Az entrektinib nem, de az M5 szubsztrátja a BCRP-nek. Az entrektinib és az M5 nem szubsztrátjai az OATP1B1-nek és az OATP1B3-nak.

Felszívódás

A Rozlytrek egyszeri 600 mg-os dózisének *NTRK*-génfúzió-pozitív és *ROS1*-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek részére, étkezés után történő orális adagolása után az entrektinib gyorsan felszívódott, és körülbelül 4–6 óra elteltével elérte a maximális plazmakoncentrációt (T_{max}). A populációs farmakokinetikai elemzés alapján 600 mg entrektinib naponta egyszeri adagolásával 5 napon belül dinamikus egyensúlyi állapotot lehetett elérni.

A megfigyelések alapján a tápláléknak nincs klinikailag szignifikáns hatása az entrektinib biohasznosulására.

Eloszlás

Az entrektinib és fő aktív metabolitja, az M5 a gyógyszer koncentrációjától függetlenül nagymértékben kötődik a humán plazmafehérjékhez. Humán plazmában az entrektinib és az M5 hasonló fehérjekötődést mutatott: klinikailag releváns koncentrációban mindkettő 99%-nál nagyobb mértékben kötődött.

Az entrektinib egyszeri orális dózisa után az eloszlási térfogat (V_z/F) mértani átlaga 600 liter volt, ami a gyógyszer kiterjedt eloszlására utal. Az entrektinib dinamikus egyensúlyi állapotban 0,4 – 2,2 agy : plazma koncentráció arányt mutatott különböző állatfajoknál (egerek, patkányok és kutyák) klinikailag releváns szisztémás expozíciók mellett.

Biotranszformáció

Az entrektinibet túlnyomórészt a CYP3A4 metabolizálja (~76%). Az egyéb CYP izoenzimek és az UGT1A4 kisebb mértékben, a becslések szerint összességében kevesebb mint 25%-ban járultak hozzá ehhez. A két fő azonosított keringő metabolit az M5 aktív metabolit (a CYP3A4 katalizálta folyamatban jön létre) és a közvetlen N-glükuronid-konjugátum, az M11 (az UGT1A4 katalizálta folyamatban jön létre).

Elimináció

A populációs farmakokinetikai modell segítségével becsült átlagos felhalmozódás a dinamikus egyensúlyi állapotban, naponta egyszeri 600 mg entrektinib adagolása után 1,89 ($\pm 0,381$), az M5 esetében 2,01 ($\pm 0,437$) volt. A [^{14}C] izotóppal jelzett entrektinib orálisan beadott egyszeri dózisa után a radioaktivitás 83%-a a székletben ürült (a dózis 36%-a változatlan entrektinibként és 22%-a M5-ként), míg a vizelettel minimális mennyiség (3%) választódott ki.

Az entrektinib és az M5 a radioaktivitás kb. 73%-át teszi ki a szisztémás keringésben C_{max} -nál, az AUC_{inf} összes radioaktivitásnak pedig közel felét.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a becsült látszólagos clearance CL/F -értéke 19,6 l/óra volt az entrektinib, illetve 52,4 l/óra volt az M5 esetében. Az entrektinib becsült eliminációs felezési ideje 20 óra, illetve az M5 esetében ez az érték 40 óra volt.

Linearitás/nem linearitás

Az entrektinib a 100 mg és 600 mg közötti dózistartományban lineáris farmakokinetikával rendelkezik.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Gyermekek és serdülők

A populációs farmakokinetikai elemzésekből nyert adatok azt mutatják, hogy 12 éves és annál idősebb gyermekeknek és serdülőknek, 1,11–1,50 m² testfelület esetén adott, naponta egyszeri 400 mg Rozlytrek, és az ≥ 1.51 m² testfelület esetén adott naponta egyszeri 600 mg Rozlytrek dózisa hasonló szisztémás expozíciót eredményez, mint amit a naponta egyszer 600 mg Rozlytrek-kel kezelt felnőtteknél elértek.

Idősek

A farmakokinetikai elemzés alapján nem volt különbség a 65 évesnél idősebb betegek és a fiatalabb felnőttek között az entrektinib expozíciójában.

Vesekárosodás

Az entrektinib és az M5 aktív metabolit elhanyagolható mennyisége ürül változatlan formában a vizelettel (a dózis kb. 3%-a), ami azt jelzi, hogy a vesén keresztüli kiürülés kisebb szerepet játszik az entrektinib eliminációjában. Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a vesekárosodás nem befolyásolja jelentős mértékben az entrektinib farmakokinetikáját. A súlyos vesekárosodás hatása az entrektinib farmakokinetikájára nem ismert.

Májkárosodás

Az entrektinib farmakokinetikáját vizsgálták enyhe (Child–Pugh A), közepesen súlyos (Child–Pugh B) és súlyos (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél, ép májfunkciójú betegekhez viszonyítva. Az entrektinib orálisan beadott egyszeri 100 mg-os dózisa után az entrektinib és az M5 összesített AUC_{last} -értéke nem változott számottevő mértékben a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ép májfunkcióval rendelkező betegekhez képest. Az AUC_{last} mértani középáránya (90%-os CI) 1,30 (0,889; 1,89) volt az enyhe, 1,24 (0,886; 1,73) volt a közepesen súlyos, valamint 1,39 (0,988; 1,95) volt a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az ép májfunkcióval rendelkező betegekkel összehasonlítva. A szabad entrektinib és M5 összesített $AUC_{last (fu)}$ értékének mértani középáránya (90%-os CI) 1,91 (1,21; 3,02) volt az enyhe, 1,57 (1,06; 2,31) volt a közepesen súlyos és 2,34 (1,57; 3,48) volt a súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében az ép májfunkciójú betegekhez képest. Bár a májkárosodás hatása a szabad PK-paraméterekre általában hasonló irányt követett, mint a teljes PK-paraméterekre kifejtett hatás, a pufferben való magas nem specifikus kötődés és a nagy variabilitás miatt az eredményeket körültekintően kell értelmezni.

Továbbá megfigyelték, hogy az entrektinib expozíciójának szerény mértékű növekedése mellett magas volt a szisztémás expozíció változékonysága, a megfigyelt expozíciós értékek pedig átfedésben voltak az összes vizsgálati csoportban (lásd 4.2 pont).

A kor, testtömeg, rassz és nem hatása

Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbséget az entrektinib farmakokinetikájában a kor (4 éves kortól 86 éves korig), a nem, a rassz (ázsiai, fekete és fehér) és a testtömeg (32 kg-tól 130 kg-ig) alapján.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás

Az entrektinib karcinogén hatásának megállapítására karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Genotoxicitás

Az entrektinib *in vitro* nem volt mutagén a bakteriális reverz mutációs (Ames) tesztben, azonban rendellenes kromoszóma szegregációt előidéző potenciált (aneugenicitás) mutatott tenyésztett humán perifériás vérből nyert limfocitákban. Az entrektinib nem volt klasztogén vagy aneugén a patkányokban végzett *in vivo* mikronukleusz tesztben, és nem okozott DNS-károsodást a patkányokban végzett üstökös vizsgálatokban sem.

A termékenység csökkenése

Az entrektinib hatásának értékelésére állatokon nem végeztek célzott termékenységi vizsgálatokat. Az ismételt dózisú toxikológiai vizsgálatok során az entrektinib káros hatását a nőstény és hím szaporítószervekre nem figyelték meg, az AUC alapján az ajánlott humán dózis mellett kialakuló humán expozíció körülbelül 2,4-szeresénél patkányoknál és a humán expozíció körülbelül 0,6-szorosánál kutyáknál.

Reprodukciós toxicitás

Egy patkányokon végzett embrionális–magzati fejlődési vizsgálatban anyai toxicitást (csökkent testtömeg-gyarapodás és táplálékfogyasztás) és magzati fejlődési rendellenességeket (beleértve a test záródási hibáit, valamint a csigolyák és a bordák fejlődési rendellenességeit) figyeltek meg 200 mg/ttkg/nap entrektinib esetében, ami az AUC alapján az ajánlott dózis mellett kialakuló humán expozíció körülbelül 2-szeresének felel meg. Dózis–válasz-függő alacsonyabb magzati testtömeget (kis, közepes és nagy dózis) és a csontváz csökkent csontosodását (közepes és nagy dózis) figyelték meg az AUC alapján az ajánlott dózis mellett kialakuló humán expozíció <2-szeresének megfelelő expozíciók esetén.

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok

Felnőtt patkányokon és kutyákon, valamint fiatal patkányokon végzett, ismételt dózisú vizsgálatokban az entrektinib által kiváltott toxicitást figyeltek meg a központi idegrendszerben (görcsök, járászavar, remegés) a C_{max} -érték alapján az ajánlott dózis mellett kialakuló humán expozíció $\geq 0,2$ -szeresénél, a bőrön (hegek/sebek) és csökkent vörösvértest értékeket, az AUC-érték alapján az ajánlott dózis mellett kialakuló humán expozíció $\geq 0,1$ -szeresénél. Felnőtt patkányokon és kutyákon a májra gyakorolt hatást (emelkedett GPT/ALAT és hepatocellularis necrosis) figyeltek meg az AUC-érték alapján az ajánlott dózis mellett kialakuló humán expozíció $\geq 0,6$ -szorosánál. Kutyáknál hasmenést az AUC-érték alapján az ajánlott dózis mellett kialakuló humán expozíció $\geq 0,1$ -szeresénél és QT/QTc-intervallum megnyúlást a C_{max} -érték alapján az ajánlott dózis mellett kialakuló humán expozíció $\geq 0,1$ -szeresénél szintén megfigyeltek.

Fiatal patkányokon végzett toxikológiai vizsgálat

Egy fiatal patkányokon a születés utáni 7. és a 97. nap között (megközelítőleg megegyezik az újszülöttkor és a felnőttkor közötti időszakkal humán vonatkozásban) végzett 13 hetes toxikológiai vizsgálatban az állatoknak naponta adagolták a gyógyszert. A központi idegrendszerre, ptosisra és a bőrre gyakorolt hatásokon, valamint a vörösvértest értékek csökkenésén túl a növekedésre és a

fejlődésre gyakorolt hatásokat figyelték meg az adagolási és felépülési fázisokban, beleértve a csökkent testtömeg-gyarapodást és a késleltetett szexuális érést (≥ 4 mg/ttkg/nap dózisonál, amely az AUC-érték alapján az ajánlott dózis mellett kialakuló humán expozíció körülbelül 0,1-szerese). A neurológiai-viselkedési értékelésekben, beleértve a funkcionális megfigyelési sorozatot (földre érkező lábak felületének csökkenése, csökkent első és hátsó láb kapaszkodó erő amely a kor előrehaladtával manifesztálódott), a tanulásban és a memóriában deficitet (≥ 8 mg/ttkg/nap dózisonál, amely az AUC-érték alapján az ajánlott dózis mellett kialakuló humán expozíció körülbelül 0,2-szerese), valamint a combcsont hosszának csökkenését (≥ 16 mg/ttkg/nap dózisonál, amely az AUC-érték alapján az ajánlott dózis mellett kialakuló humán expozíció körülbelül 0,3-szerese) figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma

Borkósav
Laktóz
Hipromellóz
Kroszpovidon
Mikrokristályos cellulóz
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172 – 100 mg kemény kapszula)
FCF sunset yellow (E110 – 200 mg kemény kapszula)

Jelölőfesték

Sellak
Propilén-glikol
Indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti csomagolásban tárolandó és a tartályt tartsa jól lezárva a nedvességtől való védelem érdekében.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Rozlytrek 100 mg kemény kapszula

30 db kemény kapszulát tartalmazó, gyermekbiztos HDPE-tartály, garanciazárral és a kupakba integrált nedvességmegkötő betéttel.

Rozlytrek 200 mg kemény kapszula

90 db kemény kapszulát tartalmazó, gyermekbiztos HDPE-tartály, garanciazárral és a kupakba integrált nedvességmegkötő betéttel.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. július 31.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. május 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalombahozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciadátumok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (<i>post-authorisation efficacy study</i> – PAES): Az entrektinibnek a kezelés kezdetekor központi idegrendszeri megbetegedéssel rendelkező betegeknél megfigyelt hatásosságának további jellemzése céljából a forgalombahozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy randomizált, kontrollos vizsgálatot a krizotinibbel szemben, korábban még nem kezelt, <i>ROS1</i> NSCLC-ben szenvedő betegek bevonásával, és a vizsgálat eredményét be kell nyújtania. A kiinduláskor központi idegrendszeri metasztatizos betegek alcsoportjánál az elsődleges végpont a PFS lesz. A klinikai vizsgálati jelentés benyújtásának határideje:	2027. december 31.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalombahozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az entrektinib hisztológiától nem függő hatásosságának további bizonyítása érdekében felnőttek valamint gyermekek és serdülők esetében, a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy nagyobb létszámú <i>NTRK</i> -füzió-pozitív betegcsoport összesített elemzését a folyamatban lévő <i>STARTRK-2</i> , <i>STARTRK-NG</i> és bármely további, a jóváhagyott protokoll szerint végzett klinikai vizsgálatból. A forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az integrált statisztikai terv alapján rendelkezésre álló, <i>NTRK</i> -hatásosság szempontjából értékelhető felnőtt valamint gyermek- és serdülőkorú betegek interim biztonságossági és hatásossági analízisének eredményeit.	2027. március 31.
Más molekuláris eltérések jelenlétének/hiányának az entrektinib hatásosságára gyakorolt befolyásának további vizsgálata érdekében, a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a tumor plazmából és/vagy szövetből történő genomikai profilalkotásának eredményeit, amennyiben lehetséges, kiinduláskor és a progressziókor, a klinikai kimenetekkel való összefüggésekkel együtt, tumor szövettani típusonként, a frissített összesített elemzés betegeiről.	2027. március 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rozlytrek 100 mg kemény kapszula
entrektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg entrektinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

30 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó és a tartályt tartsa jól lezárva a nedvességtől való védelem érdekében.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1460/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rozlytrek 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rozlytrek 100 mg kemény kapszula
entrektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg entrektinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

30 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó és a tartályt tartsa jól lezárva a nedvességtől való védelem érdekében.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille írás alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rozlytrek 200 mg kemény kapszula
entrektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg entrektinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és sunset yellow FCF azoszínezéket (E 110) tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

90 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó és a tartályt tartsa jól lezárva a nedvességtől való védelem érdekében.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1460/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rozlytrek 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rozlytrek 200 mg kemény kapszula
entrektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg entrektinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és sunset yellow FCF azoszínezéket (E 110) tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

90 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó és a tartályt tartsa jól lezárva a nedvességtől való védelem érdekében.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Rozlytrek 100 mg kemény kapszula

Rozlytrek 200 mg kemény kapszula

entrektinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rozlytrek, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rozlytrek szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rozlytrek-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rozlytrek-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rozlytrek, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Rozlytrek?

A Rozlytrek egy daganatellenes gyógyszer, amely hatóanyagként entrektinibet tartalmaz.

Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Rozlytrek-et?

A Rozlytrek-et a következő betegségek kezelésére alkalmazzák:

- felnőtteknél és 12 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél olyan, a szervezetben számos különböző helyen előforduló szolid tumorok (daganatok) kezelésére, amelyeket a neurotróp tirozinreceptor-kináz- (*NTRK*) génben bekövetkező változás okoz, vagy
- felnőtteknél a tüdőrák egyik fajtájának, az ún. „nem kissejtes tüdőráknak” a kezelésére, amit a *ROS1*-génben bekövetkező változás okoz.

NTRK-génfúzió-pozitív szolid tumor

Ezt a gyógyszert akkor alkalmazzák, ha:

- egy vizsgálattal kimutatták, hogy az Ön daganatsejtjeiben az „NTRK” nevű génben módosulás történt és ezek a sejtek elterjedtek az érintett szervben vagy a szervezet más részeiben, illetve ha a daganat eltávolítását célzó műtét valószínűleg súlyos szövődeményeket okozna (lásd alább a „Hogyan hat a Rozlytrek?” című pontot), és
- Önt nem kezelték ún. NTRK-gátló gyógyszerekkel, és
- az egyéb kezelések hatástalanok voltak vagy nem alkalmazhatóak Önnél.

ROS1-pozitív nem kissejtes tüdőrák

Ezt a gyógyszert akkor alkalmazzák, ha a tüdőrák:

- „ROS1-pozitív” – ez azt jelenti, hogy a daganatsejtjeiben a „ROS1” nevű génben módosulás történt (lásd alább a „Hogyan működik a Rozlytrek?” című pontot),
- előrehaladott – például átterjedt más testrészeire is (áttétes), és
- Önt korábban nem kezelték ún. ROS1-gátló gyógyszerekkel.

Hogyan hat a Rozlytrek?

A Rozlytrek úgy fejt ki hatását, hogy gátolja azoknak a kórosan működő enzimeknek a működését, amiket a módosult NTRK- vagy ROS1-gének hoznak létre. A hibás enzimek a rákos sejteket növekedésre készítetik.

A Rozlytrek lelassíthatja vagy megállíthatja a daganat növekedését. Elősegítheti a rák zsugorodását is.

2. Tudnivalók a Rozlytrek szedése előtt

Ne szedje a Rozlytrek-et:

- ha allergiás az entrektinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos benne, a Rozlytrek szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rozlytrek szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha a közelmúltban memóriavesztést, zavartságot, hallucinációkat vagy a mentális állapotában változásokat tapasztalt.
- ha Önnél korábban volt csonttörése, vagy olyan betegsége van, amely növelheti a csonttörések kockázatát, ún. oszteoporózis vagy oszteopénia.
- ha Ön húgysavcsökkentő gyógyszert szed.
- ha szívelégtelensége van (a szíve nem képes megfelelően pumpálni a vért, hogy oxigént juttasson a szervezetbe) – jelei lehetnek többek között köhögés, nehézlégzés és a lábak vagy karok duzzadása.
- ha szívbetegsége volt, vagy van jelenleg, illetve egy ún. „megnyúlt QTc-intervallumnak” nevezett ingerületvezetési probléma áll fenn a szívében – ez „elektrokardiogrammal” (EKG) kimutatható, illetve a vérben ilyenkor alacsony elektrolitszintek (kálium, magnézium, kalcium vagy foszfor) mérhetőek.
- „galaktóz intoleranciának”, „veleszületett laktázhányagnak” vagy „glükóz-galaktóz malabszorpciónak” nevezett örökletes problémája van.

Egyéb gyógyszerek és a Rozlytrek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Rozlytrek befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Néhány egyéb gyógyszer pedig befolyásolhatja a Rozlytrek hatását.

Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket szedi:

- gombafertőzések elleni gyógyszerek (gombaellenes szerek) – például ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol;
- szerzett immunhiányos szindróma (AIDS)/ humán immundeficiencia-vírus- (HIV) fertőzés kezelésére használt gyógyszerek – például ritonavir vagy szakvinavir;
- egy depresszió elleni gyógynövény – közönséges orbáncfű;
- görcsök vagy rohamok leállítására szolgáló gyógyszerek (antiepileptikumok) – például fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál;
- tuberkulózis elleni gyógyszerek – például rifampicin, rifabutin;
- szolid tumorok és vérképzőszervi daganatok kezelésére szolgáló gyógyszerek – topotekán, lapatinib, mitoxantron, apalutamid, metotrexát;
- az ízületek gyulladására vagy ízületi autoimmun betegség (reumatoid artritisz) kezelésére alkalmazott gyógyszer – metotrexát;
- migrén típusú fejfájás kezelésére alkalmazott gyógyszer – ergotamin;
- súlyos fájdalom csökkentésére alkalmazott gyógyszer – fentanil;
- mentális betegségek (pszichózis) vagy akaratlan mozgások és hangadások, más néven Tourette-szindróma kezelésére alkalmazott gyógyszer – pimozid;
- szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer – kinidin;
- vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek – warfarin, dabigatrán-etexilát;
- gyomorreflux (gyomorégés) kezelésére alkalmazott gyógyszerek – ciszaprid, omeprazol;
- a vér koleszterinszintjét csökkentő gyógyszerek – atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin;
- a szervezet immunrendszerének elnyomására szolgáló gyógyszerek, illetve az átültetett szerv testből való kilökődését megelőző szerek – sziirolimusz, takrolimusz, ciklosporin;
- depresszió elleni gyógyszerek – paroxetin, fluvoxamin;
- vércukorszint-csökkentő gyógyszerek – repaglinid, tolbutamid;
- magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek – boszentán, felodipin, nifedipin, verapamil.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy bizonytalan), a Rozlytrek szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Rozlytrek egyidejű bevétele étellel és itallal

A Rozlytrek-kezelés alatt ne igyon grépfrútlét és ne fogyasszon grépfrútot vagy keserűnarancsot. Ez káros szintre emelheti a vérben lévő gyógyszer mennyiségét.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Fogamzásgátlás nők esetében

A gyógyszer szedése alatt nem szabad teherbe esnie, mert a gyógyszer károsíthatja a magzatot. Ha fennáll Önnél a teherbeesés lehetősége, a kezelés alatt és a kezelés leállítása után még legalább 5 hétig nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Nem ismert, hogy a Rozlytrek csökkenti-e a fogamzásgátló gyógyszerek (tabletta vagy beültetett hormonális fogamzásgátló) hatását. Önnek egy másik megbízható fogamzásgátló módszer, ún. mechanikus fogamzásgátlást (pl. óvszert) is kell alkalmaznia annak érdekében, hogy a Rozlytrek-kezelés alatt és azt követően 5 hétig ne essen teherbe.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyek a megfelelő fogamzásgátló módszerek Ön és partnere számára.

Fogamzásgátlás férfiak esetében

A gyógyszer szedése alatt női partnere nem eshet teherbe, mert a gyógyszer károsíthatja a magzatot. Ha női partnerénél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés alatt és a kezelés leállítása után még legalább 3 hónapig nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyek a megfelelő fogamzásgátló módszerek Ön és partnere számára.

Terhesség

- Ne szedje a Rozlytrek-et, ha terhes. Erre azért van szükség, mert a gyógyszer károsíthatja a magzatot.
- Ha a gyógyszer szedése alatt vagy az utolsó adag bevétele után 5 héten belül terhes lesz, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Szoptatás

A gyógyszer szedése alatt ne szoptasson. Erre azért van szükség, mert nem ismert, hogy a Rozlytrek átjut-e az anyatejbe, és ezáltal káros hatással lehet-e a csecsemőre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rozlytrek befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Rozlytrek a következő tüneteket okozhatja:

- homályos látás;
- szédülés;
- ájulás (eszméletvesztés);
- fáradtságérzet;
- a mentális állapotban bekövetkező változások, zavartság vagy hallucinációk, amikor olyan dolgokat lát, amik nincsenek ott.

Ha ez bekövetkezik, a tünetek megszűnéséig ne vezessen, ne kerékpározzon és ne kezeljen nehéz gépeket. Beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, hogy vezethet vagy kezelhet-e gépeket.

A Rozlytrek tartalmaz:

- **laktózt** (egy bizonyos cukor típus). Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszert.
- **sunset yellow FCF (E110) színezéket, de csak a 200 mg-os kemény kapszula.** Ez egy színezőanyag, amely allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Rozlytrek-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészt.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

Felnőttek

- A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 3 darab 200 mg-os kapszula (összesen 600 mg).
- Ha rosszul érzi magát, az orvosa néha lecsökkentheti az adagját, vagy rövid időre megszakíthatja vagy teljesen leállíthatja a kezelést.

Gyermekek

- A Rozlytrek 12 éves, illetve annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazható.
- A megfelelő adagot a gyermek magassága és testtömege alapján a kezelőorvos fogja meghatározni.

Hogyan kell szedni?

A Rozlytrek-et szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni. Minden kapszulát egészben kell lenyelni. Ne nyissa fel és ne oldja fel a kapszula tartalmát, mivel az nagyon keserű.

Ha a Rozlytrek bevétele után hányás lép fel

Ha közvetlenül a Rozlytrek adagjának bevétele után hányás lép fel Önnél, vegyen be egy másik adagot.

Ha az előírtnál több Rozlytrek-et vett be

Ha az előírtnál több Rozlytrek-et vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszeres dobozt és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a Rozlytrek-et

- Ha a következő adag több mint 12 óra múlva esedékes, vegye be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.
- Ha a következő adag 12 órán belül esedékes, ne vegye be a kihagyott adagot. Ezután a következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rozlytrek szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy azt előzőleg megbeszélne kezelőorvosával. Fontos, hogy minden nap szedje be a Rozlytrek-et mindaddig, amíg kezelőorvosa felírja azt Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A gyógyszer szedése alatt a következő mellékhatások jelentkezhetnek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatások bármelyikét tapasztalja a Rozlytrek bevetését követően. Kezelőorvosa csökkentheti az adagját, vagy rövid időre megszakíthatja vagy teljesen leállíthatja a kezelést:

- köhög, nehézlégzése van és a lábai vagy karjai megduzzadtak (folyadék-visszatartás). Ezek szívprobléma jelei lehetnek;
- zavartnak érzi magát, hangulatváltozásai, memóriaproblémái vagy hallucinációi (olyan dolgokat lát, amelyek nincsenek ott) vannak;
- szédül vagy ájulásérzése van, illetve azt érzi, hogy rendszertelenül vagy gyorsan ver a szíve, mivel ez a rendellenes szívritmus jele lehet;
- ízületi fájdalmat, csontfájdalmat érez, deformitást vagy a mozgásképességének változását érzékeli, mert ezek törések jelei lehetnek;
- veseproblémái vagy artritisze van, mivel ez a vérben található magas húgysavszint eredménye lehet.

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet:

- fáradtságérzet;
- székrekedés;
- ízérzékelés megváltoztatása;
- bizonytalanság vagy szédülés érzése;
- duzzanat;
- hasmenés;
- hányinger;
- rendellenes tapintás érzet, ami egy viszkető, bizsergető vagy égő érzés;
- csökkent mennyiségű vörösvértest (anémia) ;
- nehézlégzés;
- testtömeg-gyarapodás;
- megemelkedett kreatininszint a vérben (egy olyan anyag, amit normális körülmények között a vesék választanak ki a vizeletbe) ;
- hányás;
- köhögés;
- láz;
- izomfájdalom;
- fájdalom, beleértve a hátfájást, nyakfájást, csont- és izomfájdalmat, végtagfájdalmat;
- gyomor- vagy ízületi fájdalom;
- bármilyen csontfájdalom, a mozgásképességének torzulása vagy megváltozása (csonttörések);
- fejfájás;
- alacsony vérnyomás;
- bizonyos májenzimek (GOT/GPT) szintjének megemelkedése a vérben;
- rendellenes, kellemetlen érzés a karokban vagy a lábokban;
- az izmok koordinációjának elvesztése, bizonytalanság járás közben;
- a normális alvási ritmus felborulása;
- tüdőfertőzés;
- húgyúti fertőzés;
- izomgyengeség;
- étvágycsökkenés;
- homályos látás;
- kiütés;
- bizonyos típusú fehérvérsejteknek, az ún. neutrofilek számának csökkenése;
- a húgyhólyag teljes kiürítésére való képtelenség;
- nyelési nehézség.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- hangulati zavarok;
- kiszáradás;
- folyadék a tüdőben;
- ájulás;
- a bőr megnövekedett napfény-érzékenysége.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- a vérben bizonyos kémiai anyagoknak a változása, amely a daganatsejtek gyors lebomlásának a következménye, és a szervek, köztük a vesék, a szív és a máj károsodását okozhatja.

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a fenti mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rozlytrek-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Az eredeti csomagolásban tárolandó és a tartályt tartsa jól lezárva a nedvességtől való védelem érdekében.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rozlytrek?

A készítmény hatóanyaga az entrektinib.

Rozlytrek 100 mg: 100 mg entrektinibet tartalmaz kapszulánként.

Rozlytrek 200 mg: 200 mg entrektinibet tartalmaz kapszulánként.

Egyéb összetevők:

- *A kapszula tartalma:* borkősav, laktóz (lásd 2. pont: „A Rozlytrek laktózt tartalmaz”), hipromellóz, kroszpovidon, mikrokristályos cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.
- *Kapszulahéj:* hipromellóz, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172, a Rozlytrek 100 mg kapszula esetében), sunset yellow FCF (E110, a Rozlytrek 200 mg kapszula esetében). Lásd 2. pont: „A Rozlytrek sunset yellow FCF (E110) színezéket tartalmaz”).
- *Jelölőfesték:* sellak, propilén-glikol, indigókármin alumínium lakk (E132).

Milyen a Rozlytrek külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rozlytrek 100 mg kemény kapszula átlátszatlan, sárga színű, az alsó részen kék színnel rányomtatott „ENT 100” jelöléssel.

A Rozlytrek 200 mg kemény kapszula átlátszatlan, narancssárga színű, az alsó részen kék színnel rányomtatott „ENT 200” jelöléssel.

A kapszulák tartályokban kerülnek forgalomba, amelyek az alábbi mennyiségeket tartalmazzák:

- 30 db kemény kapszula a Rozlytrek 100 mg esetében, vagy
- 90 db kemény kapszula a Rozlytrek 200 mg esetében

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.