

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rozlytrek 100 mg capsule rigide
Rozlytrek 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rozlytrek 100 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di entrectinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 65 mg di lattosio.

Rozlytrek 200 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di entrectinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 130 mg di lattosio e 0,6 mg del colorante azoico giallo tramonto FCF (E110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Rozlytrek 100 mg capsule rigide

Capsula rigida di dimensione 2 (18 mm di lunghezza), con corpo e testa di colore giallo opaco e la dicitura "ENT 100" stampata in blu sul corpo.

Rozlytrek 200 mg capsule rigide

Capsula rigida di dimensione 0 (21,7 mm di lunghezza), con corpo e testa di colore arancione opaco e la dicitura "ENT 200" stampata in blu sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rozlytrek in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con tumori solidi che esprimono una fusione dei geni del recettore tirosin-chinasico neurotrofico (*NTRK*),

- che sono affetti da malattia localmente avanzata, metastatica o la cui resezione chirurgica potrebbe comportare una severa morbilità, e
- che non sono stati trattati in precedenza con un inibitore di *NTRK*
- che non dispongono di opzioni terapeutiche soddisfacenti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Rozlytrek in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato *ROS1*-positivo non precedentemente trattati con inibitori di *ROS1*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Rozlytrek deve essere iniziato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Selezione dei pazienti

Tumori solidi con positività per la fusione genica NTRK

Per la selezione dei pazienti con tumore solido con positività per la fusione genica *NTRK* è necessario un test validato. Lo stato di positività per la fusione genica *NTRK* deve essere stabilito prima di iniziare la terapia con Rozlytrek (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma polmonare non a piccole cellule ROS1-positivo

Per la selezione dei pazienti con NSCLC *ROS1*-positivo è necessario un test validato. Lo stato di positività per *ROS1* deve essere stabilito prima di iniziare la terapia con Rozlytrek (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

Adulti

La dose di entrectinib raccomandata negli adulti è di 600 mg una volta al giorno.

Popolazione pediatrica

La dose di entrectinib raccomandata nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni è di 300 mg/m² di superficie corporea (BSA) una volta al giorno (vedere Tabella 1).

Tabella 1. Posologia raccomandata nei pazienti pediatrici

Superficie corporea (BSA)	Dose una volta al giorno
1,11 m ² - 1,50 m ²	400 mg
≤ 1,51 m ²	600 mg

Durata del trattamento

Si raccomanda di trattare i pazienti con Rozlytrek fino a progressione di malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile.

Dosi posticipate/ dimenticate

Se viene dimenticata una dose programmata di Rozlytrek, i pazienti possono assumere la dose dimenticata, a meno che quella successiva non debba essere assunta entro 12 ore. In caso di vomito che insorge subito dopo aver assunto una dose di Rozlytrek, i pazienti possono ripetere l'assunzione della dose.

Modifiche della dose

La gestione delle reazioni avverse può richiedere la sospensione temporanea del trattamento, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Rozlytrek in caso di specifiche reazioni avverse (vedere Tabella 4) o in base alla valutazione da parte del medico prescrittore della sicurezza o della tollerabilità del paziente.

Adulti

Negli adulti, la dose di Rozlytrek può essere ridotta fino a 2 volte, in base alla tollerabilità (vedere Tabella 2). Se i pazienti non riescono a tollerare una dose da 200 mg una volta al giorno, il trattamento con Rozlytrek deve essere interrotto in via definitiva.

Tabella 2. Schema di riduzione della dose nei pazienti adulti

Schema di riduzione della dose	Livello di dose
Dose raccomandata	600 mg una volta al giorno
Prima riduzione della dose	400 mg una volta al giorno
Seconda riduzione della dose	200 mg una volta al giorno

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni, la dose di Rozlytrek può essere ridotta fino a 2 volte, in base alla tollerabilità (vedere Tabella 3).

In alcuni pazienti è necessario un regime posologico intermittente per raggiungere la dose pediatrica settimanale totale raccomandata. Se i pazienti non riescono a tollerare la dose minima ridotta, il trattamento con Rozlytrek deve essere interrotto in via definitiva.

Tabella 3. Schema di riduzione della dose nei pazienti pediatrici

Azione	BSA 1,11 -1,50 m² (una volta/die)	BSA ≥ 1,51 m² (una volta/die)
Dose raccomandata	400 mg	600 mg
Prima riduzione della dose	300 mg	400 mg
Seconda riduzione della dose	200 mg, per 5 giorni a settimana*	200 mg
*5 giorni a settimana: lunedì, mercoledì, venerdì, sabato e domenica.		

Nella Tabella 4 vengono fornite le raccomandazioni sulle modifiche della dose di Rozlytrek nei pazienti adulti e pediatrici in caso di reazioni avverse specifiche (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Tabella 4. Modifiche della dose raccomandata di Rozlytrek per reazioni avverse nei pazienti adulti e pediatrici

Reazione avversa	Severità*	Modifica della dose
Insufficienza cardiaca congestizia	Sintomatica con attività o sforzo da medio a moderato, anche laddove sia indicato un intervento (grado 2 o 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento con Rozlytrek fino alla regressione dell'evento a un grado uguale o inferiore a 1 • Riprendere la terapia a una dose ridotta
	Severa con sintomi a riposo, in attività o con sforzo minimo o laddove sia indicato un intervento (grado 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento con Rozlytrek fino alla regressione dell'evento a un grado uguale o inferiore a 1 • Riprendere la terapia a una dose ridotta o interrompere il trattamento secondo quanto clinicamente appropriato
Disturbi cognitivi	Intollerabili, ma con alterazioni moderate che interferiscono con le attività della vita quotidiana (intollerabili di grado 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento con Rozlytrek fino alla regressione dell'evento a un grado uguale o inferiore a 1 o ai valori basali • Riprendere la terapia alla stessa dose o a una dose ridotta, secondo quanto clinicamente necessario
	Alterazioni severe che limitano le attività della vita quotidiana (grado 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento con Rozlytrek fino alla regressione dell'evento a un grado uguale o inferiore a 1 o ai valori basali • Riprendere la terapia a una dose ridotta
	Intervento urgente indicato per l'evento (grado 4)	<ul style="list-style-type: none"> • In caso di eventi persistenti, severi o intollerabili, interrompere il trattamento con Rozlytrek secondo quanto clinicamente appropriato
Iperuricemia	Sintomatica o di grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Iniziare il trattamento con medicinali ipouricemizzanti • Sospendere il trattamento con Rozlytrek fino al miglioramento dei segni o dei sintomi • Riprendere il trattamento con Rozlytrek alla stessa dose o a una dose ridotta

Reazione avversa	Severità*	Modifica della dose
Prolungamento dell'intervallo QT	QTc da 481 a 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento con Rozlytrek fino alla regressione dell'evento ai valori basali • Riprendere la terapia alla stessa dose
	QTc superiore a 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento con Rozlytrek fino alla regressione dell'intervallo QTc ai valori basali • Se i fattori che causano il prolungamento dell'intervallo QT vengono identificati e corretti, riprendere la terapia alla stessa dose • Se <u>non</u> vengono identificati altri fattori che causano il prolungamento dell'intervallo QT, riprendere la terapia a una dose ridotta
	Torsione di punta, tachicardia ventricolare polimorfa, segni/sintomi di aritmia severa	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento con Rozlytrek in via definitiva
Aumento dei livelli di transaminasi	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento con Rozlytrek fino alla regressione dell'evento a un grado uguale o inferiore a 1 o ai valori basali • In caso di risoluzione entro 4 settimane, riprendere la terapia alla stessa dose • Se la reazione avversa non si risolve entro 4 settimane, interrompere il trattamento in via definitiva • In caso di eventi ricorrenti di Grado 3 che si risolvono entro 4 settimane, riprendere la terapia a una dose ridotta
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento con Rozlytrek fino alla regressione dell'evento a un grado uguale o inferiore a 1 o ai valori basali • In caso di risoluzione entro 4 settimane, riprendere la terapia a una dose ridotta • Se la reazione avversa non si risolve entro 4 settimane, interrompere il trattamento in via definitiva • In caso di eventi ricorrenti di Grado 4, interrompere il trattamento in via definitiva
	Livelli di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) > 3 volte il limite superiore della norma (ULN) con concomitante bilirubina totale > 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento con Rozlytrek in via definitiva

Reazione avversa	Severità*	Modifica della dose
	volte l'ULN (in assenza di colestasi o emolisi)	
Anemia o neutropenia	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento con Rozlytrek fino alla regressione dell'evento a un grado uguale o inferiore a 2 o ai valori basali • Riprendere la terapia alla stessa dose o a una dose ridotta, secondo quanto clinicamente necessario
Altre reazioni avverse clinicamente rilevanti	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento con Rozlytrek fino a quando la reazione avversa non si risolve o non migliora fino alla risoluzione o alla regressione al Grado 1 o ai valori basali • In caso di risoluzione entro 4 settimane, riprendere la terapia alla stessa dose o a una dose ridotta • Se la reazione avversa non si risolve entro 4 settimane, valutare la possibilità di interrompere il trattamento in via definitiva • In caso di eventi ricorrenti di Grado 4, interrompere il trattamento in via definitiva
*La severità è definita in base ai criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI CTCAE), versione 4.0.		

Inibitori potenti o moderati del CYP3A

L'uso concomitante di inibitori del CYP3A potenti o moderati negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4).

Negli adulti, se la somministrazione concomitante è inevitabile, l'uso di inibitori del CYP3A potenti o moderati con Rozlytrek deve essere limitato a 14 giorni e la dose di Rozlytrek deve essere ridotta come segue:

- 100 mg una volta al giorno in caso di utilizzo di inibitori potenti del CYP3A (vedere paragrafo 4.5)
- 200 mg una volta al giorno in caso di utilizzo di inibitori moderati del CYP3A.

Dopo l'interruzione del trattamento concomitante con inibitori del CYP3A potenti o moderati è possibile istituire nuovamente la dose di Rozlytrek somministrata prima di iniziare tale terapia. Per gli inibitori del CYP3A4 con emivita prolungata può rendersi necessario un periodo di wash-out (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni particolari

Anziani

Nei pazienti di età ≤ 65 anni non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A), moderata (Child-Pugh classe B) o severa (Child-Pugh classe C) non si raccomanda alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con compromissione epatica severa devono essere attentamente monitorati per la funzionalità epatica e le reazioni avverse (vedere Tabella 4).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. Entrectinib non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di entrectinib nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Rozlytrek è per uso orale. Le capsule rigide devono essere ingerite intere, senza essere aperte né dissolte, in quanto il loro contenuto è estremamente amaro. Rozlytrek può essere assunto in corrispondenza o lontano dai pasti (vedere paragrafo 5.2), ma non con pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Efficacia in varie tipologie tumorali

Il beneficio apportato da Rozlytrek è stato definito in studi clinici a braccio singolo comprendenti un numero relativamente basso di pazienti i cui tumori presentano fusioni del gene *NTRK*. Gli effetti favorevoli di Rozlytrek sono stati dimostrati sulla base del tasso di risposta globale e alla durata della risposta in un numero limitato di tipi di tumore. L'effetto può essere quantitativamente diverso a seconda dei tipi di tumore e delle alterazioni geniche concomitanti (vedere paragrafo 5.1). Per questi motivi, Rozlytrek deve essere usato solo in mancanza di opzioni terapeutiche soddisfacenti (ossia per le quali non è stato definito un beneficio clinico o in caso di esaurimento delle opzioni terapeutiche).

Disturbi cognitivi

Negli studi clinici condotti con Rozlytrek sono stati segnalati disturbi cognitivi, compresi stato confusionale, alterazioni dello stato mentale, compromissione della memoria e allucinazioni (vedere paragrafo 4.8). I pazienti di età superiore a 65 anni hanno sviluppato questi eventi con un'incidenza più elevata rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni di alterazioni cognitive.

In base alla severità dei disturbi cognitivi, il trattamento con Rozlytrek deve essere modificato come illustrato nella Tabella 4 del paragrafo 4.2.

I pazienti devono essere avvisati in merito alle possibili alterazioni cognitive associate al trattamento con Rozlytrek. In presenza di disturbi cognitivi, ai pazienti deve essere indicato di non guidare e non usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafo 4.7).

Fratture

Nel 25,0% (19/76) dei pazienti pediatrici trattati con Rozlytrek negli studi clinici sono state segnalate fratture (vedere paragrafo 4.8). Le fratture ossee si sono verificate in particolare nei pazienti di età inferiore a 12 anni ed erano localizzate negli arti inferiori (soprattutto, femore, tibia, piede e perone). Sia nei pazienti adulti che in quelli pediatrici, alcune fratture si sono verificate nel contesto di una

caduta o di altri traumi nell'area interessata. Tredici pazienti pediatrici hanno avuto più di una frattura e 3 pazienti pediatrici hanno dovuto sospendere il trattamento con Rozlytrek a causa di una frattura. La maggior parte degli eventi di frattura sperimentati dai pazienti pediatrici si è risolta. Cinque pazienti pediatrici hanno interrotto il trattamento a causa di fratture.

I pazienti con segni o sintomi di fratture ossee (per es. dolore, andatura anormale, alterazioni della mobilità, deformità) devono essere valutati tempestivamente.

Iperuricemia

Nei pazienti trattati con entrectinib è stata osservata iperuricemia. I livelli sierici di acido urico devono essere valutati prima di iniziare la terapia con Rozlytrek e periodicamente durante il trattamento. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di iperuricemia. Il trattamento con farmaci ipouricemizzanti deve essere iniziato secondo quanto clinicamente indicato e la terapia con Rozlytrek deve essere sospesa in caso di segni e sintomi di iperuricemia. La dose di Rozlytrek deve essere modificata in base alla severità come illustrato nella Tabella 4 del paragrafo 4.2.

Insufficienza cardiaca congestizia

Negli studi clinici condotti con Rozlytrek è stata segnalata in meno del 5% dei pazienti, insufficienza cardiaca congestizia (CHF) (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni sono state osservate nei pazienti con anamnesi positiva o negativa per cardiopatia e si sono risolte nel 70 % dei pazienti dopo un' appropriata gestione clinica e/o la riduzione della dose di Rozlytrek/sospensione della terapia con Rozlytrek.

Nei pazienti con sintomi di CHF o fattori di rischio noti per CHF, prima di iniziare il trattamento con Rozlytrek deve essere valutata la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF). I pazienti trattati con Rozlytrek devono essere attentamente monitorati. In caso di segni e sintomi clinici di CHF, compreso fiato corto o edema, i pazienti devono essere valutati e trattati come clinicamente opportuno.

In base alla severità della CHF, il trattamento con Rozlytrek deve essere modificato come illustrato nella Tabella 4 del paragrafo 4.2.

Prolungamento dell'intervallo QTc

Nei pazienti trattati con Rozlytrek nell'ambito degli studi clinici è stato osservato prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.8).

L'uso di Rozlytrek deve essere evitato nei pazienti con intervallo QTc basale superiore a 450 ms, nei pazienti con sindrome del QTc lungo congenita e nei pazienti trattati con medicinali di cui è noto l'effetto di prolungamento dell'intervallo QTc.

Il trattamento con Rozlytrek deve essere evitato in pazienti con squilibri elettrolitici o patologie cardiache significative, tra cui infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile e bradiaritmie. Se, a giudizio del medico curante, i potenziali benefici di Rozlytrek in un paziente con una di queste condizioni superano i potenziali rischi, è necessario eseguire un monitoraggio aggiuntivo e prendere in considerazione una consultazione specialistica.

Si raccomandano la valutazione dell'ECG e degli elettroliti al basale e dopo 1 mese di trattamento con Rozlytrek. Si raccomanda inoltre il monitoraggio periodico di ECG ed elettroliti, come clinicamente indicato, durante tutto il trattamento con Rozlytrek.

In base alla severità del prolungamento dell'intervallo QTc, il trattamento con Rozlytrek deve essere modificato come illustrato nella Tabella 4 del paragrafo 4.2.

Donne in età fertile

Se somministrato a donne in gravidanza, Rozlytrek può causare danno fetale. Durante il trattamento e fino a 5 settimane dopo la somministrazione dell'ultima dose di Rozlytrek, le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci.

Durante il trattamento con Rozlytrek e per 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose, gli uomini in trattamento con Rozlytrek che hanno un partner di sesso femminile in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Interazioni farmacologiche

La co-somministrazione di Rozlytrek con inibitori del CYP3A potenti o moderati comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrectinib (vedere paragrafo 4.5) che potrebbe aumentare la frequenza o la severità delle reazioni avverse. Nei pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni, la co-somministrazione di Rozlytrek con inibitori del CYP3A potenti o moderati deve essere evitata. Nei pazienti adulti, se la co-somministrazione è inevitabile, la dose di Rozlytrek deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Durante il trattamento con Rozlytrek, il consumo di pompelmo e prodotti a base di pompelmo deve essere evitato.

La co-somministrazione di Rozlytrek con induttori del CYP3A o della P-gp potenti o moderati comporta una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di entrectinib (vedere paragrafo 4.5) che potrebbe ridurre l'efficacia di Rozlytrek e tale co-somministrazione deve essere evitata.

Intolleranza al lattosio

Rozlytrek contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit completo di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Giallo tramonto FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg capsule rigide contiene il colorante giallo tramonto FCF (E110), che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti di entrectinib su altri medicinali

Effetto di entrectinib sui substrati del CYP

Entrectinib è un inibitore debole del CYP3A4. Nei pazienti, la co-somministrazione di entrectinib 600 mg una volta al giorno con midazolam (un substrato sensibile del CYP3A) per via orale ha incrementato l'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) di midazolam del 50%, ma ha ridotto la concentrazione massima (C_{max}) di midazolam del 21%. Si consiglia di prestare cautela quando entrectinib viene somministrato insieme a substrati sensibili del CYP3A4 con un indice terapeutico stretto (per es. cisapride, ciclosporina, ergotamina, fentanyl, pimozide, chinidina, tacrolimus, alfentanil e sirolimus) a causa del maggior rischio di reazioni avverse al farmaco.

Effetto di entrectinib sui substrati della P-gp

I dati *in vitro* suggeriscono che entrectinib è un potenziale inibitore della glicoproteina P (P-gp).

La co-somministrazione di una singola dose di entrectinib da 600 mg con digossina (un substrato sensibile della P-gp) ha incrementato la C_{max} e l'AUC della digossina rispettivamente del 28% e del 18%. La clearance renale della digossina è risultata simile tra il trattamento con digossina in

monoterapia e la co-somministrazione di digossina con entrectinib, indicando un effetto minimo di entrectinib sulla clearance renale della digossina.

L'effetto di entrectinib sull'assorbimento della digossina non è considerato clinicamente rilevante, ma non è noto se l'effetto di entrectinib possa essere più marcato su substrati della P-gp somministrati per via orale maggiormente sensibili come dabigatran etexilato.

Effetto di entrectinib sui substrati della proteina BCRP (breast cancer resistance protein)

Negli studi *in vitro* è stata osservata l'inibizione della BCRP.

La rilevanza clinica di questa inibizione non è nota. Tuttavia, si consiglia di prestare cautela quando substrati sensibili della BCRP (per es. metotrexato, mitoxantrone, topotecan, lapatinib) per via orale vengono somministrati in concomitanza a entrectinib, a causa del rischio di maggiore assorbimento di tali substrati.

Effetto di entrectinib su altri substrati dei trasportatori

I dati *in vitro* indicano che entrectinib è potenzialmente un debole inibitore del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1. La rilevanza clinica di questa inibizione non è nota. Tuttavia, si consiglia di prestare cautela quando substrati sensibili di OATP1B1 (per es. atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, repaglinide, bosentan) per via orale vengono somministrati in concomitanza a entrectinib, a causa del rischio di maggiore assorbimento di tali substrati.

Effetto di entrectinib sui substrati degli enzimi regolati da PXR

Gli studi *in vitro* indicano che entrectinib può indurre gli enzimi regolati dal recettore X del pregnano (PXR) (per es. la famiglia CYP2C e UGT). La co-somministrazione di entrectinib con substrati di CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (per es. repaglinide, warfarin, tolbutamide od omeprazolo) può ridurre l'esposizione a questi farmaci.

Contraccettivi orali

Attualmente non è noto se entrectinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Si consiglia pertanto alle donne che fanno uso di contraccettivi ormonali ad azione sistemica di utilizzarli insieme a un metodo di barriera (vedere paragrafo 4.6).

Effetti di altri medicinali su entrectinib

In base ai dati *in vitro*, il CYP3A4 è l'enzima predominante che media il metabolismo di entrectinib e la formazione di M5, suo principale metabolita attivo.

Effetto degli induttori del CYP3A o della P-gp su entrectinib

La co-somministrazione di dosi orali multiple di rifampicina, un induttore potente del CYP3A, con una singola dose orale di entrectinib ha ridotto l'AUC_{inf} del 77% e la C_{max} del 56%.

La co-somministrazione di entrectinib con induttori del CYP3A/della P-gp (compresi, a titolo esemplificativo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina, erba di San Giovanni - *Hypericum perforatum*, apalutamide, ritonavir) deve essere evitata.

Effetto degli inibitori del CYP3A o della P-gp su entrectinib

La co-somministrazione di itraconazolo, un inibitore potente del CYP3A4, con una singola dose orale di entrectinib ha incrementato l'AUC_{inf} del 600% e la C_{max} del 173%.

La co-somministrazione di inibitori potenti e moderati del CYP3A (compresi, a titolo esemplificativo, ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, pompelmo o arance amare) deve essere evitata. Se l'uso concomitante di inibitori del CYP3A4 potenti o moderati è inevitabile, è necessario un aggiustamento della dose di entrectinib (vedere paragrafo 4.2).

Anche se non si prevede che i farmaci inibitori della P-gp abbiano un effetto marcato sulla farmacocinetica di entrectinib, si consiglia di prestare cautela in caso di co-somministrazione di inibitori della P-gp potenti o moderati (per es. verapamil, nifedipina, felodipina, fluvoxamina, paroxetina) con entrectinib, in quanto sussiste il rischio di un aumento dell'esposizione a entrectinib (vedere paragrafo 5.2).

Effetto dei medicinali che aumentano il pH gastrico su entrectinib

La co-somministrazione di lansoprazolo, un inibitore della pompa protonica (PPI), con una singola dose di entrectinib da 600 mg ha ridotto l'AUC e la C_{max} di entrectinib rispettivamente del 25% e del 23%.

Quando entrectinib viene co-somministrato con PPI o altri farmaci che aumentano il pH gastrico (per es. antagonisti dei recettori H2 o antiacidi), non è necessario alcun aggiustamento della dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Prima di iniziare la terapia con Rozlytrek, le pazienti in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza sotto supervisione medica.

Durante il trattamento e per almeno 5 settimane dopo la somministrazione dell'ultima dose di Rozlytrek, le pazienti in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci. Attualmente non è noto se entrectinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica (vedere paragrafo 4.5). Si consiglia pertanto alle donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica di aggiungere un metodo di barriera.

Durante il trattamento con Rozlytrek e per almeno 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose, gli uomini in trattamento con Rozlytrek che hanno un partner di sesso femminile in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non ci sono dati disponibili relativi all'uso di entrectinib nelle donne in gravidanza. In base agli studi sugli animali e al meccanismo d'azione, entrectinib può causare danno al feto se somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Rozlytrek non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Le pazienti trattate con Rozlytrek devono essere informate del potenziale danno al feto. Alle pazienti occorre indicare di rivolgersi al medico in caso di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se entrectinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Rozlytrek.

Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali per valutare l'effetto di entrectinib (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rozlytrek altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Ai pazienti che manifestano reazioni avverse cognitive, sincope, visione offuscata o capogiri durante il trattamento con Rozlytrek occorre indicare di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) sono state affaticamento, costipazione, disgeusia, edema, capogiri, diarrea, nausea, disestesia, dispnea, anemia, peso aumentato, creatinina ematica aumentata, dolore, disturbi cognitivi, vomito, tosse e ipertensione. Le reazioni avverse gravi più frequenti ($\geq 2\%$) sono state infezione ai polmoni (5,2%), dispnea (4,6%), compromissione cognitiva (3,8%), versamento pleurico (3,0%) e fratture (3,8%). L'interruzione definitiva del trattamento a causa di una reazione avversa ha interessato il 4,6% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

Nelle Tabelle 5 e 6 sono sintetizzate le reazioni avverse al farmaco (ADR) osservate nei pazienti adulti e pediatrici trattati con Rozlytrek nei tre studi clinici negli adulti (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) e in uno studio clinico nei pazienti pediatrici (STARTRK-NG). La durata mediana dell'esposizione è stata di 5,5 mesi.

Le reazioni avverse al farmaco sono riportate in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo il *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Sono state usate le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\leq 1/10$), comune ($\leq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\leq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\leq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ogni classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza.

Tabella 5. Reazioni avverse al farmaco osservate nei pazienti adulti e pediatrici trattati con Rozlytrek negli studi clinici (N=504)

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Tutti i gradi (%)	Categoria di frequenza (tutti i gradi)	Grado ≥ 3 (%)
Infezioni e infestazioni	Infezione ai polmoni ¹	13,1	Molto comune	6,0*
	Infezione delle vie urinarie	12,7	Molto comune	2,6
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	28,2	Molto comune	9,7
	Neutropenia ²	11,3	Molto comune	4,4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Peso aumentato	26,4	Molto comune	7,3
	Appetito ridotto	11,9	Molto comune	0,2
	Iperuricemia	9,1	Comune	1,8
	Disidratazione	7,9	Comune	1,0
	Sindrome da lisi tumorale	0,2	Non comune	0,2*
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia	42,3	Molto comune	0,4
	Capogiri ³	39,7	Molto comune	1,2
	Disestesia ⁴	29,0	Molto comune	0,2
	Disturbi cognitivi ⁵	24,2	Molto comune	4,4
	Cefalea	17,5	Molto comune	1,0
	Neuropatia sensoriale periferica ⁶	15,7	Molto comune	1,0
	Atassia ⁷	15,7	Molto comune	0,8
	Disturbi del sonno ⁸	13,5	Molto comune	0,4
	Disturbi dell'umore ⁹	9,1	Comune	0,6
	Sincope	4,6	Comune	3,0
Patologie dell'occhio	Visione offuscata ¹⁰	11,9	Molto Comune	0,4
Patologie cardiache	Insufficienza cardiaca congestizia ¹¹	3,0	Comune	2,2
	Intervallo QTc dell'elettrocardiogramma prolungato	2,0	Comune	0,6
Patologie vascolari	Ipotensione ¹²	16,5	Molto comune	2,4
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	27,0	Molto comune	5,8*
	Tosse	21,4	Molto comune	0,6
	Versamento pleurico	6,9	Comune	2,8
Patologie gastrointestinali	Costipazione	42,9	Molto comune	0,4
	Diarrea	33,5	Molto comune	2,6
	Nausea	32,1	Molto comune	0,8
	Vomito	23,2	Molto comune	1,2
	Dolore addominale	11,1	Molto comune	0,6
	Disfagia	10,1	Molto comune	0,4
Patologie epatobiliari	AST aumentate	17,5	Molto comune	3,6
	ALT aumentate	16,1	Molto comune	3,4
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ¹³	11,5	Molto comune	1,4
	Reazione di fotosensibilità	2,8	Comune	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	19,6	Molto comune	0,6
	Artralgia	19,0	Molto comune	0,6
	Debolezza muscolare	12,3	Molto comune	1,2
	Fratture ^{14, 15}	10,5	Molto Comune	3,3

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Tutti i gradi (%)	Categoria di frequenza (tutti i gradi)	Grado ≥ 3 (%)
Patologie renali e urinarie	Creatinina ematica aumentata	25,4	Molto comune	0,6
	Ritenzione urinaria ¹⁶	10,9	Molto comune	0,6
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ¹⁷	45,0	Molto comune	5,0
	Edema ¹⁸	37,3	Molto comune	1,4
	Dolore ¹⁹	24,4	Molto comune	1,6
	Piressia	20,0	Molto comune	0,8

* Grado 3-5, comprese reazioni avverse fatali (incluse 2 reazioni di polmonite, 2 reazioni di dispnea e 1 reazione di sindrome da lisi tumorale).

¹ Infezione ai polmoni (bronchite, infezione delle basse vie respiratorie, infezione ai polmoni, polmonite, infezione delle vie respiratorie, infezione delle vie respiratorie superiori).

² Neutropenia (neutropenia, conta dei neutrofili diminuita).

³ Capogiri (capogiri, vertigini, capogiri posturali).

⁴ Disestesia (parestesia, iperestesia, ipoestesia, disestesia).

⁵ Disturbi cognitivi (disturbo cognitivo, stato confusionale, alterazione dell'attenzione, compromissione della memoria, amnesia, alterazioni dello stato mentale, allucinazioni, delirio, "allucinazioni visive" e disturbo mentale).

⁶ Neuropatia sensoriale periferica (nevralgia, neuropatia periferica, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensoriale periferica).

⁷ Atassia (atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbi dell'andatura).

⁸ Disturbi del sonno (ipersomnia, insonnia, problemi del sonno, sonnolenza).

⁹ Disturbi dell'umore (ansia, labilità affettiva, disturbo affettivo, agitazione, umore depresso, umore euforico, alterazione dell'umore, sbalzi d'umore, irritabilità, depressione, disturbo depressivo persistente, ritardo psicomotorio).

¹⁰ Visione offuscata (diplopia, visione offuscata, compromissione della vista).

¹¹ Insufficienza cardiaca congestizia (insufficienza acuta del ventricolo destro, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cronica del ventricolo destro, riduzione della frazione di eiezione, edema polmonare).

¹² Ipotensione (ipotensione, ipotensione ortostatica).

¹³ Eruzione cutanea (eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulosa, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea papulare).

¹⁴ Fratture (frattura della caviglia, frattura del collo del femore, frattura del femore, frattura della fibula, frattura del piede, frattura, frattura dell'omero, frattura mascellare, frattura degli arti inferiori, frattura patologica, frattura costale, frattura vertebrale da compressione, frattura spinale, frattura da stress, frattura della tibia, frattura del polso).

¹⁵ Dati basati su 798 pazienti valutabili in termini di sicurezza dal 02 agosto 2022 data cut-off.

¹⁶ Ritenzione urinaria (ritenzione urinaria, incontinenza urinaria, esitazione minzionale, disturbo della minzione, urgenza della minzione).

¹⁷ Affaticamento (affaticamento, astenia)

¹⁸ Edema (edema della faccia, ritenzione di liquidi, edema generalizzato, edema localizzato, edema, edema periferico, tumefazione periferica).

¹⁹ Dolore (dolore dorsale, dolore al collo, dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore muscolo-scheletrico, dolore a un arto).

Tabella 6. Reazioni avverse al farmaco osservate nei pazienti pediatrici trattati con Rozlytrek negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Adolescenti¹ (N = 7)	Tutti i pazienti pediatrici (N = 32)
Infezioni e infestazioni	Molto comune		Infezione delle vie urinarie (18,8%), Infezione ai polmoni (12,5%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia (57,1%), Neutropenia (42,9%)	Anemia (59,4%), Neutropenia (43,8%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Peso aumentato (57,1%), Appetito ridotto (14,3%)	Peso aumentato (50%), Appetito ridotto (31,3%), Disidratazione (25%)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Disgeusia (42,9%), Disestesia (28,6%), Disturbi dell'umore (28,6%), Disturbi cognitivi (14,3%), Cefalea (14,3%), Sincope (14,3%), Neuropatia sensoriale periferica (14,3%), Disturbi del sonno (14,3%)	Cefalea (31,3%), Disgeusia (21,9%), Disturbi dell'umore (28,1%), Atassia (15,6%) Disturbi del sonno (13,3%), Capogiri (12,5%), Neuropatia sensoriale periferica (12,5%)
Patologie dell'occhio	Molto comune	Visione offuscata (14,3%)	
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione (14,3%)	Ipotensione (18,8%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Dispnea (28,6%), Tosse (28,6%)	Dispnea (18,8%), Tosse (50%), Versamento pleurico (12,5%)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea (71,4%), Dolore addominale (28,6%), Costipazione (28,6%)	Nausea (46,9%), Dolore addominale (28,1%), Costipazione (43,8%), Vomito (34,4%), Diarrea (37,5%)
Patologie epatobiliari	Molto comune	AST aumentate (57,1%), ALT aumentate (42,9%)	AST aumentate (50%), ALT aumentate (50%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune		Eruzione cutanea (25%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Fratture ² (15,4) Artralgia (14,3%), Mialgia (14,3%)	Fratture ² (25,0%)
	Molto comune	Debolezza muscolare (28,6%)	Debolezza muscolare (18,8%)
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Creatinina ematica aumentata (57,1%)	Creatinina ematica aumentata (43,8%), Ritenzione urinaria (21,9%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento (42,9%), Dolore (57,1%), Piressia (57,1%)	Affaticamento (43,8%), Dolore (46,9%), Piressia (56,3%), Edema (18,8%)

Le % si riferiscono a tutti i gradi

¹Adolescenti (di età compresa tra 12 e < 18 anni): le reazioni di grado ≥ 3 segnalate sono state neutropenia e cefalea.

² Dati basati su 76 pazienti pediatrici valutabili in termini di sicurezza, inclusi 13 pazienti adolescenti, dal 02 agosto 2022 data cut-off

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi cognitivi

Negli studi clinici sono stati riferiti diversi sintomi cognitivi (paragrafo 4.4), tra cui eventi segnalati come disturbi cognitivi (6,3%), stato confusionale (7,3%), alterazione dell'attenzione (3,8%), compromissione della memoria (4,2%), amnesia (2,8%), alterazioni dello stato mentale (1,2%), allucinazioni (1,0%), delirio (0,8%), allucinazioni visive (0,4%) e disturbi mentali (0,2%). Nel 4,4% dei pazienti sono stati segnalati disturbi cognitivi di grado 3. Nei pazienti adulti che presentavano malattia del sistema nervoso centrale (SNC) al basale è stata registrata una frequenza più elevata di queste reazioni avverse (29,7%) rispetto a quelli senza malattia del SNC (23,1%). Il tempo mediano all'insorgenza dei disturbi cognitivi è stato 0,92 mesi.

Fratture

Nel 9,0% (65/722) dei pazienti adulti e nel 25,0% (19/76) dei pazienti pediatrici si sono riscontrate fratture. In generale, la valutazione del coinvolgimento neoplastico della sede della frattura non era completa; tuttavia, in alcuni pazienti adulti sono state segnalate anomalie radiologiche potenzialmente indicative di interessamento tumorale. Le fratture osservate nei pazienti adulti e pediatrici interessavano soprattutto l'anca o altre fratture degli arti inferiori (per es. femore o diafisi della tibia) e alcune fratture si sono verificate nel contesto di una caduta o di altri traumi.

Il tempo mediano alla frattura negli adulti è stato 8,1 mesi (range: 0,26-45,34 mesi). Il trattamento con Rozlytrek è stato sospeso nel 26,2% degli adulti che hanno manifestato fratture. Diciassette pazienti adulti hanno interrotto il trattamento con Rozlytrek e nessuno ha interrotto il trattamento a causa di fratture

In totale, sono state segnalate 47 eventi di fratture in 19 pazienti pediatrici. Il tempo mediano alla frattura nei pazienti pediatrici è stato 4,3 mesi (range: 2,0-28,65 mesi). Il trattamento con Rozlytrek è stato sospeso nel 15,8% (3/19) dei pazienti pediatrici che hanno manifestato fratture. Nove delle fratture erano di Grado 2 ed otto delle fratture erano di Grado 3. Sei delle fratture di grado 3 erano gravi. Non sono stati segnalati casi di coinvolgimento neoplastico nella sede della frattura.

Atassia

Nel 15,7% dei pazienti è stata segnalata atassia (tra cui eventi di atassia, disturbo dell'equilibrio e disturbi dell'andatura). Il tempo mediano all'insorgenza dell'atassia è stato 0,4 mesi (range: 0,03-28,19 mesi), mentre la durata mediana è stata di 0,7 mesi (range: 0,03-11,99 mesi). L'atassia si è risolta nella maggior parte (67,1%) dei pazienti. Le reazioni avverse correlate all'atassia sono state osservate con maggiore frequenza nei pazienti anziani (23,8%) rispetto a quelli di età inferiore a 65 anni (12,8%).

Sincope

Nel 4,6% dei pazienti è stata segnalata sincope. In alcuni pazienti è stata riferita sincope con concomitante ipotensione, disidratazione o prolungamento dell'intervallo QTc, mentre in altri pazienti non sono state segnalate altre condizioni correlate concomitanti.

Prolungamento dell'intervallo QTc

Dei 504 pazienti trattati con entrectinib negli studi clinici, 17 (4,0%) pazienti con almeno una valutazione ECG post-basale hanno manifestato un prolungamento dell'intervallo QTcF di > 60 ms

dopo l'inizio della terapia con entrectinib e 12 (2,8%) pazienti hanno presentato un intervallo QTcF di ≥ 500 ms (paragrafo 4.4).

Neuropatia sensoriale periferica

Nel 15,7% dei pazienti è stata segnalata neuropatia sensoriale periferica. Il tempo mediano all'insorgenza è stato 0,49 mesi (range: 0,03-20,93 mesi), mentre la durata mediana è stata di 0,8 mesi (range: 0,07-6,01 mesi). La neuropatia periferica si è risolta nella maggior parte (55,7%) dei pazienti.

Patologie dell'occhio

Le patologie dell'occhio segnalate negli studi clinici includevano visione offuscata (8,5%), diplopia (2,6%) e compromissione della vista (1,6%). Il tempo mediano all'insorgenza delle patologie dell'occhio è stato 1,9 mesi (range: 0,03-21,59 mesi). La durata mediana delle patologie dell'occhio è stata di 1 mese (range: 0,03-14,49 mesi). Le reazioni avverse legate a patologie dell'occhio si sono risolte nella maggior parte (61,7%) dei pazienti.

Popolazione pediatrica

Il profilo globale di sicurezza di Rozlytrek nella popolazione pediatrica è simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza di Rozlytrek nei pazienti pediatrici è stata stabilita in base all'estrapolazione dei dati di tre studi clinici in aperto, a braccio singolo, condotti su pazienti adulti affetti da tumori solidi con fusione genica NTRK (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2) e dei dati di 32 pazienti pediatrici (30 arruolati nello studio STARTRK-NG e 2 arruolati nello studio STARTRK-2). Di questi, 2 pazienti avevano un'età inferiore a 2 anni, 23 avevano un'età compresa tra 2 e 11 anni e 7 avevano un'età compresa tra 12 e 17 anni.

Le reazioni avverse e le anomalie di laboratorio di severità di Grado 3 o 4 che si sono manifestate con maggiore frequenza (con un'incidenza maggiore di almeno il 5%) nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti adulti sono state neutropenia (28,1% *versus* 3,4%), peso aumentato (21,9% *versus* 6,9%), cefalea (6,3% *versus* 0,6%) e fratture ossee (10,5% *versus* 1,9%).

I dati di sicurezza di Rozlytrek negli adolescenti sono limitati, tuttavia il profilo di sicurezza negli adolescenti è simile a quello osservato complessivamente per Rozlytrek. Le reazioni avverse di Grado ≥ 3 che si sono manifestate negli adolescenti sono state neutropenia e cefalea.

Anziani

Dei 504 pazienti trattati con entrectinib negli studi clinici, 130 (25,8%) pazienti avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 34 (6,7%) pari o superiore a 75 anni. Il profilo globale di sicurezza di entrectinib nei pazienti anziani è simile a quello osservato nei pazienti di età inferiore a 65 anni. Le reazioni avverse che si sono manifestate con maggiore frequenza negli anziani rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni sono state capogiri (48,5% *versus* 36,6%), creatinina ematica aumentata (31,5% *versus* 23,3%), ipotensione (21,5% *versus* 14,7%) e atassia (23,8% *versus* 12,8%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I pazienti che manifestano sovradosaggio devono essere sottoposti ad attenta supervisione e devono essere istituite cure di supporto. Non esistono antidoti noti ad entrectinib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01EX14

Meccanismo d'azione

Entrectinib è un inibitore dei recettori della tropomiosina chinasi TRKA, TRKB e TRKC (codificati rispettivamente dai seguenti geni del recettore tirosin-chinasico neurotrofico [*NTRK*]: *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3*), del protooncogene tirosin-chinasi ROS (*ROS1*) e della chinasi del linfoma anaplastico (ALK), con valori di IC₅₀ da 0,1 a 2 nM. Il principale metabolita attivo di entrectinib, M5, ha evidenziato potenza e attività analoghe *in vitro* su TRK, ROS1 e ALK.

Le proteine di fusione che includono i domini chinasi di TRK, ROS1 o ALK inducono un potenziale oncogenico attraverso l'iperattivazione delle vie di segnalazione a valle, comportando una proliferazione cellulare incontrollata. *In vitro* e *in vivo* entrectinib ha dimostrato di inibire linee di cellule neoplastiche derivanti da diversi tipi di tumore, compresi tumori sottocutanei e intracranici, che presentano i geni di fusione *NTRK*, *ROS1* e *ALK*.

Precedenti trattamenti con altri farmaci che inibiscono le stesse chinasi possono conferire resistenza a entrectinib. Le mutazioni di resistenza a carico del dominio chinasi di TRK identificate dopo l'interruzione del trattamento con entrectinib includono *NTRK1* (G595R, G667C) e *NTRK3* (G623R, G623E e G623K). Le mutazioni di resistenza a carico del dominio chinasi di ROS1 identificate dopo l'interruzione del trattamento con entrectinib includono G2032R, F2004C e F2004I.

Le cause molecolari della resistenza primaria a entrectinib non sono note. Pertanto, non è noto se la presenza di un oncogene driver concomitante oltre alla fusione genica *NTRK* influisca sull'efficacia dell'inibizione di TRK.

Efficacia clinica e sicurezza

Tumori solidi positivi per la fusione genica *NTRK*

Efficacia nei pazienti adulti

L'efficacia di Rozlytrek è stata valutata in un sottogruppo aggregato di pazienti adulti affetti da tumori solidi non reseccabili o metastatici con fusione genica *NTRK* arruolati in uno dei tre studi clinici multicentrici, in aperto a braccio singolo (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2). Per essere inclusi nel sottogruppo aggregato, i pazienti dovevano essere affetti da tumori solidi positivi per la fusione genica *NTRK* confermati con test molecolare, presentare malattia misurabile in base ai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) v1.1, essere stati sottoposti ad almeno 12 mesi di follow-up a partire dalla prima valutazione tumorale dopo l'inizio del trattamento e non essere stati trattati con una precedente terapia a base di un inibitore di TRK (i pazienti con mutazioni driver concomitanti, ove note, sono stati esclusi). I pazienti con tumori primitivi del SNC sono stati valutati separatamente secondo i criteri per la valutazione della risposta in neuro-oncologia (RANO). I pazienti hanno ricevuto Rozlytrek 600 mg per via orale una volta al giorno fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia.

Gli endpoint primari di efficacia erano il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la durata della risposta (DOR), valutati mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR) in base ai criteri RECIST v1.1.

L'efficacia è stata valutata in 150 pazienti adulti affetti da tumori solidi con fusione genica *NTRK* arruolati in questi studi clinici. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano le seguenti: 49,3% pazienti di sesso maschile, età mediana 59 anni (range compreso tra 21 e 88 anni), 38% e 12% di età pari o superiore rispettivamente a 65 e 75 anni, 58,7% bianchi caucasici, 26% asiatici, 5,4% ispanici o latinoamericani e 63% con nessuna storia di tabagismo. Il performance status secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) al basale era pari a 0 (41,3%), 1 (50%) o 2 (8,7%). La maggior parte dei pazienti (95,3%) presentava malattia metastatica (le sedi più comuni erano il polmone [60,7%], i linfonodi [54,7%], le ossa [27,3%], il fegato [36%] e il cervello [20%]), il 4,7% dei pazienti era affetto da malattia localmente avanzata. L'81,3% e il 60,7% dei pazienti era stato sottoposto rispettivamente a chirurgia e radioterapia per il tumore. Il 77,3% dei pazienti era stato sottoposto a precedente terapia sistemica per il tumore, compresa chemioterapia (69,3%), mentre il 34% dei pazienti non era stato sottoposto a precedenti terapie sistemiche per malattia metastatica. I tumori più comuni erano sarcoma (21,3%), tumore polmonare (20,7%), tumori delle ghiandole salivari (17,3%), tumore della tiroide (10,7%), tumore del colon-retto (7,3%) e tumore della mammella (6%). La maggior parte (87,3%) dei pazienti presentava fusione genica *NTRK* rilevata mediante sequenziamento di nuova generazione (NGS), mentre il 12,7% dei pazienti presentava fusione genica *NTRK* rilevata mediante altri test basati sull'acido nucleico. La durata mediana globale del follow-up era pari a 30,6 mesi.

Nella Tabella 7 sono sintetizzati i risultati di efficacia nei pazienti con tumori solidi positivi per la fusione genica *NTRK*.

Tabella 7. Efficacia globale secondo BICR negli adulti con tumori solidi positivi per la fusione genica *NTRK*

Endpoint di efficacia	Rozlytrek N = 150
Endpoint primari (valutati mediante BICR; RECIST 1.1)	
Tasso di risposta obiettiva	
Numero di risposte	92/150
ORR, % (IC al 95%)	61,3% (53,0; 69,2)
Risposta completa, n (%)	25 (16,7%)
Risposta parziale, n (%)	67 (44,7%)
Durata della risposta*	
Numero (%) di pazienti con eventi	50/92 (54,3%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	20 (13,2; 31,1)
Risposta duratura a 6 mesi, % (IC al 95%)	83% (75; 91)
Risposta duratura a 9 mesi, % (IC al 95%)	77% (68;86)
Risposta duratura a 12 mesi, % (IC al 95%)	66% (56;76)
Intervalli di confidenza (IC) calcolati con il metodo di Clopper-Pearson. *Mediana e percentili basati sulle stime di Kaplan-Meier.	

Nella Tabella 8 che segue sono presentati il tasso di risposta obiettiva e la durata della risposta in funzione della diversa tipologia tumorale nei pazienti adulti con tumori solidi positivi per la fusione genica *NTRK*.

Tabella 8. Efficacia in funzione del tipo tumorale negli adulti con tumori solidi positivi per la fusione genica *NTRK*

Tipo tumorale	Pazienti (N = 150)	ORR		DOR
		n (%)	IC al 95%	Range (mesi)
Sarcoma	32	19 (59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
Carcinoma polmonare non a piccole cellule	31	20 (64,5)	(45,4; 80,8)	3,7; 58,8*
Carcinoma delle ghiandole salivari (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
Tumore della mammella (secretorio)	6	5 (83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
Tumore della mammella (non secretorio)	2	NS, PR	NA	4,2
Tumore della mammella (NOS)	1	NS	NA	NA
Tumore della tiroide	16	10 (62,5)	(35,4; 84,8)	5,6; 44,2*
Tumore del colon-retto	11	3 (27,3)	(6,0; 61,0)	1,9*; 20,0
Tumori neuroendocrini	5	2 (40,0)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
Tumori della testa e del collo	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 32,6*
Tumore del pancreas	4	3 (75,0)	(19,4; 99,4)	7,1; 12,9
Tumore con sede primaria sconosciuta	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Tumore dell'ovaio	1	Non CR/PD	NA	NA
Carcinoma dell'endometrio	1	PR	NA	38,2
Colangiocarcinoma	1	PR	NA	9,3
Tumore gastrointestinale (altro)	1	CR	NA	30,4
Neuroblastoma	1	NS	NA	NA
Tumore della prostata	1	PD	NA	NA
Tumore del pene	1	PD	NA	NA
Tumore del surrene	1	PD	NA	NA

*Censurato.
 ORR: tasso di risposta obiettiva; DOR: durata della risposta; MASC: carcinoma secretorio simil-mammario; NOS: non altrimenti specificato; NA: non applicabile a causa di basso numero o mancanza di risposta; CR: risposta completa; PR: risposta parziale; PD: progressione della malattia; NS: non stimabile.

A causa della rarità dei tumori positivi per la fusione genica *NTRK*, sono stati studiati pazienti con diversi tipi di tumore, con un numero limitato di pazienti per alcuni di essi, causando incertezza nella stima dell'ORR in funzione del tipo di tumore. È possibile che l'ORR nella popolazione totale non rifletta la risposta attesa in uno specifico tipo di tumore.

L'ORR in 78 pazienti sottoposti ad ampia caratterizzazione molecolare prima del trattamento con Rozlytrek è stato del 53,8% [42,2; 65,2]; di questi, l'ORR in 61 pazienti che avevano altre alterazioni geniche oltre alla fusione genica *NTRK* è stato del 47,5% [34,6; 60,7], mentre in 17 pazienti senza altre alterazioni geniche è stato del 76,5% [50,1; 93,2].

Risposta intracranica

Da una valutazione BICR è emerso un sottogruppo di 22 pazienti adulti con metastasi del SNC al basale, comprendente 13 pazienti con lesioni del SNC misurabili. In 9 di questi 13 pazienti (3 CR e 6 PR) è stata riportata risposta intracranica (IC) valutata mediante BICR in base ai criteri RECIST 1.1,

per un ORR di 69,2% (IC al 95%: 38,6; 90,9) e una DOR mediana di 17,2 mesi (7,4; NS). Cinque di questi 13 pazienti erano stati sottoposti a radioterapia intracranica dell'encefalo nei 2 mesi precedenti l'inizio del trattamento con Rozlytrek.

Tumore primitivo del SNC

Nei tre studi clinici, 12 pazienti adulti con tumori primitivi del SNC sono stati trattati con Rozlytrek e sottoposti ad almeno 12 mesi di follow-up. Uno dei 12 pazienti adulti ha avuto una risposta obiettiva valutata mediante BICR secondo i criteri RANO.

Efficacia nei pazienti pediatrici

L'efficacia di Rozlytrek nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni è basata sull'estrapolazione dei dati di tre studi clinici in aperto, a braccio singolo, condotti su pazienti adulti affetti da tumori solidi con fusione genica NTRK (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2) e dei dati di efficacia e farmacocinetici dei pazienti pediatrici arruolati nello studio STARTRK-NG. La migliore risposta globale valutata mediante BICR in 5 pazienti pediatrici (tutti i pazienti avevano un'età inferiore a 12 anni e sono stati sottoposti a più di 6 mesi di follow-up; 3 pazienti avevano tumori solidi e 2 tumori primitivi del SNC) ha evidenziato 2 risposte complete (glioblastoma epitelioide e fibrosarcoma infantile) e 3 risposte parziali (glioma di alto grado, fibrosarcoma infantile e melanoma metastatico). Le risposte in 4 pazienti pediatrici su 5 erano in corso al momento del *cut-off* dei dati (vedere paragrafo 4.2).

NSCLC ROS1-positivo

L'efficacia di Rozlytrek è stata valutata in un sottogruppo aggregato di pazienti affetti da NSCLC ROS1-positivo metastatico trattati con Rozlytrek 600 mg per via orale una volta al giorno e arruolati in uno dei tre studi clinici multicentrici, in aperto a braccio singolo (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2). Per essere inclusi nel sottogruppo aggregato, i pazienti dovevano essere affetti da NSCLC ROS1-positivo recidivante o metastatico confermato dall'esame istologico, avere un performance status secondo l'ECOG ≤ 2 , presentare malattia misurabile in base ai criteri RECIST v1.1, essere stati sottoposti a ≥ 6 mesi di follow-up e non essere stati trattati con una precedente terapia a base di un inibitore di ROS1. Tutti i pazienti sono stati valutati per la presenza di lesioni del SNC al basale.

Gli endpoint primari di efficacia erano l'ORR e la DOR, valutati mediante BICR in base ai criteri RECIST v1.1. Gli endpoint secondari di efficacia includevano PFS, OS e, nei pazienti con metastasi del SNC al basale, IC-ORR e IC-DOR (anch'essi valutati mediante BICR in base ai criteri RECIST v1.1).

L'efficacia è stata valutata in 161 pazienti con NSCLC ROS1-positivo. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano le seguenti: 35,4% pazienti di sesso maschile, età mediana 54 anni (range compreso tra 20 e 86 anni), 24,2% e 4,3% di età superiore rispettivamente a 65 e 75 anni, 44,1% bianchi caucasici, 45,3% asiatici, 4,3%, neri, 2,6% ispanici o latinoamericani e 62,7% con nessuna storia di tabagismo. Il performance status secondo l'ECOG al basale era pari a 0 (41%), 1 (49,1%) o 2 (9,9%). La maggior parte dei pazienti (98,1%) presentava malattia metastatica (sedi più comuni: linfonodi [69,6%], polmone [50,3%] e cervello [32,9%]), l'1,9% dei pazienti era affetto da malattia localmente avanzata e il 37,3% dei pazienti non era stato sottoposto a precedenti terapie sistemiche per malattia metastatica. La positività per ROS1 è stata determinata mediante NGS nell'83% dei pazienti, mediante FISH nel 9% dei pazienti e mediante RT-PCR nell'8% dei pazienti. La durata mediana globale del follow-up dalla somministrazione della prima dose era 15,8 mesi.

Nella Tabella 9 sono sintetizzati i risultati di efficacia nei pazienti con NSCLC ROS1-positivo.

Tabella 9. Efficacia globale secondo la BICR nei pazienti con NSCLC ROS1-positivo

Endpoint di efficacia	Rozlytrek N = 161
Endpoint primari (valutati mediante BICR; RECIST 1.1)	
Tasso di risposta obiettiva	
Numero di risposte	108/161
ORR, % (IC al 95%)	67,1% (59,25; 74,27)
Risposta completa, n (%)	14 (8,7%)
Risposta parziale, n (%)	94 (58,4%)
Durata della risposta*	
Numero (%) di pazienti con eventi	48/108 (44,4%)
Range (mesi)	1,8**, 42,3**
Risposta duratura a 6 mesi, % (IC al 95%)	83% (76; 90)
Risposta duratura a 9 mesi, % (IC al 95%)	75% (67; 84)
Risposta duratura a 12 mesi, % (IC al 95%)	63% (53; 73)
Endpoint secondari (valutati mediante BICR; RECIST 1.1)	
PFS	
Numero (%) di pazienti con eventi	82/161 (50,9%)
PFS a 6 mesi, % (IC al 95%)	77% (70; 84)
PFS a 9 mesi, % (IC al 95%)	66% (58; 74)
PFS a 12 mesi, % (IC al 95%)	55% (47; 64)
Sopravvivenza globale*	
Numero (%) di pazienti con eventi	38/161 (23,6%)
OS a 6 mesi, % (IC al 95%)	91% (87; 96)
OS a 9 mesi, % (IC al 95%)	86% (81; 92)
OS a 12 mesi, % (IC al 95%)	81% (74; 87)
NS = non stimabile Intervalli di confidenza (IC) calcolati con il metodo di Clopper-Pearson. *Tassi liberi da eventi basati sulle stime di Kaplan-Meier. **Censurato.	

Nei pazienti affetti da NSCLC ROS1-positivo valutabili per l'efficacia sottoposti a ≥ 12 mesi di follow-up (N = 94), l'ORR è stato del 73,4% (IC al 95%: 63,3; 82), la DOR mediana 16,5 mesi (IC al 95%: 14,6; 28,6) e la PFS mediana 16,8 mesi (IC al 95%: 12; 21,4).

Risposta intracranica

Da una valutazione BICR è emerso un sottogruppo di 46 pazienti affetti da NSCLC ROS1-positivo con metastasi del SNC al basale, comprendente 24 pazienti con metastasi del SNC misurabili. In 19 di questi 24 pazienti (3 CR e 16 PR) è stata segnalata risposta intracranica valutata mediante BICR in base ai criteri RECIST 1.1, per un ORR di 79,2% (IC al 95% 57,8; 92,9). La percentuale di pazienti (IC al 95%) con DOR ≥ 6 mesi, ≥ 9 mesi e ≥ 12 mesi è stata rispettivamente del 76% (56; 97), 62% (38; 86) e 55% (29; 80) (stime di Kaplan-Meier). Nove di questi 24 pazienti erano stati sottoposti a radioterapia intracranica dell'encefalo nei 2 mesi precedenti l'inizio del trattamento con Rozlytrek.

Autorizzazione con procedura subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rozlytrek in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per i tumori solidi positivi per la fusione genica *NTRK* localmente avanzati o metastatici (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di entrectinib e del principale metabolita attivo (M5) sono stati caratterizzati nei pazienti con tumori solidi positivi per la fusione genica *NTRK*, nei pazienti con NSCLC *ROS1*-positivo e nei soggetti sani. La farmacocinetica di entrectinib ed M5 è lineare e non dipende dalla dose o dal tempo. Lo stato stazionario di entrectinib e di M5 viene raggiunto rispettivamente entro una e due settimane dopo somministrazione giornaliera di Rozlytrek.

In base ai dati *in vitro*, entrectinib è un debole substrato della P-gp. L'esatto contributo *in vivo* della P-gp non è noto. M5 è un substrato della P-gp. Entrectinib non è un substrato della BCRP, mentre M5 è un substrato della BCRP. Entrectinib e M5 non sono substrati dell'OATP 1B1 né dell'OATP1B3.

Assorbimento

Dopo la somministrazione a stomaco pieno di una singola dose orale di Rozlytrek da 600 mg a pazienti con fusione genica *NTRK* e con NSCLC *ROS1*-positivo, entrectinib è stato assorbito rapidamente, raggiungendo la massima concentrazione plasmatica dopo circa 4-6 ore (T_{max}). In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, lo stato stazionario è stato raggiunto entro 5 giorni con la somministrazione di 600 mg di entrectinib una volta al giorno.

Il cibo non ha evidenziato alcun effetto clinicamente significativo sulla biodisponibilità di entrectinib.

Distribuzione

Entrectinib e il principale metabolita attivo M5 sono altamente legati alle proteine plasmatiche umane, indipendentemente dalle concentrazioni del farmaco. Nel plasma umano, entrectinib e M5 hanno evidenziato un legame proteico analogo, con una percentuale di legame > 99% a una concentrazione clinicamente rilevante.

Dopo una singola dose orale di entrectinib, la media geometrica del volume di distribuzione (V_z/F) è stata di 600 L, suggerendo un'ampia distribuzione del farmaco. Entrectinib ha dimostrato un rapporto tra le concentrazioni nel cervello e nel plasma allo stato stazionario pari a 0,4-2,2 in varie specie animali (topi, ratti e cani) a esposizioni sistemiche clinicamente rilevanti.

Biotrasformazione

Entrectinib viene principalmente metabolizzato dal CYP3A4 (~76%). Il minore contributo da parte di diversi altri CYP e di UGT1A4 è stato stimato < 25% del totale. Il metabolita attivo M5 (prodotto dal CYP3A4) e l'N-glucuronide coniugato diretto M11 (prodotto da UGT1A4) sono i due principali metaboliti circolanti identificati.

Eliminazione

Il modello farmacocinetico di popolazione ha stimato che l'accumulo medio allo stato stazionario dopo la somministrazione di 600 mg di entrectinib una volta al giorno era 1,89 ($\pm 0,381$) per entrectinib e 2,01 ($\pm 0,437$) per M5. Dopo somministrazione di una singola dose di entrectinib [^{14}C]-marcato, l'83% della radioattività è stato escreto per via fecale (36% della dose come entrectinib immodificato e 22% come M5), con un'escrezione minima nelle urine (3%).

Entrectinib e M5 rappresentano all'incirca il 73% della radioattività nella circolazione sistemica alla C_{max} e circa la metà dell' AUC_{inf} della radioattività totale.

La clearance apparente (CL/F) stimata di entrectinib e M5 nell'analisi farmacocinetica di popolazione era pari rispettivamente a 19,6 L/h e 52,4 L/h. L'emivita di eliminazione stimata di entrectinib e M5 è stata rispettivamente di 20 e 40 ore.

Linearità/non linearità

Entrectinib presenta una farmacocinetica lineare nel range di dose compreso tra 100 e 600 mg.

Farmacocinetica in popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

I dati ottenuti dalle analisi farmacocinetiche di popolazione evidenziano che, nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni, una dose di Rozlytrek da 400 mg una volta al giorno per un range di BSA compreso tra 1,11 e 1,50 m² e una dose di Rozlytrek da 600 mg una volta al giorno per un range di BSA $\geq 1,51$ m² determinano un'esposizione sistemica analoga a quella ottenuta negli adulti trattati con 600 mg di Rozlytrek una volta al giorno.

Anziani

In base all'analisi farmacocinetica non sono state osservate differenze nell'esposizione a entrectinib tra i pazienti di età superiore a 65 anni e gli adulti più giovani.

Compromissione renale

Nelle urine sono escrete quantità trascurabili di entrectinib e del metabolita attivo M5 in forma immodificata (~3% della dose), a indicare che la clearance renale riveste un ruolo minore nell'eliminazione del farmaco. In base alle analisi farmacocinetiche di popolazione, la farmacocinetica di entrectinib non viene significativamente condizionata in caso di compromissione renale. L'impatto della compromissione renale severa sulla farmacocinetica di entrectinib non è noto.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di entrectinib è stata studiata in soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A), moderata (Child-Pugh classe B) e severa (Child-Pugh classe C), rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. Dopo la somministrazione di una singola dose orale di 100 mg di entrectinib, l' AUC_{last} combinata di entrectinib e M5 non ha mostrato cambiamenti rilevanti nei gruppi con compromissione epatica rispetto al gruppo con funzionalità normale. Il rapporto della media geometrica dell' AUC_{last} (IC 90%), nei gruppi di pazienti con compromissione epatica, era 1,30 (0,889, 1,89) per la forma lieve, 1,24 (0,886, 1,73) per la forma moderata e 1,39 (0,988, 1,95) per la forma severa rispetto al gruppo con funzionalità epatica normale. Per entrectinib non legato e M5, il rapporto della media geometrica dell' $AUC_{last (fu)}$ (IC 90%), nei gruppi di pazienti con compromissione epatica, era 1,91 (1,21, 3,02) per la forma lieve, 1,57 (1,06, 2,31) per la forma moderata e 2,34 (1,57, 3,48) per la forma severa, rispetto al gruppo con funzionalità epatica normale.

Sebbene l'effetto della compromissione epatica sui parametri farmacocinetici della forma non legata abbia generalmente seguito una direzione simile a quella dei parametri farmacocinetici totali, a causa dell'elevato legame non specifico nel tampone e dell'elevata variabilità, i risultati dovrebbero essere interpretati con cautela.

Inoltre è stata riscontrata un'elevata variabilità nell'esposizione sistemica e le esposizioni osservate risultavano essere sovrapponibili tra tutti i gruppi di studio (vedere paragrafo 4.2).

Effetti di età, peso corporeo, razza e sesso

Età (da 4 a 86 anni), sesso, razza (asiatici, neri e bianchi) e peso corporeo (da 32 a 130 kg) non impattano in maniera clinicamente significative sulla farmacocinetica di entrectinib.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità in grado di definire il potenziale cancerogeno di entrectinib.

Genotossicità

Entrectinib non è risultato mutageno *in vitro* nel test di mutazione inversa batterica (Ames), ma ha dimostrato un potenziale di segregazione anomala dei cromosomi (attività aneugenica) su una coltura di linfociti di sangue periferico umano. Entrectinib non è risultato clastogeno né aneugenico nel test del micronucleo *in vivo* eseguito sui ratti e non ha indotto danni al DNA nel test della cometa (Comet Assay) sui ratti.

Compromissione della fertilità

Non sono stati condotti specifici studi di fertilità sugli animali per valutare l'effetto di entrectinib. Negli studi tossicologici a dosi ripetute su ratti e cani, condotti a un'esposizione pari rispettivamente a circa 2,4 e 0,6 volte quella umana (AUC) alla dose raccomandata, non sono stati osservati effetti avversi di entrectinib sugli organi riproduttivi maschili e femminili.

Tossicità della riproduzione

In uno studio sullo sviluppo embrionico nei ratti sono state osservate tossicità materna (riduzione dell'aumento di peso corporeo e del consumo di cibo) e malformazioni fetali (compresi difetti di chiusura e malformazioni delle vertebre e delle costole) a 200 mg/kg/die, ossia un'esposizione pari a circa 2 volte quella umana (AUC) alla dose raccomandata. A esposizioni pari a < 2 volte quella umana (AUC) alla dose raccomandata, sono stati registrati diminuzione del peso corporeo fetale (a dosi basse, intermedie ed elevate) e riduzione dell'ossificazione dello scheletro (a dosi intermedie ed elevate), proporzionalmente alla dose.

Studi di tossicità a dosi ripetute

In studi a dosi ripetute su ratti e cani adulti e su ratti giovani sono state osservate tossicità correlate a entrectinib a carico del SNC (convulsioni, andatura anomala, tremori) a un'esposizione pari a $\geq 0,2$ volte quella umana (C_{max}) alla dose raccomandata, nonché tossicità correlate a entrectinib a carico della pelle (croste/piaghe) e riduzione dei parametri dei globuli rossi a un'esposizione pari a $\geq 0,1$ volte quella umana (AUC) alla dose raccomandata. Nei ratti e nei cani adulti sono stati osservati effetti sul fegato (aumento dei livelli di ALT e necrosi epatocellulare) a un'esposizione pari a $\geq 0,6$ volte quella umana (AUC) alla dose raccomandata. Nei cani sono stati anche osservati diarrea a un'esposizione pari a $\geq 0,1$ volte quella umana (AUC) alla dose raccomandata e prolungamenti dell'intervallo QT/QTc a un'esposizione $\geq 0,1$ volte quella umana (C_{max}) alla dose raccomandata.

Studio tossicologico su ratti giovani

In uno studio tossicologico della durata di 13 settimane condotto su ratti giovani, agli animali sono state somministrate dosi giornaliere dal giorno 7 post-natale al giorno 97 (all'incirca equivalenti al periodo da neonato ad adulto nell'uomo). Oltre agli effetti sul SNC, alla ptosi e agli effetti sulla pelle, sono stati osservati riduzione dei parametri dei globuli rossi ed effetti sulla crescita e sullo sviluppo nelle fasi di somministrazione e recupero, tra cui riduzione dell'aumento di peso corporeo e ritardo della maturazione sessuale (a ≤ 4 mg/kg/die, ossia un'esposizione pari a circa 0,1 volte quella umana

[AUC] alla dose raccomandata). Sono stati registrati deficit nelle valutazioni neurocomportamentali, comprese la serie di osservazioni funzionali (riduzione della distanza tra le impronte delle zampe posteriori all'atterraggio, riduzione della forza di presa delle zampe anteriori e posteriori, entrambi effetti che sembravano manifestarsi più avanti nell'età), l'apprendimento e la memoria ($a \leq 8$ mg/kg/die, ossia un'esposizione pari a circa 0,2 volte quella umana [AUC] alla dose raccomandata) e diminuzione della lunghezza del femore ($a \leq 16$ mg/kg/die, ossia un'esposizione pari a circa 0,3 volte quella umana [AUC] alla dose raccomandata).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Acido tartarico
Lattosio
Ipromellosa
Crospovidone
Cellulosa microcristallina
Silice anidra colloidale
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172 – capsula rigida da 100 mg)
Giallo tramonto FCF (E110 – capsula rigida da 200 mg)

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Glicole propilenico
Indigotina lacca di alluminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale e tenere il flacone saldamente chiuso per proteggerlo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Rozlytrek 100 mg capsule rigide

Flaconi HDPE contenenti 30 capsule rigide con chiusura antimanomissione a prova di bambino e gel di silice come essiccante integrato nel tappo.

Rozlytrek 200 mg capsule rigide

Flaconi HDPE contenenti 90 capsule rigide con chiusura antimanomissione a prova di bambino e gel di silice come essiccante integrato nel tappo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 luglio 2020
Data del rinnovo più recente: 30 maggio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono stabiliti nell'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): per caratterizzare ulteriormente l'efficacia di entrectinib nei pazienti con malattia del SNC al basale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio randomizzato controllato verso crizotinib in pazienti naïve al trattamento con NSCLC <i>ROS1</i> -positivo. L'endpoint primario sarà la PFS nel sottogruppo di pazienti con metastasi del SNC al basale. Il report dello studio clinico deve essere presentato entro:	31 dicembre 2027

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a(4) del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per confermare ulteriormente l'efficacia indipendente dall'istologia di entrectinib negli adulti e nei pazienti pediatrici, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare un'analisi aggregata con aumento delle dimensioni del campione di pazienti positivi per la fusione di <i>NTRK</i> afferenti agli studi clinici in corso STARTRK-2, STARTRK-NG e a qualsiasi ulteriore studio clinico condotto in base ad un protocollo concordato. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di un'analisi <i>ad interim</i> di sicurezza ed efficacia dei pazienti con fusione <i>NTRK</i> disponibili valutabili per l'efficacia adulti e pediatrici inclusi gli adolescenti, in conformità al piano integrato di analisi statistica.	31 marzo 2027
Per studiare ulteriormente l'impatto della presenza/assenza di altre alterazioni molecolari sull'efficacia di entrectinib, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati della profilazione genomica del tumore su campioni di plasma e/o tessuto quando possibile al basale e al momento della progressione, insieme all'associazione con gli esiti clinici per istologia tumorale, per i pazienti dall'analisi aggregata.	31 marzo 2027

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rozlytrek 100 mg capsule rigide
entrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di entrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

30 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale e tenere il flacone saldamente chiuso per proteggerlo dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1460/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

rozlytrek 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rozlytrek 100 mg capsule rigide
entrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di entrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

30 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale e tenere il flacone saldamente chiuso per proteggerlo dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rozlytrek 200 mg capsule rigide
entrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di entrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e il colorante azoico giallo tramonto FCF (E110). Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

90 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale e tenere il flacone saldamente chiuso per proteggerlo dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1460/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

rozlytrek 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rozlytrek 200 mg capsule rigide
entrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di entrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e il colorante azoico giallo tramonto FCF (E110). Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

90 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale e tenere il flacone saldamente chiuso per proteggerlo dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Rozlytrek 100 mg capsule rigide

Rozlytrek 200 mg capsule rigide

entrectinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rozlytrek e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rozlytrek
3. Come prendere Rozlytrek
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rozlytrek
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rozlytrek e a cosa serve

Cos'è Rozlytrek

Rozlytrek è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo entrectinib.

A cosa serve Rozlytrek

Rozlytrek viene usato per trattare:

- adulti e bambini di età pari o superiore a 12 anni con tumori solidi in varie parti del corpo causati da un'alterazione del gene del recettore tirosin-chinasico neurotrofico (*NTRK*)
- adulti con un tipo di tumore chiamato "carcinoma polmonare non a piccole cellule" (NSCLC), che è causato da un'alterazione del gene *ROS1*.

Tumori solidi positivi per la fusione genica *NTRK*

Viene usato quando:

- un test ha evidenziato che le cellule tumorali presentano un'alterazione dei geni chiamati "*NTRK*" e che il tumore si è diffuso all'interno dell'organo colpito o ad altri organi del corpo o se un intervento chirurgico di asportazione del tumore comporterebbe verosimilmente complicanze gravi (vedere paragrafo "Come agisce Rozlytrek" di seguito), e
- il paziente non è stato sottoposto a trattamento con farmaci chiamati inibitori di *NTRK*

- altri trattamenti non sono stati efficaci o non sono adatti al paziente.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) *ROS1*-positivo

Viene usato se il carcinoma polmonare:

- è “*ROS1*-positivo”, ossia le cellule tumorali presentano un’alterazione del gene chiamato “*ROS1*” (vedere paragrafo “Come agisce Rozlytrek” di seguito),
- è in fase avanzata, ossia quando si è diffuso ad altre parti del corpo (metastatico), e
- se il paziente non è stato sottoposto a trattamento con farmaci chiamati inibitori di *ROS1*.

Come agisce Rozlytrek

Rozlytrek agisce bloccando l’azione di enzimi anomali causati da un’alterazione dei geni *NTRK* o *ROS1* che producono tali enzimi. Gli enzimi difettosi stimolano la proliferazione delle cellule tumorali.

Rozlytrek può rallentare o arrestare la crescita del tumore, nonché contribuire a ridurne le dimensioni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rozlytrek

Non prenda Rozlytrek

- se è allergico a entrectinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Rozlytrek.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Rozlytrek se:

- ha recentemente sofferto di perdita di memoria, confusione, allucinazioni o cambiamenti dello stato mentale
- ha subito fratture alle ossa o è soggetto a condizioni che possono aumentare il rischio di rottura delle ossa, chiamate “osteoporosi” o “osteopenia”
- prende farmaci per ridurre i livelli di acido urico nel sangue
- soffre di insufficienza cardiaca (incapacità del cuore di pompare sangue adeguatamente per apportare ossigeno all’organismo), i cui segni possono includere tosse, fiato corto e gonfiore a carico di gambe o braccia
- ha o ha avuto una patologia al cuore o un problema a carico del sistema di conduzione del cuore chiamato “prolungamento dell’intervallo QTc”, che si evidenzia all’elettrocardiogramma (ECG), o bassi livelli di elettroliti (potassio, magnesio, calcio o fosforo) nel sangue
- ha un problema ereditario chiamato “intolleranza al galattosio”, “deficit congenito di lattasi” o “malassorbimento di glucosio-galattosio”.

Altri medicinali e Rozlytrek

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Rozlytrek può influire sul meccanismo d’azione di alcuni altri medicinali e viceversa.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- medicinali usati per trattare le infezioni micotiche (antimicotici), come ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo o posaconazolo
- medicinali usati per trattare la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)/ infezione da virus dell’immunodeficienza umana (HIV), come ritonavir o saquinavir

- un'erba medicinale usata per trattare la depressione – erba di San Giovanni
- medicinali usati per arrestare le convulsioni o le crisi epilettiche (antiepilettici), come fenitoina, carbamazepina o fenobarbital
- medicinali usati per trattare la tubercolosi, come rifampicina o rifabutina
- medicinali usati per trattare i tumori solidi e del sangue, come topotecan, lapatinib, mitoxantrone, apalutamide, metotrexato
- un medicinale usato per trattare infiammazioni delle articolazioni o malattie autoimmuni articolari (artrite reumatoide) – metotrexato
- un medicinale usato per trattare mal di testa tipo emicrania – ergotamina
- un medicinale usato per alleviare il dolore intenso – fentanyl
- un medicinale usato per trattare malattie mentali (psicosi) o movimenti e suoni involontari (sindrome di Tourette) – pimozide
- un medicinale usato per trattare la frequenza cardiaca irregolare – chinidina
- medicinali usati per prevenire la formazione di coaguli di sangue, come warfarin, dabigatran etexilato
- medicinali usati per trattare il reflusso gastrico (bruciore di stomaco), come cisapride, omeprazolo
- medicinali usati per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue, come atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina
- medicinali usati per sopprimere il sistema immunitario dell'organismo o impedire all'organismo di rigettare un trapianto d'organo, come sirolimus, tacrolimus, ciclosporina
- medicinali usati per trattare la depressione, come paroxetina, fluvoxamina
- medicinali usati per ridurre i livelli di zuccheri nel sangue, come repaglinide, tolbutamide
- medicinali usati per trattare la pressione arteriosa elevata, come bosentan, felodipina, nifedipina, verapamil.

Se una qualsiasi delle situazioni di cui sopra la riguarda (o se ha dubbi), si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rozlytrek.

Rozlytrek con cibi e bevande

Non consumi pompelmo, succo di pompelmo o arance amare durante il trattamento con Rozlytrek, in quanto potrebbe aumentare la quantità di medicinale presente nel sangue, portandola a livelli pericolosi.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Donne e contraccezione

Non inizi una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, in quanto potrebbe essere dannoso per il bambino. Se è una donna in età fertile, durante il trattamento e per almeno 5 settimane dopo la sua interruzione deve usare metodi contraccettivi altamente efficaci.

Non è noto se Rozlytrek possa ridurre l'effetto dei contraccettivi (pillola o contraccettivi ormonali impiantabili). Durante il trattamento con Rozlytrek e per 5 settimane dopo la sua interruzione deve usare un altro metodo contraccettivo affidabile, come un metodo di barriera (per es. preservativo), per evitare che si instauri una gravidanza.

Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi adatti a lei e al suo partner.

Uomini e contraccezione

La sua partner non deve iniziare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, in quanto potrebbe essere dannoso per il bambino. Se la sua partner è una donna in età fertile, durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la sua interruzione deve usare metodi contraccettivi altamente efficaci. Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi adatti a lei e alla sua partner.

Gravidanza

- Non prenda Rozlytrek se è in corso una gravidanza, in quanto potrebbe essere dannoso per il bambino.
- Se inizia una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale o nelle 5 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose, informi subito il medico.

Allattamento

Non allatti con latte materno durante il trattamento con questo medicinale, in quanto non è noto se Rozlytrek possa passare nel latte materno ed essere quindi dannoso per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Rozlytrek può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Rozlytrek può causare:

- visione offuscata
- capogiri
- svenimento (perdita di conoscenza)
- senso di stanchezza
- alterazioni dello stato mentale, stato confusionale o vedere cose che non esistono (allucinazioni).

In presenza di questi sintomi, dovrà evitare di guidare, andare in bicicletta e manovrare macchinari pesanti fino alla loro risoluzione. Si rivolga al medico o al farmacista per sapere se può guidare o usare macchinari.

Rozlytrek contiene:

- **lattosio** (un tipo di zucchero). Se il medico le ha comunicato che soffre di un'intolleranza ad alcuni zuccheri o non riesce a digerirli, lo contatti prima di prendere questo medicinale;
- **giallo tramonto FCF (E110) solo nella formulazione 200 mg capsule rigide**, un colorante che può causare reazioni allergiche.

3. Come prendere Rozlytrek

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Quanto Rozlytrek prendere

Adulti

- La dose raccomandata corrisponde a 3 capsule da 200 mg una volta al giorno (per un totale di 600 mg).
- Se non si sente bene, il medico potrebbe talvolta ridurre la dose oppure interrompere il trattamento per un breve periodo o in via definitiva.

Bambini

- Rozlytrek può essere usato nei bambini di età pari o superiore a 12 anni.
- Il medico stabilirà la dose corretta da usare in base all'altezza e al peso del bambino.

Come prendere Rozlytrek

Prenda Rozlytrek per bocca, in corrispondenza o lontano dai pasti. Ingerisca ogni capsula intera. Non apra né dissolva le capsule, in quanto il loro contenuto è estremamente amaro.

Se vomita dopo aver preso Rozlytrek

Se vomita subito dopo aver preso una dose di Rozlytrek, prenda un'altra dose.

Se prende più Rozlytrek di quanto deve

Se prende più Rozlytrek di quanto deve, si rivolga a un medico o si rechi in ospedale immediatamente. Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio.

Se dimentica di prendere Rozlytrek

- Se mancano più di 12 ore alla dose successiva, prenda la dose dimenticata non appena se ne ricorda.
- Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva, non prenda la dose dimenticata. Prenda la dose successiva al solito orario.
- Non prenda una dose doppia per compensare quella dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Rozlytrek

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza aver prima consultato il medico. È importante prendere Rozlytrek tutti i giorni per tutta la durata della terapia prescritta dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono presentarsi gli effetti indesiderati indicati di seguito.

Effetti indesiderati gravi

Informi subito il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti dopo aver assunto Rozlytrek. Il medico potrebbe ridurre la dose oppure interrompere il trattamento per un breve periodo o in via definitiva:

- tosse, fiato corto e gonfiore a carico di gambe o braccia (ritenzione di liquidi), che possono essere segni di problemi al cuore
- stato confusionale, alterazioni dell'umore, problemi di memoria o allucinazioni (vedere cose che non esistono)
- capogiri o stordimento oppure battito cardiaco irregolare o accelerato, in quanto potrebbero essere un segno di anomalie del ritmo cardiaco
- dolore alle articolazioni, dolore alle ossa, deformità o alterazioni della capacità di movimento poiché questi potrebbero essere un segno di fratture,
- problemi ai reni o artrite, in quanto potrebbero essere la conseguenza di alti livelli di acido urico nel sangue.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10:

- senso di stanchezza
- stitichezza
- alterazioni del senso del gusto
- senso di instabilità o capogiri
- gonfiore
- diarrea
- nausea
- senso del tatto anomalo, simile a prurito, formicolio o sensazione di bruciore
- numero insufficiente di globuli rossi (anemia)
- fiato corto
- aumento di peso
- aumento dei livelli di creatinina (una sostanza che viene normalmente eliminata dai reni attraverso le urine) nel sangue
- vomito
- tosse
- febbre
- dolore ai muscoli
- dolore, tra cui mal di schiena, mal di collo, dolore muscoloscheletrico, dolore agli arti
- mal di stomaco o dolore alle articolazioni
- qualsiasi dolore osseo, deformità o cambiamenti nella capacità di movimento (fratture ossee)
- mal di testa
- bassa pressione del sangue
- aumento dei livelli di alcuni enzimi epatici (AST/ALT) nel sangue
- sensazione anomala spiacevole a carico delle braccia o delle gambe
- perdita di coordinazione muscolare, instabilità durante la deambulazione
- disturbi del normale ritmo sonno-veglia
- infezione polmonare
- infezione delle vie urinarie
- debolezza muscolare
- diminuzione dell'appetito
- visione offuscata
- eruzione cutanea
- riduzione del numero di neutrofili (un tipo di globuli bianchi)
- incapacità di svuotare completamente la vescica
- difficoltà a deglutire

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10:

- disturbi dell'umore
- disidratazione
- accumulo di liquido nei polmoni
- svenimento
- aumento della sensibilità della pelle alla luce del sole

Non comuni: possono interessare meno di 1 persona su 100:

- alterazioni di alcune sostanze chimiche nel sangue causate dalla rapida distruzione delle cellule tumorali, che possono danneggiare gli organi, inclusi reni, cuore e fegato.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati di cui sopra.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).^{*} Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rozlytrek

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare nella confezione originale e tenere il flacone saldamente chiuso per proteggerlo dall'umidità.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rozlytrek

Il principio attivo è entrectinib.

Rozlytrek 100 mg: ogni capsula contiene 100 mg di entrectinib.

Rozlytrek 200 mg: ogni capsula contiene 200 mg di entrectinib.

Gli altri componenti sono:

- *Contenuto della capsula:* acido tartarico, lattosio (vedere paragrafo 2 "Rozlytrek contiene lattosio"), ipromellosa, crospovidone, cellulosa microcristallina, silice anidra colloidale, magnesio stearato;
- *Involucro della capsula:* ipromellosa, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172; capsula di Rozlytrek da 100 mg), giallo tramonto FCF (E110; capsula di Rozlytrek da 200 mg). Vedere paragrafo 2 "Rozlytrek contiene giallo tramonto FCF (E110)";
- *Inchiostro di stampa:* gommalacca, glicole propilenico, indigotina lacca di alluminio (E132).

Descrizione dell'aspetto di Rozlytrek e contenuto della confezione

Le capsule rigide di Rozlytrek da 100 mg sono di colore giallo opaco con la dicitura "ENT 100" stampata in blu sul corpo.

Le capsule rigide di Rozlytrek da 200 mg sono di colore arancione opaco con la dicitura "ENT 200" stampata in blu sul corpo.

Le capsule vengono fornite in flaconi contenenti:

- 30 capsule rigide di Rozlytrek 100 mg, o
- 90 capsule rigide di Rozlytrek 200 mg.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.