

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rozlytrek 100 mg cietās kapsulas
Rozlytrek 200 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Rozlytrek 100 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 100 mg entrectiniba (*entrectinib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 65 mg laktozes.

Rozlytrek 200 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 200 mg entrectiniba (*entrectinib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 130 mg laktozes un 0,6 mg azokrāsvielas saulrieta dzeltenā *FCF* (E 110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Rozlytrek 100 mg cietās kapsulas

2. izmēra (18 mm gara) cietā kapsula ar dzeltenu, necaurspīdīgu korpusu un vāciņu, kā arī ar zilas krāsas iespaidumu ENT 100 uz korpusa.

Rozlytrek 200 mg cietās kapsulas

0. izmēra (21,7 mm gara) cietā kapsula ar oranžu, necaurspīdīgu korpusu un vāciņu, kā arī ar zilas krāsas iespaidumu ENT 200 uz korpusa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rozlytrek monoterapijā ir indicēts pieaugušo un pediatriko pacientu no 12 gadu vecuma ārstēšanai, kuriem ir norobežots audzējs ar neirotrofiskās tirozīna receptoru kināzes (*NTRK*) gēna saplūšanu,

- ja slimība ir lokāli progresējoša, metastātiska vai audzēja ķirurģiska rezekcija visticamāk izraisīs smagas sekas, un
- ja pacients iepriekš nav lietojis *NTRK* inhibitoru,
- ja pacientam nav pieejama cita, piemērota terapijas metode (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Rozlytrek monoterapijā ir indicēts pieaugušu pacientu ar *ROS1* pozitīvu, iepriekš ar *ROS1* inhibitoriem neārstētu, progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Rozlytrek jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Pacientu atlase

NTRK gēna saplūšanas pozitīvi norobežoti audzēji

Lai atlasītu pacientus ar *NTRK* gēna saplūšanas pozitīviem norobežotiem audzējiem, jāizmanto validēts tests. Pozitīva *NTRK* gēna saplūšanas atrade jānosaka pirms Rozlytrek lietošanas uzsākšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

ROS1 pozitīvs nesīkšūnu plaušu vēzis

Lai atlasītu pacientus ar *ROS1* pozitīvu NSŠPV, jāizmanto validēts tests. Pozitīva *ROS1* atrade jānosaka pirms Rozlytrek lietošanas uzsākšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 600 mg entrektiniba vienu reizi dienā.

Pediatrikā populācija

Ieteicamā deva pediatrikiem pacientiem no 12 gadu vecuma ir 300 mg entrektiniba uz m² ķermeņa virsmas laukuma (KVL) vienu reizi dienā (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Pediatrikiem pacientiem ieteicamās devas

Ķermeņa virsmas laukums (KVL)	Deva vienu reizi dienā
No 1,11 m ² līdz 1,50 m ²	400 mg
≤ 1,51 m ²	600 mg

Ārstēšanas ilgums

Pacientus ieteicams ārstēt ar Rozlytrek līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai.

Atliktas vai izlaistas devas

Ja plānotā Rozlytrek deva ir izlaista, pacienti šo devu var kompensēt, ja vien 12 stundu laikā nav jālieto nākamā deva. Ja tūlīt pēc Rozlytrek devas lietošanas sākas vemšana, pacienti devu drīkst lietot atkārtoti.

Devas pielāgošana

Lai novērstu nevēlamās blakusparādības konkrētu nevēlamo blakusparādību (skatīt 4. tabulu) gadījumā, vai pamatojoties uz zāļu parakstītāja zāļu drošuma un panesamības novērtējumu pacientam, var būt uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, jāsamazina deva vai pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana ar Rozlytrek.

Pieaugušie

Pieaugušajiem, ņemot vērā panesamību, Rozlytrek devu drīkst samazināt līdz divām reizēm (skatīt 2. tabulu). Rozlytrek lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc, ja pacients nepanes 200 mg devu vienu reizi dienā.

2. tabula. Devas samazināšanas shēma pieaugušiem pacientiem

Devas samazināšanas shēma	Devas līmenis
Ieteicamā deva	600 mg vienu reizi dienā
Pirmā devas samazināšana	400 mg vienu reizi dienā
Otrā devas samazināšana	200 mg vienu reizi dienā

Pediatriskā populācija

Pediatriem pacientiem no 12 gadu vecuma, ņemot vērā panesamību, Rozlytrek devu drīkst samazināt līdz divām reizēm (skatīt 3. tabulu).

Dažiem pacientiem, lai sasniegtu ieteicamo samazināto kopējo nedēļas pediatriko devu zāles jālieto periodiski. Rozlytrek lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ja pacientiem ir mazākās samazinātās devas nepanesamība.

3. tabula. Devas samazināšanas shēma pediatriem pacientiem

Darbība	ĶVL ir no 1,11 m ² līdz 1,50 m ² (vienu reizi dienā)	ĶVL ≥ 1,51 m ² (vienu reizi dienā)
Ieteicamā deva	400 mg	600 mg
Pirmā devas samazināšana	300 mg	400 mg
Otrā devas samazināšana	200 mg, 5 dienas nedēļā*	200 mg

*5 dienas nedēļā: pirmdienā, trešdienā, piektdienā, sestdienā un svētdienā

Ieteikumi par Rozlytrek devas pielāgošanu pieaugušiem un pediatriem pacientiem specifisku nevēlamo blakusparādību gadījumā ir sniegti 4. tabulā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4. tabula. Ieteicamā Rozlytrek devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā pieaugušajiem un pediatriem pacientiem

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
Sastrēguma sirds mazspēja	Simptomātiska vidējas līdz mērenas aktivitātes vai slodzes gadījumā, tai skaitā gadījumā, kad nepieciešama iejaukšanās (2. vai 3. pakāpe)	<ul style="list-style-type: none">Uz laiku pārtraukt Rozlytrek lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz ≥ 1. pakāpei.Atsākt zāļu lietošanu samazinātā devā
	Smaga, ar simptomiem miera stāvoklī, minimālas aktivitātes vai slodzes gadījumā, vai, ja nepieciešama iejaukšanās (4. pakāpe)	<ul style="list-style-type: none">Uz laiku pārtraukt Rozlytrek lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz ≥ 1. pakāpei.Atsākt zāļu lietošanu samazinātā devā vai pilnīgi pārtraukt lietošanu, kā klīniski nepieciešams

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
Kognitīvie traucējumi	Nepanesamas, bet mērenas izmaiņas, kas ietekmē ikdienas dzīvi (nepanesami 2. pakāpes traucējumi)	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt Rozlytek lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz ≥ 1. pakāpei vai ir atjaunojies sākotnējais stāvoklis. Atsākt zāļu lietošanu tādā pašā devā vai samazinātā devā, kā klīniski nepieciešams
	Smagas izmaiņas, kas ierobežo ikdienas dzīvi (3. pakāpe)	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt Rozlytek lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz ≥ 1. pakāpei vai ir atjaunojies sākotnējais stāvoklis. Atsākt zāļu lietošanu samazinātā devā
	Notikuma novēršanai nepieciešama steidzama iejaukšanās (4. pakāpe)	<ul style="list-style-type: none"> Ilgstošu, smagu vai nepanesamu traucējumu gadījumā pilnīgi pārtraukt Rozlytek lietošanu, kā klīniski nepieciešams
Hiperurikēmija	Simptomātiska vai 4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Sākt urīnskābes līmeni pazeminošu zāļu lietošanu. Uz laiku pārtraukt Rozlytek lietošanu līdz brīdim, kad pazīmes un simptomi ir mazinājušies. Atsākt Rozlytek lietošanu tādā pašā vai samazinātā devā.
QT intervāla pagarināšanās	QTc ir no 481 līdz 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt Rozlytek lietošanu, līdz ir atjaunojies sākotnējais stāvoklis. Atsākt zāļu lietošanu tādā pašā devā
	QTc pārsniedz 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt Rozlytek lietošanu, līdz ir atjaunojies sākotnējais QTc intervāls. Atsākt zāļu lietošanu tādā pašā devā, ja ir noteikti un novērsti QT intervāla pagarināšanos izraisījušie faktori. Atsākt zāļu lietošanu samazinātā devā, ja <u>nav</u> noteikti citi faktori, kas izraisa QT intervāla pagarināšanos
	<i>Torsade de pointes</i> ; polimorfiska kambaru tahikardija; nopietnas aritmijas pazīmes/simptomi	<ul style="list-style-type: none"> Pilnīgi pārtraukt Rozlytek lietošanu
Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	3. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt Rozlytek lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei vai ir atjaunojies sākotnējais stāvoklis. Atsākt zāļu lietošanu tādā pašā devā, ja blakusparādība ir izzudusi 4 nedēļu laikā. Pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu, ja nevēlamā blakusparādība nav izzudusi 4 nedēļu laikā. Atsākt zāļu lietošanu samazinātā devā, ja atkārtoti rodas 3. pakāpes blakusparādības, kas izzūd 4 nedēļu laikā

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
	4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> • Uz laiku pārtraukt Rozlytrek lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei vai ir atjaunojies sākotnējais stāvoklis. • Atsākt zāļu lietošanu samazinātā devā, ja blakusparādība ir izzudusi 4 nedēļu laikā. • Pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu, ja nevēlamā blakusparādība nav izzudusi 4 nedēļu laikā. • Pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu, ja atkārtoti rodas 4. pakāpes blakusparādības
	ALAT vai ASAT vairāk nekā 3x pārsniedz NAR (normas augšējā robeža) un kopējais bilirubīna līmenis vienlaikus vairāk nekā 2x pārsniedz NAR (bez holestāzes vai hemolīzes)	<ul style="list-style-type: none"> • Pilnīgi pārtraukt Rozlytek lietošanu
Anēmija vai neutropēnija	3. vai 4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> • Uz laiku pārtraukt Rozlytrek lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz ≥ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim. • Atsākt zāļu lietošanu tādā pašā devā vai samazinātā devā, kā klīniski nepieciešams
Citas klīniski būtiskas nevēlamas reakcijas	3. vai 4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> • Uz laiku pārtraukt Rozlytrek lietošanu, līdz blakusparādība izzūd vai uzlabojas līdz sākotnējam stāvoklim, vai uzlabojas līdz 1. pakāpei, vai ir atjaunojies sākotnējais stāvoklis. • Atsākt zāļu lietošanu tādā pašā vai samazinātā devā, ja blakusparādība ir izzudusi 4 nedēļu laikā. • Apsvērt zāļu lietošanas pilnīgu pārtraukšanu, ja blakusparādība nav izzudusi 4 nedēļu laikā. • Pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu, ja atkārtoti rodas 4. pakāpes blakusparādības
* Smaguma pakāpe saskaņā ar Nacionālā vēža institūta nevēlamo blakusparādību vispārējo terminoloģijas kritēriju (NCI CTCAE; National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), 4.0 versiju		

Spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori

Pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem no 12 gadu vecuma ir jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pieaugušajiem nav iespējams izvairīties no spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīgas lietošanas, to lietošana kopā ar Rozlytrek nedrīkst pārsniegt 14 dienas un Rozlytrek deva ir jāsamazina šādi:

- 100 mg vienu reizi dienā kopā ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu),
- 200 mg vienu reizi dienā kopā ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem.

Pēc spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīgas lietošanas pārtraukšanas var atsākt Rozlytrek lietošanu tādā devā, kāda tika lietota pirms spēcīga vai vidēji spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas uzsākšanas. CYP3A4 inhibitoriem ar ilgu eliminācijas pusperiodu var būt nepieciešams zāļu izvadīšanas periods no organisma (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc Child-Pugh klasifikācijas), vidēji smagiem (B pakāpe pēc Child-Pugh klasifikācijas) vai smagiem (C pakāpe pēc Child-Pugh klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem rūpīgi jāuzrauga aknu darbība un nevēlamās blakusparādības (skatīt 4. tabulu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav īpaši jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem entrektiniba lietošana nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Entrektiniba drošums un efektivitāte bērniem līdz 12 gadu vecumam nav pētīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, bet ieteikumus par devu nevar sniegt.

Lietošanas veids

Rozlytrek ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Cietās kapsulas jānorij veselas, un tās nedrīkst atvērt vai šķīdināt, jo kapsulas saturs ir ļoti rūgts. Rozlytrek var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu), un to nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Efektivitāte dažādu veidu audzēju gadījumā

Rozlytrek efektivitāte pierādīta vienas grupas klīniskajos pētījumos salīdzinoši nelielā tādu pacientu paraugkopā, kuru audzējā ir *NTRK* gēna saplūšana. Rozlytrek labvēlīgā ietekme pierādīta ierobežotam audzēju veidu klāstam, pamatojoties uz kopējo atbildes reakcijas rādītāju un atbildes reakcijas ilgumu. Šī ietekme var būt kvantitatīvi atšķirīga atkarībā no audzēja veida, kā arī citām vienlaicīgi esošām genoma izmaiņām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šo iemeslu dēļ Rozlytrek drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama cita apmierinoša terapija (t.i., ja citu iespējamo terapijas metožu sniegtais klīniskais ieguvums nav pierādīts vai šādu terapijas metožu klāsts ir izsmelts).

Kognitīvie traucējumi

Rozlytrek klīniskajos pētījumos ziņots par kognitīvajiem traucējumiem, tai skaitā apjukumu, garīgā stāvokļa izmaiņām, atmiņas traucējumiem un halucinācijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Par 65 gadiem vecākiem pacientiem šo traucējumu sastopamība bija lielāka nekā jaunākiem pacientiem. Pacienti jākontrolē, vai nerodas kognitīvo izmaiņu pazīmes.

Pamatojoties uz kognitīvo traucējumu smaguma pakāpi, Rozlytrek lietošana jāpielāgo atbilstoši norādījumiem 4.2. apakšpunkta 4. tabulā.

Pacienti jāinformē par iespējamām kognitīvām izmaiņām Rozlytrek lietošanas laikā. Pacienti jānorāda, ka kognitīvo traucējumu rašanās gadījumā viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Lūzumi

Klīniskajos pētījumos 25,0% (19/76) ar Rozlytrek ārstēto pediatriko pacientu ziņots par kaulu lūzumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kaulu lūzumus biežāk novēroja pediatrikiem pacientiem līdz 12 gadu vecumam, un tie bija lokalizēti apakšējā ekstremitātē (ar noslieci uz augšstilba kaulu, lielo apakšstilba kaulu, pēdu un fibulu). Gan pieaugušajiem, gan pediatrikiem pacientiem dažos gadījumos lūzums radās pēc kritiena vai cita veida traumas skartajā apvidū. Trīspadsmit pediatrikiem pacientiem kaulu lūzums radās vairāk nekā vienu reizi, un 3 pediatrikiem pacientiem Rozlytrek lietošana lūzuma dēļ tika pārtraukta uz laiku. Vairums gadījumos pediatrikiem pacientiem lūzums sadzija. Pieci pediatrikie pacienti lūzuma dēļ pilnīgi pārtrauca terapiju.

Pacienti ar lūzuma pazīmēm vai simptomiem (piemēram, sāpēm, patoloģisku gaitu, kustīguma izmaiņām, deformāciju) nekavējoties jāizmeklē.

Hiperurikēmija

Ar entrektinību ārstētiem pacientiem novērota hiperurikēmija. Pirms Rozlytrek lietošanas uzsākšanas un terapijas laikā periodiski jānosaka urīnskābes līmenis serumā. Pacienti jākontrolē, vai nerodas hiperurikēmijas pazīmes un simptomi. Terapija ar urīnskābes līmeni pazeminošām zālēm jāuzsāk atbilstoši klīniskām indikācijām, un hiperurikēmijas pazīmju un simptomu gadījumā Rozlytrek lietošana uz laiku jāpārtrauc. Atkarībā no hiperurikēmijas smaguma pakāpes Rozlytrek deva jāpielāgo atbilstoši norādījumiem 4.2. apakšpunkta 4. tabulā.

Sastrēguma sirds mazspēja

Rozlytrek klīniskajos pētījumos mazāk nekā 5% pacientu ir ziņots par sastrēguma sirds mazspēju (SSM) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas novēroja pacientiem ar vai bez sirds slimības anamnēzē, un 70% no šiem pacientiem tās izzuda pēc atbilstošas klīniskās aprūpes uzsākšanas un/vai Rozlytrek devas samazināšanas/zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Pirms Rozlytrek lietošanas uzsākšanas pacientiem ar SSM simptomiem vai zināmiem riska faktoriem jānovērtē kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF). Pacienti, kuri lieto Rozlytrek, rūpīgi jākontrolē, un tie, kuriem ir SSM klīniskas pazīmes un simptomi, tai skaitā elpas trūkums vai tūska, jānovērtē un jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Pamatojoties uz SSM smaguma pakāpi, Rozlytrek lietošana jāpielāgo atbilstoši norādījumiem 4.2. apakšpunkta 4. tabulā.

QTc intervāla pagarināšanās

Klīniskajos pētījumos ar Rozlytrek ārstētajiem pacientiem ir novērota QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

No Rozlytrek lietošanas jāizvairās pacientiem, kuru sākotnējais QTc intervāls ir garāks par 450 ms, pacientiem ar iedzimtu pagarināta QTc intervāla sindromu un pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu.

No Rozlytrek lietošanas ir jāizvairās pacientiem ar elektrolītu līmeņa traucējumiem vai nozīmīgu sirds slimību, ieskaitot nesenu miokarda infarktu, sastrēguma sirds mazspēju, nestabilu stenokardiju un bradiaritmiju. Ja ārstējošais ārsts uzskata, ka Rozlytrek lietošana pacientam ar jebkuru no šīm slimībām sniegs lielāku ieguvumu, nekā potenciālais risks, nepieciešama papildu kontrole un jāapsver konsultācija ar speciālistu.

EKG un elektrolītu līmeni ieteicams novērtēt ārstēšanas sākumā un pēc 1 mēnesi ilgas ārstēšanas ar Rozlytrek. Periodiska EKG un elektrolītu līmeņa kontrole atbilstoši klīniskajām indikācijām ir ieteicama arī visu ārstēšanas ar Rozlytrek laiku.

Pamatojoties uz QTc pagarināšanās smaguma pakāpi, Rozlytrek lietošana jāpielāgo atbilstoši norādījumiem 4.2. apakšpunkta 4. tabulā.

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Lietojot grūtniecei, Rozlytrek var kaitēt auglim. Sievietēm, ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un līdz 5 nedēļām pēc Rozlytrek pēdējās devas lietošanas, jāizmanto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir sieviešu dzimuma partneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā ar Rozlytrek un 3 mēnešus pēc pēdējās devas jāizmanto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbība

Lietojot Rozlytrek vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, paaugstinās entrektiniba koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu), kā rezultātā var palielināties nevēlamo blakusparādību biežums vai smaguma pakāpe. Pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem no 12 gadu vecuma ir jāizvairās no Rozlytrek lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, pieaugušiem pacientiem jāsamazina Rozlytrek deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rozlytrek terapijas laikā jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu saturošu pārtikas produktu lietošanas.

Lietojot Rozlytrek vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A vai P-gp induktoru, pazeminās entrektiniba koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu), kā rezultātā var samazināties Rozlytrek efektivitāte, un no tā ir jāizvairās.

Laktozes nepanesamība

Rozlytrek satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar reti iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Saulrieta dzeltenais FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg cietās kapsulas satur saulrieta dzeltenu FCF (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Entrektiniba ietekme uz citām zālēm

Entrektiniba ietekme uz CYP substrātiem

Entrektinibs ir vājš CYP3A4 inhibitors. Vienlaicīgi lietojot 600 mg entrektiniba vienu reizi dienā kopā ar midazolāmu (jutīgu CYP3A substrātu) iekšķīgi, pacientiem par 50% palielinājās midazolāma AUC, bet par 21% pazeminājās midazolāma C_{max} . Lietojot entrektinību kopā ar jutīgiem CYP3A4 substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, ar cisaprīdu, ciklosporīnu, ergotamīnu, fentanilu, pimozīdu, hinidīnu, takrolīmu, alfentanilu un sirolīmu), ieteicams ievērot piesardzību, jo ir paaugstināts zāļu nevēlamo blakusparādību risks.

Entrektiniba ietekme uz P-gp substrātiem

In vitro dati liecina, ka entrektinībam piemīt inhibējoša ietekme uz P-glikoproteīnu (P-gp).

Lietojot vienreizēju 600 mg entrektiniba devu vienlaicīgi ar digoksīnu (jutīgu P-gp substrātu), digoksīna C_{max} paaugstinājās par 28%, bet AUC palielinājās par 18%. Lietojot tikai digoksīnu un

digoksīnu vienlaicīgi ar entrektinību, digoksīna nieru klīrenss bija līdzīgs, kas liecina par entrektinība minimālu ietekmi uz digoksīna nieru klīrensu.

Entrektinība ietekme uz digoksīna uzsūkšanos tiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, bet nav zināms, vai entrektinībam ir stiprāka ietekme uz jutīgākiem iekšķīgi lietotiem P-gp substrātiem (piemēram, dabigatrāna eteksilātu).

Entrektinība ietekme uz BCRP substrātiem

In vitro pētījumos novēroja BCRP inhibīciju.

Šīs inhibīcijas klīniskā nozīme nav zināma, taču, lietojot iekšķīgi jutīgus BCRP substrātus (piemēram, metotreksātu, mitoksantronu, topotekānu, lapatinību) vienlaicīgi ar entrektinību, ieteicams ievērot piesardzību, jo ir pastiprinātas uzsūkšanās risks.

Entrektinība ietekme uz citu transportproteīnu substrātiem

In vitro dati liecina, ka entrektinībam piemīt vāja inhibējoša ietekme uz organiskos anjonus transportējošo polipeptīdu (OATP)1B1. Šīs inhibīcijas klīniskā nozīme nav zināma, taču, lietojot iekšķīgi jutīgus OATP1B1 substrātus (piemēram, atorvastatīnu, pravastatīnu, rosuvastatīna repaglinīdu, bosentānu) vienlaicīgi ar entrektinību, ieteicams ievērot piesardzību, jo ir pastiprinātas uzsūkšanās risks.

Entrektinība ietekme uz PXR regulētajiem enzīmiem

In vitro pētījumi liecina, ka entrektinībs var inducēt pregnāna X receptora (PXR) regulētos enzīmus (piemēram, CYP2C saimes pārstāvjus un UGT). Entrektinība lietošana vienlaicīgi ar CYP2C8, CYP2C9 vai CYP2C19 substrātiem (piemēram, repaglinīdu, varfarīnu, tolbutamīdu vai omeprazolu) var samazināt to iedarbību.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Pašlaik nav zināms, vai entrektinībs var samazināt sistēmiskas iedarbības hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tādēļ sievietēm, kuras lieto sistēmiskas iedarbības hormonālās kontracepcijas līdzekļus, ieteicams pievienot barjermetodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz entrektinību

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas nodrošina entrektinība metabolismu un tā galvenā aktīvā metabolīta M5 veidošanos.

CYP3A un P-gp induktoru ietekme uz entrektinību

Vairāku perorālu rifampīna, spēcīga CYP3A induktora, devu lietošana vienlaicīgi ar vienreizēju perorālu entrektinība devu izraisīja entrektinība AUC_{inf} samazināšanos par 77% un C_{max} pazemināšanos par 56%.

No entrektinība lietošanas vienlaicīgi ar CYP3A/P-gp induktoriem (tai skaitā, bet ne tikai ar karbamazepīnu, fenobarbitālu, rifabutīnu, rifampicīnu, divšķautņu asinszāli *Hypericum perforatum*, apalutamīdu, ritonavīru) ir jāizvairās.

CYP3A un P-gp inhibitoru ietekme uz entrektinību

Lietojot vienlaicīgi itrakonazolu, spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, ar vienreizēju entrektinība perorālu devu, AUC_{inf} palielinājās par 600%, un C_{max} paaugstinājās par 173%.

No lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem un vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (tai skaitā, bet ne tikai ar ritonavīru, sahinavīru, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, greipfrūtiem vai Seviļas apelsīniem) ir jāizvairās. Ja no spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, jāpielāgo entrektinība deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai arī izteikta P-gp inhibējošu zāļu ietekme uz entrektinība farmakokinētiku nav gaidāma, lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus P-gp inhibitorus (piemēram, verapamils, nifedipīns, felodipīns,

fluvoksamīns, paroksetīns) vienlaicīgi ar entrektinību, ieteicams ievērot piesardzību, jo pastāv palielinātas entrektinība iedarbības risks (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kuņģa pH paaugstinošu zāļu ietekme uz entrektinību

Lietojot protonu sūkņa inhibitoru (PSI) lansoprazolu vienlaicīgi ar vienreizēju 600 mg entrektinība devu, entrektinība AUC samazinājās par 25% un C_{max} pazeminājās par 23%.

Lietojot entrektinību vienlaicīgi ar PSI vai citām zālēm, kas paaugstina kuņģa pH (piemēram, H₂ receptoru antagonistiem vai antacīdiem), deva nav jāpielāgo.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms Rozlytrek lietošanas uzsākšanas, jāveic grūtniecības tests medicīnas personāla uzraudzībā.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vismaz 5 nedēļas pēc Rozlytrek pēdējās devas lietošanas jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Pašlaik nav zināms, vai entrektinibs var samazināt sistēmiskas darbības hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu), tādēļ sievietēm, kuras lieto sistēmiskas darbības hormonālās kontracepcijas līdzekļus, ieteicams pievienot barjermetodi.

Pacientiem vīriešiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc Rozlytrek pēdējās devas lietošanas jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Atbilstošu datu par entrektinība lietošanu grūtniecēm nav. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem un zāļu darbības mehānismu, lietojot grūtniecēm, entrektinibs var kaitēt auglim (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Rozlytrek lietošana grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju, nav ieteicama.

Pacientēm, kuras saņem Rozlytrek, jāsniedz informācija par iespējamo kaitējumu auglim. Pacientēm jānorāda, ka grūtniecības iestāšanās gadījumā viņām jāsaazinās ar ārstu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai entrektinibs vai tā metabolīti izdalās mātes pienā.

Risku ar krūti barotiem bērniem nevar izslēgt.

Ārstēšanas laikā ar Rozlytrek bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem entrektinība ietekmes novērtēšanai nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rozlytrek mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jānorāda, ja ārstēšanas laikā ar Rozlytrek rodas kognitīvas nevēlamas blakusparādības, sinkope, neskaidra redze vai reibonis, viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 20\%$) bija nogurums, aizcietējumi, disgeizija, tūska, reibonis, caureja, slikta dūša, dizestēzija, aizdusa, anēmija, palielināta ķermeņa masa, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, sāpes, kognitīvi traucējumi, vemšana, klepus un paaugstināta ķermeņa temperatūra. Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$) bija plaušu infekcija (5,2%), aizdusa (4,6%), kognitīvie traucējumi (3,8%) izsvīdums pleiras telpā (3,0%) un lūzumi (3,8%). Nevēlamas blakusparādības dēļ, zāļu lietošanu pilnīgi pārtrauca 4,6% pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

5. un 6. tabulā apkopotas zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP), kas radās ar Rozlytrek ārstētiem pieaugušajiem un pediatriem pacientiem trijos klīniskajos pētījumos pieaugušajiem (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) un vienā klīniskajā pētījumā pediatriem pacientiem (STARTRK-NG). Zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 5,5 mēneši.

Zāļu nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasēm. Izmantotas šāda biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\leq 1/10$), bieži ($\leq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\leq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\leq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas biežuma samazinājuma secībā.

5. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem, kuri ārstēti ar Rozlytrek klīniskajos pētījumos (n=504)

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Visas pakāpes (%)	Biežuma kategorija (visas pakāpes)	≥3. pakāpe (%)
Infekcijas un infestācijas	Plaušu infekcija ¹	13,1	Ļoti bieži	6,0*
	Urīnceļu infekcija	12,7	Ļoti bieži	2,6
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	28,2	Ļoti bieži	9,7
	Neitropēnija ²	11,3	Ļoti bieži	4,4
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Palielināta ķermeņa masa	26,4	Ļoti bieži	7,3
	Samazināta ēstgriba	11,9	Ļoti bieži	0,2
	Hiperurikēmija	9,1	Bieži	1,8
	Dehidratācija	7,9	Ļoti bieži	1,0
	Audzēja līzes sindroms	0,2	Retāk	0,2*
Nervu sistēmas traucējumi	Disgeizija	42,3	Ļoti bieži	0,4
	Reibonis ³	39,7	Ļoti bieži	1,2
	Dizestēzija ⁴	29,0	Ļoti bieži	0,2
	Kognitīvie traucējumi ⁵	24,2	Ļoti bieži	4,4
	Galvassāpes	17,5	Ļoti bieži	1,0
	Perifēra sensora neiropātija ⁶	15,7	Ļoti bieži	1,0
	Ataksija ⁷	15,7	Ļoti bieži	0,8
	Miega traucējumi ⁸	13,5	Ļoti bieži	0,4
	Afektīvi traucējumi ⁹	9,1	Bieži	0,6
	Sinkope	4,6	Bieži	3,0
Acu bojājumi	Neskaidra redze ¹⁰	11,9	Ļoti bieži	0,4
Sirds funkcijas traucējumi	Sastrēguma sirds mazspēja ¹¹	3,0	Bieži	2,2
	Pagarināts QTc intervāls elektrokardiogrammā	2,0	Bieži	0,6
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija ¹²	16,5	Ļoti bieži	2,4
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	27,0	Ļoti bieži	5,8*
	Klepus	21,4	Ļoti bieži	0,6
	Izsvīdums pleirā	6,9	Bieži	2,8
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējumi	42,9	Ļoti bieži	0,4
	Caureja	33,5	Ļoti bieži	2,6
	Slikta dūša	32,1	Ļoti bieži	0,8
	Vemšana	23,2	Ļoti bieži	1,2
	Sāpes vēderā	11,1	Ļoti bieži	0,6
	Disfāģija	10,1	Ļoti bieži	0,4
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts ASAT līmenis	17,5	Ļoti bieži	3,6
	Paaugstināts ALAT līmenis	16,1	Ļoti bieži	3,4
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ¹³	11,5	Ļoti bieži	1,4
	Fotosensitivitātes reakcija	2,8	Bieži	0
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	19,6	Ļoti bieži	0,6
	Artralģija	19,0	Ļoti bieži	0,6
	Muskuļu vājums	12,3	Ļoti bieži	1,2
	Lūzumi ^{14,15}	10,5	Ļoti bieži	3,3

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Visas pakāpes (%)	Biežuma kategorija (visas pakāpes)	≥3. pakāpe (%)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	25,4	Ļoti bieži	0,6
	Urīna aizture ¹⁶	10,9	Ļoti bieži	0,6
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Nogurums ¹⁷	45,0	Ļoti bieži	5,0
	Tūska ¹⁸	37,3	Ļoti bieži	1,4
	Sāpes ¹⁹	24,4	Ļoti bieži	1,6
	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	20,0	Ļoti bieži	0,8

* No 3. līdz 5. pakāpei, iekļaujot letālas nevēlamās reakcijas (tai skaitā 2 pneimonijas gadījumi, 2 aizdusas gadījumi un 1 audzēja sabrukšanas sindroma gadījums).

¹ Plaušu infekcija (bronhīts, dziļo elpceļu infekcija, plaušu infekcija, pneimonija, elpceļu infekcija, augšējo elpceļu infekcija).

² Neitropēnija (neitropēnija, samazināts neitrofilo leukocītu skaits).

³ Reibonis (reibonis, vertigo, posturāls reibonis).

⁴ Dizestēzija (parestēzijas, hiperestēzija, hipolestēzija, dizestēzija).

⁵ Kognitīvie traucējumi (kognitīvi traucējumi, apjukums, uzmanības traucējumi, atmiņas traucējumi, amnēzija, garīgā stāvokļa pārmaiņas, halucinācijas, delīrijs, redzes halucinācijas un garīgie traucējumi).

⁶ Perifēra sensora neiropātija (neiralģija, perifēra neiropātija, perifēra motora neiropātija, perifēra sensora neiropātija).

⁷ Ataksija (ataksija, līdzsvara traucējumi, gaitas traucējumi).

⁸ Miega traucējumi (hipersomnija, bezmiegs, miega traucējumi, miegainība).

⁹ Afektīvi traucējumi (trauksme, garastāvokļa nestabilitāte, afektīvi traucējumi, uzbudinājums, nomākts garastāvoklis, eiforisks garastāvoklis, izmainīts garastāvoklis, garastāvokļa svārstības, sakaitināmība, depresija, pastāvīgi depresīvi traucējumi, psihomotoriska atpalicība).

¹⁰ Neskaidra redze (dubultošanās, neskaidra redze, redzes traucējumi).

¹¹ Sastrēguma sirds mazspēja (akūta labā kambara mazspēja, sirds mazspēja, sastrēguma sirds mazspēja, hroniska labā kambara mazspēja, samazināta izsviedes frakcija, plaušu tūska).

¹² Hipotensija (hipotensija, ortostatiska hipotensija).

¹³ Izsitumi (izsitumi, makulopapulozi izsitumi, niezoši izsitumi, eritematozi izsitumi, papulozi izsitumi).

¹⁴ Lūzumi (potītes lūzums, augšstilba kaula kakliņa lūzums, augšstilba kaula lūzums, mazā liela kaula lūzums, pēdas lūzums, lūzums, augšdelma kaula lūzums, apakšrokļa lūzums, kājas lūzums, patoloģisks lūzums, ribas lūzums, mugurkaula kompresijas lūzums, mugurkaula lūzums, slodzes izraisīts lūzums, lielā apakšstilba kaula lūzums, plaukstas pamatnes lūzums).

¹⁵ Dati ir balstīti uz 798 drošuma vērtēšanai piemērotiem pacientiem, datu ieguves noslēguma datums 2002. gada 2. augusts.

¹⁶ Urīna aizture (urīna aizture, urīna nesaturēšana, mikcijas sāksmas vai urīna strūklas traucējumi, mikcijas traucējumi, strauja mikcija).

¹⁷ Nogurums (nogurums, astēnija).

¹⁸ Tūska (sejas tūska, šķidruma aizture, ģeneralizēta tūska, lokalizēta tūska, tūska, perifēra tūska, perifērs pietūkums).

¹⁹ Sāpes (muguras sāpes, kakla sāpes, kaulu un muskuļu sāpes krūšu kurvī, kaulu un muskuļu sāpes, sāpes ekstremitātēs).

6. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības pediatriiskajiem pacientiem, kuri ārstēti ar Rozlytrek klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Pusaudzī¹ (N=7)	Visi pediatriiskie pacienti (N=32)
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži		Urīnceļu infekcija (18,8%), plaušu infekcija (12,5%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija (57,1%), neitropēnija (42,9%)	Anēmija (59,4%), neitropēnija (43,8%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Palielināta ķermeņa masa (57,1%), samazināta ēstgriba (14,3%)	Palielināta ķermeņa masa (50%), samazināta ēstgriba (31,3%), dehidratācija (25%)
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Disgeizija (42,9%), dizestēzija (28,6%), garastāvokļa traucējumi (28,6%), kognitīvie traucējumi (14,3%), galvassāpes (14,3%), sinkope (14,3%), perifēra sensora neiropatija (14,3%), miega traucējumi (14,3%)	Galvassāpes (31,3%), disgeizija (21,9%), garastāvokļa traucējumi (28,1%), ataksija (15,6%), miega traucējumi (13,3%), reibonis (12,5%), perifēra sensora neiropatija (12,5%)
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Neskaidra redze (14,3%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipotensija (14,3%)	Hipotensija (18,8%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Ļoti bieži	Aizdusa (28,6%), klepus (28,6%)	Aizdusa (18,8%), klepus (50%), izsvīdums pleiras telpā (12,5%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša (71,4%), vēdersāpes (28,6%), aizcietējumi (28,6%)	Slikta dūša (46,9%), Sāpes vēderā (28,1%), aizcietējumi (43,8%), vemšana (34,4%), caureja (37,5%)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts ASAT līmenis (57,1%), paaugstināts ALAT līmenis (42,9%)	Paaugstināts ASAT līmenis (50%), paaugstināts ALAT līmenis (50%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži		Izsitumi (25%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Lūzumi ² (15,4%), Artralģija (14,3%), mialģija (14,3%)	Lūzumi ² (25,0%)
	Ļoti bieži	Muskuļu vājums (28,6%)	Muskuļu vājums (18,8%)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (57,1%)	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (43,8%), urīna aizture (21,9%)

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Pusaudži ¹ (N=7)	Visi pediatrikie pacienti (N=32)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums (42,9%), sāpes (57,1%), paaugstināta ķermeņa temperatūra (57,1%)	Nogurums(43,8%), sāpes (46,9%), paaugstināta ķermeņa temperatūra (56,3%), tūska (18,8%)
<small>% attiecas uz visām pakāpēm ¹Pusaudži (no 12 līdz <18 gadus veci): ziņojumos minētās ≥3. pakāpes reakcijas bija neitropēnija un galvassāpes. ²Dati balstās uz 76 drošuma vērtēšanai piemērotiem pacientiem, tajā skaitā 13 pediatrikiem pacientiem, datu ieguves noslēguma datums 2002. gada 2. augusts.</small>			

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kognitīvie traucējumi

Klīniskajos pētījumos ziņoja par dažādiem kognitīviem simptomiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). To vidū bija traucējumi, par kuriem ziņots kā par kognitīviem traucējumiem (6,3%), apjukumu (7,3%), uzmanības traucējumiem (3,8%), atmiņas traucējumiem (4,2%), amnēziju (2,8%), psihiskā stāvokļa pārmaiņām (1,2%), halucinācijām (1,0%), delīriju (0,8%), redzes halucinācijām (0,4%) un psihiskiem traucējumiem (0,2%). Par 3. pakāpes kognitīvajiem traucējumiem ziņots 4,4 % pacientu. Pieaugušiem pacientiem, kuriem pētījuma sākumā bija CNS slimība, šīs nevēlamās blakusparādības konstatēja biežāk (29,7%) nekā pacientiem, kuriem nebija CNS slimības (23,1%). Laika mediāna līdz kognitīvo traucējumu sākumam bija 0,92 mēneši.

Lūzumi

Lūzumi radās 9,0% (65/722) pieaugušo pacientu un 25,0% (19/76) pediatriko pacientu. Izmeklējumi, lai noskaidrotu, vai lūzuma vietā nav audzēja metastāzes, kopumā netika veikti pietiekami, taču dažiem pieaugušiem pacientiem patoloģiskās atrades radioloģiskajos izmeklējumos liecināja par iespējamām audzēja metastāzēm. Gan pieaugušiem, gan pediatrikiem pacientiem vairums lūzumu bija gūžas kaulā vai citos apakšējās ekstremitātes kaulos (piemēram, augšstilba vai lielā apakšstilba kaula ķermenī) un daži lūzumi radās pēc kritiena vai citas traumas dēļ.

Laika mediāna līdz lūzumam pieaugušajiem bija 8,1 mēneši (diapazons: no 0,26 mēnešiem līdz 45,34 mēnešiem). Rozlytrek lietošana uz laiku tika pārtraukta 26,2% pieaugušo, kuriem radās lūzums. Septiņpadsmit pieaugušo pacientu lūzuma dēļ uz laiku pārtrauca ārstēšanu ar Rozlytrek, bet neviens pacients pilnīgi nepārtrauca terapiju.

Deviņpadsmit pediatrikiem pacientiem tika ziņots par pavisam 47 lūzuma gadījumiem. Laika mediāna līdz lūzumam pediatrikajiem pacientiem bija 4,3 mēneši (diapazons: no 2,0 mēnešiem līdz 28,65 mēnešiem). Rozlytrek lietošana uz laiku tika pārtraukta 15,8% (3/19) pediatriko pacientu, kuriem radās lūzums. Deviņi lūzuma gadījumi bija 2. pakāpes, bet astoņi gadījumi – 3. pakāpes. Seši no 3. pakāpes lūzuma gadījumiem bija nopietni. Lūzuma vietā netika ziņots par audzēja audu atradi.

Ataksija

Par ataksiju (tai skaitā ataksiju, līdzsvara traucējumiem un gaitas traucējumiem) ziņots 15,7% pacientu. Laika mediāna līdz ataksijas sākumam bija 0,4 mēneši (diapazons: no 0,03 līdz 28,19 mēnešiem), un šo blakusparādību ilguma mediāna bija 0,7 mēneši (diapazons: no 0,03 līdz 11,99 mēnešiem). Vairumam pacientu (67,1%) ataksija izzuda. Ar ataksiju saistītās nevēlamās blakusparādības gados vecākiem pacientiem (23,8%) novēroja biežāk nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam (12,8%).

Sinkope

Par sinkopi ziņots 4,6% pacientu. Dažiem pacientiem par sinkopi ziņots vienlaicīgi ar hipotensiju, dehidratāciju vai QTc pagarināšanos, bet citiem pacientiem par citiem vienlaicīgiem traucējumiem netika ziņots.

QTc intervāla pagarināšanās

No 504 pacientiem, kuri saņēma entrektinību klīniskajos pētījumos, 17 (4,0%) pacientiem ar vismaz vienu EKG novērtējumu pēc pētījuma sākuma pēc entrektinība lietošanas uzsākšanas QTcF intervāls pagarinājās par > 60 ms, bet 12 (2,8%) pacientu QTcF intervāls bija \geq 500 ms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Perifēriska sensora neiropātija

Par perifērisku sensoru neiropātiju ziņoja 15,7% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 0,49 mēneši (diapazons: no 0,03 mēnešiem līdz 20,93 mēnešiem), un ilguma mediāna bija 0,8 mēneši (diapazons: no 0,07 mēnešiem līdz 6,01 mēnesim). Vairumam (55,7%) pacientu perifēriskā neiropātija izzuda.

Acu bojājumi

Klīniskajos pētījumos ziņotie acu bojājumi ietvēra neskaidru redzi (8,5%), dubultošanos (2,6%) un redzes traucējumus (1,6%). Laika mediāna līdz redzes traucējumu sākumam bija 1,9 mēneši (diapazons: no 0,03 mēnešiem līdz 21,59 mēnešiem). Redzes traucējumu ilguma mediāna bija 1 mēnesis (diapazons: no 0,03 mēnešiem līdz 14,49 mēnešiem). Vairumam (61,7%) pacientu nevēlamā blakusparādība acu bojājumi izzuda.

Pediatriiskā populācija

Rozlytrek kopējais drošuma profils pediatriiskā populācijā ir līdzīgs drošuma profilam pieaugušajiem.

Rozlytrek drošumu pediatriiskiem pacientiem pierādīja, pamatojoties uz triju atklātu vienas grupas klīnisko pētījumu pieaugušiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem un *NTRK* gēna saplūšanu (ALKA, STARTRK-1 un STARTRK-2) datu ekstrapolāciju un uz datiem, kas iegūti par 32 pediatriiskiem pacientiem (30 pacienti iesaistīti STARTRK-NG pētījumā, bet 2 pacienti – STARTRK-2 pētījumā). No šiem pacientiem divi pacienti bija līdz 2 gadu vecuma, 23 pacienti bija 2 – 11 gadus veci, septiņi pacienti bija 12 – 17 gadus veci.

3. un 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības un laboratoriskās novirzes, kas pediatriiskajiem pacientiem radās biežāk, nekā pieaugušajiem (vismaz par 5% lielāka sastopamība), bija neitropēnija (28,1% salīdzinājumā ar 3,4%), palielināta ķermeņa masa (21,9% salīdzinājumā ar 6,9%), galvassāpes (6,3% salīdzinājumā ar 0,6%) un kaulu lūzumi (10,5% salīdzinājumā ar 1,9%).

Dati par drošumu pusaudžiem ir ierobežoti, tomēr drošuma profils pusaudžiem ir līdzīgs kopējam Rozlytrek drošuma profilam. Ziņotās \geq 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības pusaudžiem bija neitropēnija un galvassāpes.

Gados vecāki cilvēki

No 504 pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma entrektinību, 130 (25,8%) pacienti bija vismaz 65 gadus veci, bet 34 (6,7%) pacienti bija vismaz 75 gadus veci. Entrektinība kopējais drošuma profils gados vecākiem pacientiem ir līdzīgs drošuma profilam, kāds novērots pacientiem līdz 65 gadu vecumam. Nevēlamās blakusparādības, kas gados vecākiem pacientiem radās biežāk nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam, bija reibonis (attiecīgi 48,5% salīdzinājumā ar 36,6%), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (31,5% salīdzinājumā ar 23,3%), hipotensija (21,5% salīdzinājumā ar 14,7%) un ataksija (23,8% salīdzinājumā ar 12,8%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacienti, kuriem rodas pārdozēšana, stingri jāuzrauga, un viņiem jānodrošina atbalstoša aprūpe. Entrektinibam nav zināmu antidotu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX14

Darbības mehānisms

Entrektinibs ir tropomiozīna receptoru tirozīnkināžu TRKA, TRKB un TRKC (tās kodē attiecīgi neirotrofiskās tirozīna receptora kināzes [*NTRK*] *NTRK1*, *NTRK2* un *NTRK3* gēni), proto-onkogēnās tirozīna proteīnkināzes ROS (*ROS1*) un anaplastiskās limfomas kināzes (ALK) inhibitors ar IC₅₀ vērtību no 0,1 līdz 2 nM. Entrektiniba galvenais aktīvais metabolīts M5 *in vitro* uzrādīja līdzīgu iedarbības spēku un aktivitāti pret TRK, ROS1 un ALK.

Fūzijas proteīniem, kas ietver TRK, ROS1 vai ALK kināzes domēnus, piemīt tumorogēna iedarbība, izraisot signālu pārvades ceļu pārmērīgu aktivizāciju, kā rezultātā notiek neierobežota šūnu proliferācija. Entrektinibam *in vitro* un *in vivo* pierādīta spēja nomākt vēža šūnu līnijas, kas iegūtas no vairāku veidu, tai skaitā subkutāniem un intrakraniāliem, audzējiem ar *NTRK*, *ROS1* un *ALK* saplūšanas gēniem.

Iepriekšēja ārstēšana ar citām zālēm, kas nomāc tās pašas kināzes, var veicināt rezistences rašanos pret entrektinibu. Pēc entrektiniba lietošanas pārtraukšanas atklātās rezistences mutācijas TRK kināzes domēnā bija *NTRK1* (G595R, G667C) un *NTRK3* (G623R, G623E un G623K). Pēc entrektiniba lietošanas pārtraukšanas ROS1 kināzes domēnā atklātās rezistences mutācijas bija G2032R, F2004C un F2004I.

Primāras rezistences pret entrektinibu molekulāri cēloņi nav zināmi. Tādēļ nav zināms, vai onkogēnā pastiprinātāja klātbūtne kopā ar *NTRK* gēna saplūšanu ietekmē TRK inhibēšanas efektivitāti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

NTRK gēna saplūšanas pozitīvi norobežoti audzēji

Efektivitāte pieaugušiem pacientiem

Rozlytrek efektivitāti vērtēja apvienotā tādu pieaugušu pacientu apakšgrupā, kuriem ir neoperējami vai metastātiski norobežoti audzēji ar *NTRK* gēna saplūšanu un kuri ir iekļauti vienā no trim daudzcentru, vienas grupas, atklātiem klīniskiem pētījumiem (ALKA, STARTRK-1 un STARTRK-2). Lai pacientus varētu iekļaut apvienotajā apakšgrupā, viņiem bija jābūt apstiprinātiem *NTRK* gēna saplūšanas pozitīviem norobežotiem audzējiem; izmēramai slimībai atbilstoši Norobežoto audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) v1.1); vismaz 12 mēnešus novērošanai no pirmās audzēja novērtēšanas pēc ārstēšanas uzsākšanas un iepriekš nelietojušiem TRK inhibitoru (no analīzes tika izslēgti pacienti, kuriem vienlaicīgi bija virzītājmūcības [*driver mutations*]). Pacienti, kuriem primārais audzējs bija CNS, tika vērtēti atsevišķi, izmantojot Atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijus neiroonkoģijā (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria – RANO*). Pacienti lietoja 600 mg Rozlytrek iekšķīgi vienu reizi dienā līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai. Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR; *objective response rate*) un atbildes reakcijas ilgums (DOR; *duration of response*) atbilstoši Maskēta neatkarīga centralizēta pārskata (BICR; *Blinded Independent Central Review*) vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1.

Efektivitāti vērtēja 150 šajos pētījumos iekļautiem pieaugušiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem un *NTRK* gēna saplūšanu. Sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums: 49,3% vīriešu, vecuma mediāna 59 gadi (diapazons: no 21 gada līdz 88 gadiem), 38% un 12% bija attiecīgi vecumā no 65 gadiem un vecumā no 75 gadiem, 58,7% baltās rases pārstāvju, 26% aziātu, 5,4% spāņu izcelsmes cilvēku vai latīņamerikāņu un 63% nekad nesmēķējušu personu. *ECOG* (*Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionālā stāvokļa vērtējums pētījuma sākumā bija 0 (41,3%), 1 (50%) vai 2 (8,7%). Lielākajai daļai pacientu (95,3%) bija metastātiska slimība [visbiežākā metastāžu lokalizācija bija plaušas (60,7%), limfmezgli (54,7%), kauli (27,3%), aknas (36%) un galvas smadzenes (20%)], 4,7% pacientu bija lokāli progresējoša slimība. Attiecīgi 81,3% un 60,7% pacientu saņēma ķirurģisku terapiju un staru terapiju. 77,3% pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vēža ārstēšanai, tai skaitā ķīmijterapiju (69,3%), bet 34% pacientu nebija iepriekšējas sistēmiskas terapijas metastātiskas slimības ārstēšanai. Biežākie ļaundabīgie audzēji bija sarkoma (21,3%), plaušu vēzis (20,7%), siekalu dziedzeru audzēji (17,3%), vairogdziedzera vēzis (10,7%), kolorektāls vēzis (7,3%) un krūts vēzis (6%). Vairumam pacientu (87,3%) *NTRK* gēna saplūšanu noteica ar nākamās paaudzes sekvenčēšanu (*NGS; next-generation sequencing*), bet 12,7% pacientu *NTRK* gēna saplūšana bija noteikta ar citiem nukleīnskābju testiem. Kopējā novērošanas ilguma mediāna bija 30,6 mēneši.

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar *NTRK* gēna saplūšanas pozitīviem norobežotiem audzējiem ir apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. Kopējā efektivitāte atbilstoši *BICR* vērtējumam pieaugušajiem ar *NTRK* gēna saplūšanas pozitīviem norobežotiem audzējiem

Efektivitātes mērķa kritērijs	Rozlytrek N=150
Primārie mērķa kritēriji (<i>BICR</i> vērtējums; <i>RECIST 1.1</i>)	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs Atbildes reakcijas gadījumu skaits <i>ORR%</i> (95% TI)	92/150 61,3% (53,0; 69,2)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	25 (16,7)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	67 (44,7%)
Atbildes reakcijas ilgums*	
Pacientu ar notikumiem skaits (%)	50/92 (54,3%)
Mediāna, mēneši (95% TI)	20 (13,2; 31,1)
6 mēnešus ilga atbildes reakcija, % (95% TI)	83% (75; 91)
9 mēnešus ilga atbildes reakcija, % (95% TI)	77% (68; 86)
12 mēnešus ilga atbildes reakcija, % (95% TI)	66% (56; 76)
Ticamības intervāli (TI) aprēķināti, izmantojot <i>Clopper-Pearson</i> metodi.	
*Mediāna un procentiles, pamatojoties uz <i>Kaplan-Meier</i> aprēķiniem	

Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs un atbildes reakcijas ilgums atkarībā no audzēja veida pieaugušiem pacientiem ar *NTRK* gēna saplūšanas pozitīviem norobežotiem audzējiem ir norādīts turpmāk 8. tabulā.

8. tabula. Efektivitāte atbilstoši audzēja veidam pieaugušajiem ar NTRK gēna saplūšanas pozitīviem norobežotiem audzējiem

Audzēja veids	Pacienti (N=150)	ORR		DOR
		n (%)	95 % TI	Diapazons (mēneši)
Sarkoma	32	19 (59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
Nesīkšūnu plaušu vēzis	31	20 (64,5)	(45,4; 80,8)	3,7; 58,8*
Siekalu dziedzeru karcinoma (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
Krūts vēzis (sekretors)	6	5 (83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
Krūts vēzis (nav sekretors)	2	NN, PR	NP	4,2
Krūts vēzis (NOS)	1	NN	NP	NP
Vairogdziedzera vēzis	16	10 (62,5)	(35,4; 84,8)	5,6; 44,2*
Kolorektāls vēzis	11	3 (27,3)	(6,0; 61,0)	1,9*; 20,0
Neiroendokrīni ļaundabīgi audzēji	5	2 (40,0)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
Galvas un kakla	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 32,6*
Aizkuņģa dziedzera vēzis	4	3 (75,0)	(19,4; 99,4)	7,1; 12,9
Nezināms primārā vēža veids	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Olnīcu vēzis	1	Nav CR/PS	NP	NP
Endometrija karcinoma	1	PR	NP	38,2
Holangiokarcinoma	1	PR	NP	9,3
Kuņģa un zarnu trakta vēzis (cits)	1	CR	NP	30,4
Neiroblastoma	1	NN	NP	NP
Prostatas vēzis	1	PS	NP	NP
Dzimumlocekļa vēzis	1	PS	NP	NP
Virsnieru audzējs	1	PS	NP	NP

* Cenzēti dati
 ORR: objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*Objective Response Rate*); DOR: atbildes reakcijas ilgums (*Duration of Response*); MASC: krūts dziedzera analoga sekretora karcinoma (*mammary analogue secretory carcinoma*); NP: nav piemērojams, jo mazs novērojumu skaits vai nav atbildes reakcijas; NOS: neprecizēts (*not otherwise specified*); CR: pilnīga atbildes reakcija (*complete response*); PR: daļēja atbildes reakcija (*partial response*); PS: progresējoša slimība; NN: nav nosakāms

Tā kā ļaundabīgi audzēji ar pozitīvu NTRK gēna saplūšanas atradi sastopami reti, tika pētīti pacienti ar dažādu veidu audzējiem, un dažu veidu audzēju gadījumā pacientu skaits bija ierobežots, tādēļ noteiktais ORR konkrēta audzēja gadījumā var būt ļoti mainīgs. ORR kopējā populācijā var arī neatspoguļot paredzamo atbildes reakciju noteikta veida audzēja gadījumā.

ORR 78 pacientiem, kuriem pirms Rozlytrek terapijas tika veikti plaši molekulāri izmeklējumi, bija 53,8% [42,2; 65,2]; no tiem ORR 61 pacientam, kuram papildus NTRK gēna saplūšanai bija vēl citas genoma izmaiņas, bija 47,5% [34,6; 60,7], bet ORR 17 pacientiem, kuriem citu genoma izmaiņu nebija, bija 76,5% [50,1; 93,2].

Intrakraniāla atbildes reakcija

Pamatojoties uz BICR vērtējumu, tika izveidota 22 pieaugušo pacientu ar metastāzēm CNS pētījuma sākumā apakšgrupa, kurā bija iekļauti 13 pacienti ar izmērāmiem CNS bojājumiem. Par intrakraniālu (IK) atbildes reakciju atbilstoši BICR vērtējumam saskaņā ar RECIST v 1.1. ziņoja 9 no šiem 13 pacientiem (3 pilnīga un 6 daļējas atbildes reakcijas), un atbilstošais ORR bija 69,2% (95% TI: 38,6;90,9), bet DOR mediāna bija 17,2 mēneši (95% TI: 7,4; NN). Pieci no šiem 13 pacientiem 2 mēnešu laikā pirms Rozlytrek terapijas uzsākšanas bija saņēmuši intrakraniālu staru terapiju galvas smadzeņu reģionam.

Primārs CNS audzējs

Trīs pētījumos 12 pieaugušus pacientus ar primāriem audzējiem CNS ārstēja ar Rozlytrek, un novērošanas ilgums bija vismaz 12 mēneši. Vienam no 12 pieaugušiem pacientiem atbilstoši *BICR* vērtējumam saskaņā ar *RANO* bija objektīva atbildes reakcija.

Efektivitāte pediatriem pacientiem

Rozlytrek efektivitāti pediatriem pacientiem no 12 gadu vecuma pierādīja, pamatojoties uz datu ekstrapolāciju no trijiem atklātiem vienas grupas klīniskajiem pētījumiem pieaugušiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem un *NTRK* gēna saplūšanu (*ALKA*, *STARTRK-1* un *STARTRK-2*) un uz efektivitātes un farmakokinētikas datiem, kas iegūti *STARTRK-NG* pētījumā iekļautiem pediatriem pacientiem. Labākā kopējās atbildes reakcija pēc *BICR* vērtējuma 5 pediatriem pacientiem (visi pacienti bija jaunāki par 12 gadiem, un viņi bija novēroti ilgāk par 6 mēnešiem; 3 pacientiem bija norobežoti audzēji un 2 pacientiem bija primāri CNS audzēji) liecināja, ka 2 gadījumos ir sasniegta pilnīga atbildes reakcija (epiteloīda glioblastoma un zīdaiņu fibrosarkoma) un 3 gadījumos – daļēja atbildes reakcija (augstas pakāpes glioma, zīdaiņu fibrosarkoma un metastātiska melanoma). Datu apkopošanas beigu datumā atbildes reakcija vēl arvien bija saglabājusies 4 no 5 pediatriem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

ROS1 pozitīvs NSŠPV

Rozlytrek efektivitāti vērtēja apvienotā apakšgrupā pacientiem ar *ROS1* pozitīvu metastātisku NSŠPV, kuri saņēma 600 mg Rozlytrek iekšķīgi vienu reizi dienā un bija iekļauti vienā no trim daudzcentru, vienas grupas, atklātiem klīniskajiem pētījumiem (*ALKA*, *STARTRK-1* un *STARTRK-2*). Lai varētu iekļaut apvienotajā apakšgrupā, pacientiem bija jābūt histoloģiski apstiprinātam, recidivējošam vai metastātiskam *ROS1* pozitīvam NSŠPV, funkcionālā stāvokļa vērtējumam pēc *ECOG* ≤ 2 , izmēramai slimībai pēc *RECIST v1.1* kritērijiem, ≥ 6 mēnešus ilgi novērošanai un bez iepriekšējas *ROS1* inhibitoru lietošanas. Pētījuma sākumā visiem pacientiem novērtēja CNS bojājumus.

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija *ORR* un *DOR* saskaņā ar *BICR* vērtējumu atbilstoši *RECIST v1.1*. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija *PFS*, *OS* un pacientiem ar metastāzēm CNS pētījuma sākumā – *IC-ORR* un *IC-DOR* (ko arī vērtēja *BICR*, izmantojot *RECIST v1.1*).

Efektivitāti vērtēja 161 pacientam ar *ROS1* pozitīvu NSŠPV. Sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums: 35,4% vīriešu, vecuma mediāna 54 gadi (diapazons: no 20 gadiem līdz 86 gadiem), 24,2% un 4,3% pacientu bija vecāki par attiecīgi 65 un 75 gadiem, 44,1% baltās rases pārstāvju, 45,3% aziātu, 4,3% melnādaino, 2,6% spāņu izcelsmes cilvēku vai latīņamerikāņu un 62,7% nekad nesmēķējušu personu. *ECOG* (*Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionālā stāvokļa vērtējums pētījuma sākumā bija 0 (41%), 1 (49,1%) vai 2 (9,9%). Lielākai daļai pacientu (98,1%) bija metastātiska slimība [biežākā lokalizācija bija limfmezgli (69,6%), plaušas (50,3%) un galvas smadzenes (32,9%)]; 1,9% pacientu bija lokāli progresējoša slimība un 37,3% pacientu iepriekš nebija sistēmiskas terapijas metastātiskas slimības ārstēšanai. *ROS1* pozitivitāte bija noteikta ar *NGS* 83% pacientu, ar *FISH* 9% pacientu un ar *RT-PCR* 8% pacientu. Kopējā novērošanas ilguma mediāna kopš pirmās devas saņemšanas bija 15,8 mēneši.

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar *ROS1* pozitīvu NSŠPV ir apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. Kopējā efektivitāte *BICR* vērtējumā pacientiem ar ROS1 pozitīvu NSŠPV

Efektivitātes mērķa kritērijs	Rozlytrek N = 161
Primārie mērķa kritēriji (<i>BICR</i> vērtējums; <i>RECIST</i> 1.1)	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs Atbildes reakcijas gadījumu skaits <i>ORR</i> % (95% TI)	108/161 67,1% (59,25, 74,27)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	14 (8,7%)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	94 (58,4%)
Atbildes reakcijas ilgums*	
Pacientu ar notikumiem skaits (%)	48/108 (44,4%)
Diapazons (mēneši)	1,8**, 42,3**
6 mēnešus ilga atbildes reakcija, % (95% TI)	83% (76, 90)
9 mēnešus ilga atbildes reakcija, % (95% TI)	75% (67, 84)
12 mēnešus ilga atbildes reakcija, % (95% TI)	63% (53, 73)
Sekundārie mērķa kritēriji (<i>BICR</i> vērtējums; <i>RECIST</i> 1.1)	
<i>PFS</i> *	
Pacientu ar notikumiem skaits (%)	82/161 (50,9%)
6 mēnešu <i>PFS</i> % (95% TI)	77% (70, 84)
9 mēnešu <i>PFS</i> % (95% TI)	66% (58, 74)
12 mēnešu <i>PFS</i> % (95% TI)	55% (47, 64)
Kopējā dzīvildze*	
Pacientu ar notikumiem skaits (%)	38/161 (23,6%)
6 mēnešu <i>OS</i> % (95% TI)	91% (87, 96)
9 mēnešu <i>OS</i> % (95% TI)	86% (81, 92)
12 mēnešu <i>OS</i> % (95% TI)	81% (74, 87)
NN: nav nosakāms. Ticamības intervāli (TI) aprēķināti, izmantojot <i>Clopper-Pearson</i> metodi. *Pacienti, kuriem nav konstatēti notikumi, pamatojoties uz <i>Kaplan-Meier</i> aprēķiniem. **Cenzēts	

Efektivitātes vērtēšanai piemērotajiem pacientiem ar ROS1 pozitīvu NSŠPV, kuru novērošanas ilgums bija ≥ 12 mēneši (N=94), *ORR* bija 73,4 % (95% TI: 63,3; 82), *DoR* mediāna bija 16,5 mēneši (95% TI: 14,6; 28,6) un *PFS* mediāna bija 16,8 mēneši (95% TI: 12; 21,4).

Intrakraniāla atbildes reakcija

Pamatojoties uz *BICR* vērtējumu, tika izveidota 46 pacientu apakšgrupa ar ROS1 pozitīvu NSŠPV un metastāzēm CNS pētījuma sākumā, kurā bija iekļauti 24 pacienti ar izmērāmiem CNS bojājumiem. Intrakraniālā atbildes reakcija atbilstoši *BICR* vērtējumam saskaņā ar *RECIST* v 1.1. tika novērota 19 no šiem 24 pacientiem (3 pilnīgas un 16 daļējas atbildes reakcijas), un atbilstošais *ORR* bija 79,2 % (95 % TI: 57,8-92,9). Pacientu procentuālais īpatsvars (95% TI), kuriem *DOR* bija ≥ 6 mēnešus, ≥ 9 mēnešus un ≥ 12 mēnešus, bija attiecīgi 76% (56 - 97), 62% (38 - 86) un 55% (29 - 80), (*Kaplan-Meier* aprēķini). Deviņi no šiem 24 pacientiem 2 mēnešu laikā pirms Rozlytrek terapijas uzsākšanas bija saņēmuši intrakraniālu staru terapiju galvas smadzeņu reģionam.

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Rozlytrek vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās NTRK gēna saplūšanas pozitīvu lokāli progresējošu vai metastātisku norobežotu audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Entrektiniba un tā galvenā aktīvā metabolīta (M5) farmakokinētikas rādītāji ir raksturoti pacientiem ar NTRK gēna saplūšanas pozitīviem norobežotiem audzējiem un ROSI pozitīvu NSŠPV, kā arī veselām personām. Entrektiniba un M5 farmakokinētika ir lineāra un nav atkarīga no devas vai no laika. Lietojot Rozlytrek katru dienu, entrektiniba līdzsvara stāvokļa koncentrācija tiek sasniegta vienas nedēļas laikā, bet M5 – divu nedēļu laikā.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu rezultātiem, entrektinibs ir vājš P-gp substrāts. Precīza P-gp ietekme *in vivo* nav zināma. M5 ir P-gp substrāts. Entrektinibs nav BCRP substrāts, bet M5 ir BCRP substrāts. Entrektinibs un M5 nav OATP 1B1 un OATP1B3 substrāti.

Uzsūkšanās

Pēc 600 mg Rozlytrek vienreizējas iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas pacientiem ar NTRK gēna saplūšanas pozitīvu un ROSI pozitīvu NSŠPV entrektinibs uzsūcās strauji, un laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (T_{max}) bija aptuveni 4-6 stundas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, lietojot 600 mg entrektiniba vienu reizi dienā, līdzsvara koncentrācijas stāvoklis tika sasniegts 5 dienu laikā.

Klīniski nozīmīgu uztura ietekmi uz entrektiniba biopieejamību nenovēroja.

Izkliede

Entrektinibs un tā galvenais aktīvais metabolīts M5 izteikti saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām neatkarīgi no zāļu koncentrācijas. Cilvēka plazmā entrektiniba un M5 saistīšanās ar olbaltumvielām bija līdzīga – klīniski nozīmīgā koncentrācijā saistās > 99%.

Pēc vienreizējas perorālas entrektiniba devas lietošanas ģeometriskais vidējais izklijes tilpums (V_z/F) bija 600 l, kas liecina par plašu zāļu izklijedi. Entrektinībam pierādīta līdzsvara stāvokļa attiecība starp koncentrāciju galvas smadzenēs un plazmā no 0,4 līdz 2,2 vairākām dzīvnieku sugām (pelēm, žurkām un suņiem) klīniski nozīmīgas sistēmiskās iedarbības gadījumā.

Biotransformācija

Entrektinību metabolizē galvenokārt CYP3A4 (~76 %). Aprēķināts, ka vairāki citi CYP enzīmi un UGT1A4 iesaistās nedaudz – kopā < 25 %. Aktīvais metabolīts M5 (kuru veido CYP3A4) un tiešais N-glikuronīda konjugāts M11 (kuru veido UGT1A4) ir divi galvenie noteiktie cirkulējošie metabolīti.

Eliminācija

Izmantojot populācijas FK modeli, aprēķināts, ka entrektiniba vidējā uzkrāšanās līdzsvara koncentrācijas apstākļos pēc 600 mg lietošanas vienu reizi dienā bija 1,89 ($\pm 0,381$), bet M5 2,01 ($\pm 0,437$). Pēc vienreizējas ar [14 C] iezīmētas entrektiniba devas lietošanas 83% radioaktivitātes izdalījās ar fēcēm (36% devas neizmainīta entrektiniba veidā un 22% M5 veidā) un nedaudz ar urīnu (3%).

Entrektinibs un M5 veido aptuveni 73% radioaktivitātes sistēmiskajā asinsritē C_{max} gadījumā un aptuveni pusi no kopējās radioaktivitātes pēc AUC_{inf} .

Populācijas FK analīzē aprēķināts, ka entrektiniba un M5 šķietamais klīrenss CL/F ir attiecīgi 19,6 l/h un 52,4 l/h. Aprēķināts, ka entrektiniba un M5 eliminācijas pusperiods ir attiecīgi 20 stundas un 40 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Devu diapazonā no 100 mg līdz 600 mg entrektinibam piemīt lineāra farmakokinētika.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Pediatriskā populācija

Populācijas farmakokinētikas analīzēs iegūtie dati liecina, ka Rozlytrek deva 400 mg vienu reizi dienā pediatriskiem pacientiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa virsmas laukums (KVL) ir 1,11-1,50 m², un Rozlytrek deva 600 mg vienu reizi dienā, ja ķermeņa virsmas laukums (KVL) ir $\geq 1,51$ m², izraisa līdzīgu sistēmisko iedarbību kā pieaugušajiem, kuri tiek ārstēti ar 600 mg Rozlytrek vienu reizi dienā.

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz farmakokinētikas analīzi, pacientiem vecākiem par 65 gadiem un jaunākiem pieaugušajiem nekonstatēja entrektiniba iedarbības atšķirības.

Nieru darbības traucējumi

Neliels daudzums entrektiniba un aktīvā metabolīta M5 izdalās neizmainītā veidā urīnā (~3% devas), kas liecina, ka nieru klīrensam ir neliela nozīme entrektiniba eliminācijā. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, nieru darbības traucējumi būtiski neietekmē entrektiniba farmakokinētiku. Smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz entrektiniba farmakokinētiku nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Entrektiniba farmakokinētika ir pētīta cilvēkiem ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar cilvēkiem ar normālu aknu darbību. Pēc vienas 100 mg entrektiniba devas perorālas lietošanas būtiskas entrektiniba un M5 apvienotā AUC_{last} pārmaiņas pacientu grupā, kuriem bija aknu darbības traucējumi, salīdzinājumā ar pacientu grupu, kuriem bija normāla aknu darbība, pārmaiņas nav novērotas. AUC_{last} ģeometriski vidējā attiecība (90% TI) bija 1,30 (0,889, 1,89) pacientu ar viegliem aknu darbības traucējumiem grupā, 1,24 (0,886, 1,73) pacientu ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem grupā un 1,39 (0,988, 1,95) pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem grupā, salīdzinot ar pacientu, kuriem bija normāla aknu darbība, grupu. Nesaistītā entrektiniba un M5 ģeometriski vidējā AUC_{last (fu)} ģeometriski vidējā attiecība (90% TI) bija 1,91 (1,21, 3,02) pacientu ar viegliem aknu darbības traucējumiem grupā, 1,57 (1,06, 2,31) pacientu ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem grupā un 2,34 (1,57, 3,48) pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem grupā, salīdzinot ar pacientu, kuriem bija normāla aknu darbība, grupu. Lai gan aknu darbības traucējumu ietekme uz nesaistītās aktīvās vielas FK rādītājiem kopumā bija līdzīgi kopējiem FK rādītājiem, rezultāti jāinterpretē piesardzīgi izteiktās nespecifiskās saistīšanās buferšķīdumā un lielā mainīguma dēļ.

Papildus novērotam nelielajam entrektiniba iedarbības pieaugumam, tika novērots liels sistēmiskās iedarbības mainīgums un novērotās iedarbības pārklājās visās pētījuma grupās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vecuma, ķermeņa masas, rases un dzimuma ietekme

Pamatojoties uz vecumu (4 līdz 86 gadi), dzimumu, rasi (aziāti, melnās un baltās rases pārstāvji) un ķermeņa masu (no 32 kg līdz 130 kg), klīniski nozīmīgas entrektiniba farmakokinētikas atšķirības nenovēroja.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi entretinība iespējamās kancerogenitātes noteikšanai nav veikti.

Genotoksicitāte

Baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā entretinibs *in vitro* nebija mutagēns, taču tas uzrādīja spēju izraisīt patoloģisku hromosomu segregāciju (aneigenitāti) cilvēka perifēro asiņu limfocītu kultūrā. *In vivo* mikrokodoliņu testā entretinibs nebija klastogēns vai aneigēniskais žurkām un neizraisīja DNS bojājumu komētas testā žurkām.

Fertilitātes traucējumi

Specifiski fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem entretinība ietekmes novērtēšanai nav veikti. Atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un suņiem iedarbības gadījumā, kas bija attiecīgi aptuveni 2,4 un 0,6 reizes lielāka nekā cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot cilvēkam ieteicamo devu, nenovēroja entretinība nevēlamu ietekmi uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem.

Reproduktīvā toksicitāte

Embriofetālās attīstības pētījumā žurkām, lietojot 200 mg/kg entretinība dienā, kas atbilst aptuveni 2 reizes lielākai iedarbībai nekā iedarbība cilvēkam pēc AUC, lietojot ieteicamo devu, novēroja toksisku ietekmi uz mātīti (samazināta ķermeņa masas palielināšanās un uztura uzņemšana) un augļa anomālijas (tai skaitā ķermeņa atveru defektus un skriemeļu un ribu anomālijas). Pēc iedarbības, kas, pamatojoties uz AUC, < 2 reizes pārsniedz iedarbību uz cilvēku pēc ieteicamās devas lietošanas, novēroja no devas un atbildes reakcijas saistības atkarīgu samazinātu augļa ķermeņa masu (zemā, vidējā un lielā devā) un samazinātu skeleta pārkaulošanos (vidējā un lielā devā).

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi

Atkārtotu devu pētījumos ar pieaugušām žurkām un suņiem, kā arī ar jaunām žurkām novēroja ar entretinību saistītu toksisku ietekmi uz CNS (krampji, patoloģiska gaita, trīce), kad kopējā iedarbība $\geq 0,2$ reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam atbilstoši C_{max} , lietojot ieteicamo devu, bet toksisku ietekmi uz ādu (lobīšanās/čūliņas) un eritrocītu rādītāju samazināšanos, ja kopējā iedarbība $\geq 0,1$ reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot ieteicamo devu. Pieaugušām žurkām un suņiem ietekmi uz aknām (paaugstināts ALAT līmenis un hepatocelulāra nekroze) novēroja, ja kopējā iedarbība $\geq 0,6$ reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot ieteicamo devu. Suņiem novēroja arī caureju, ja kopējā iedarbība $\geq 0,1$ reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot ieteicamo devu, un QT/QTc intervāla pagarināšanos, ja kopējā iedarbība $\geq 0,1$ reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam atbilstoši C_{max} , lietojot ieteicamo devu.

Toksikoloģijas pētījums jaunām žurkām

13 nedēļas ilgā toksikoloģijas pētījumā ar jaunām žurkām, dzīvniekiem zāles ievadīja katru dienu no 7. līdz 97. postnatālajai dienai (aptuveni atbilst periodam no jaundzimušā līdz pieaugušam cilvēkam). Papildus ietekmei uz CNS, ptozei un ietekmei uz ādu zāļu lietošanas un izvadīšanas fāzēs novēroja arī samazinātus eritrocītu rādītājus un ietekmi uz augšanu un attīstību, tai skaitā samazinātu ķermeņa masas palielināšanos un aizkavētu dzimumnobriešanu (lietojot ≤ 4 mg/kg dienā, kas aptuveni 0,1 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam pēc AUC, lietojot ieteicamo devu). Tika novērots funkciju deficīts neirobiheiviorālās pārbaudēs, tai skaitā funkcionālo novērojumu kompleksā (samazināts ekstremitāšu vērsums uz āru piezemējoties, samazināts priekšējo un mugurējo ekstremitāšu satvēriena stiprums, kas šķietami izpaužas lielākā vecumā) un mācīšanās un atmiņas vērtējumā (lietojot ≤ 8 mg/kg dienā, kas aptuveni 0,2 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam pēc AUC, lietojot ieteicamo devu), un tika novērots

samazināts augšstilba kaula garums (lietojot ≤ 16 mg/kg dienā, kas aptuveni 0,3 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam pēc AUC, lietojot ieteicamo devu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Vīnskābe
Laktoze
Hipromeloze
Krospovidons
Mikrokristāliska celuloze
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172 – 100 mg cietā kapsula)
Saulrieta dzeltenais FCF (E110 – 200 mg cietā kapsula)

Apdrukas tinte

Šellaka
Propilēnglikols
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā un uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Rozlytrek 100 mg cietās kapsulas

ABPE pudeles ar 30 cietajām kapsulām, bērniem neatveramu, aizzīmogotu vāciņu, kuru atverot paliek iepakojuma atvēršanas pazīmes, un vāciņā iestrādātu silikagela desikantu.

Rozlytrek 200 mg cietās kapsulas

ABPE pudeles ar 90 cietajām kapsulām, bērniem neatveramu, aizzīmogotu vāciņu, kuru atverot paliek iepakojuma atvēršanas pazīmes, un vāciņā iestrādātu silikagela desikantu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 31. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 30. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai sīkāk raksturotu entretinība efektivitāti pacientiem ar sākotnēju CNS slimību, RAĪ ir jāveic un jāiesniedz randomizēta kontrolēta pētījuma rezultāti, salīdzinot ar krizotinību, ārstējot iepriekš neārstētus (<i>naïve</i>) ROS1 NSŠPV pacientus. Primārais mērķa kritērijs būs PFS pacientu apakšgrupā ar metastāzēm CNS pētījuma sākumā. Klīniskā pētījuma	2027. gada 31. decembris

ziņojums jāiesniedz:	
----------------------	--

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14.a panta 4. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
<p>Lai apstiprinātu no histoloģiskajām īpašībām neatkarīgu entrektiniba efektivitāti pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem, RAĪ ir jāiesniedz notiekošo klīnisko pētījumu STARTRK 2, STARTRK NG un jebkura papildu klīniskā pētījuma, kas veikts atbilstoši apstiprinātajam protokolam, pacientu ar <i>NTRK</i> saplūšanas pozitīviem audzējiem palielinātās kopas apvienota analīze.</p> <p>RAĪ jāiesniedz drošuma un efektivitātes starpposma analīzes rezultāti <i>NTRK</i> efektivitātes vērtēšanai piemērotajiem pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem, ieskaitot pusaudžus, kas ir pieejami saskaņā ar integrētas statistiskās analīzes plānu.</p>	2027. gada 31. marts
<p>Lai sīkāk izpētītu citu molekulāro izmaiņu klātbūtnes/trūkuma ietekmi uz entrektiniba efektivitāti, RAĪ jāiesniedz audzēja genoma profilēšanas rezultāti, izmantojot plazmu un/vai audus, ja tādi ir pieejami, sākotnējā stāvoklī un slimībai progresējot, saistībā ar klīnisko iznākumu atbilstoši audzēja histoloģiskajām īpašībām pacientiem no atjauninātās apvienotās analīzes.</p>	2027. gada 31. marts

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rozlytrek 100 mg cietās kapsulas
entrectinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 100 mg entrectiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā un uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1460/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rozlytrek 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rozlytrek 100 mg cietās kapsulas
entrectinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 100 mg entrectiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

30 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā un uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rozlytrek 200 mg cietās kapsulas
entrectinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 200 mg entrectiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un azokrāsvielu saulrieta dzeltenu FCF (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā un uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1460/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rozlytrek 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rozlytrek 200 mg cietās kapsulas
entrectinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 200 mg entrectiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un azokrāsvielu saulrieta dzeltenu FCF (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

90 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā un uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Rozlytrek 100 mg cietās kapsulas Rozlytrek 200 mg cietās kapsulas entrectinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Rozlytrek un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rozlytrek lietošanas
3. Kā lietot Rozlytrek
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rozlytrek
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rozlytrek un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Rozlytrek

Rozlytrek ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu entrectinibu.

Kādam nolūkam Rozlytrek lieto

Rozlytrek lieto, lai ārstētu:

- pieaugušos un bērnus no 12 gadu vecuma, kuriem dažādās organisma daļās ir norobežots ļaundabīgs audzējs (vēzis), ko izraisa izmaiņas neirotrofiskās tirozīna receptoru kināzes (*NTRK*) gēnā, vai
- pieaugušos, kuriem ir plaušu vēža veids, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) un ko izraisa izmaiņas *ROS1* gēnā.

NTRK gēna saplūšanas pozitīvs norobežots ļaundabīgs audzējs

Šīs zāles lieto, ja:

- pārbaude liecina, ka Jūsu vēža šūnās ir izmaiņas *NTRK* gēnā, un audzējs ir izplatījies skartajā orgānā vai uz citiem ķermeņa orgāniem, vai ķirurģiska audzēja izgriešana radītu smagas komplikācijas (skatīt: "Kā Rozlytrek darbojas" turpmāk), un
- Jūs neesat saņēmis ārstēšanu ar zālēm, ko sauc par *NTRK* inhibitoriem;
- citi ārstēšanas veidi nav iedarbojušies vai nav Jums piemēroti.

ROS1 pozitīvs nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

Šīs zāles lieto, ja:

- plaušu vēzis ir *ROS1* pozitīvs – tas nozīmē, ka vēža šūnās ir izmaiņas *ROS1* gēnā. (skatīt "Kā Rozlytrek darbojas" turpmāk);
- tas ir progresējošs – piemēram, izplatījies uz citām ķermeņa daļām (metastazējis) un
- Jūs neesat saņēmis ārstēšanu ar zālēm, ko sauc par *ROS1* inhibitoriem.

Kā Rozlytrek darbojas

Rozlytrek darbojas, bloķējot patoloģisku enzīmu darbību, ko izraisījušas izmaiņas tos kodējošajos *NTRK* vai *ROS1* gēnos. Šie bojātie enzīmi veicina vēža šūnu augšanu.

Rozlytrek var palēnināt vai apturēt vēža augšanu. Šīs zāles var arī palīdzēt mazināt vēža izmēru.

2. Kas Jums jāzina pirms Rozlytrek lietošanas

Nelietojiet Rozlytrek šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret entrektinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja neesat pārliecināts, pirms Rozlytrek lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rozlytrek lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums nesen ir bijis atmiņas zudums, apjukums, halucinācijas vai garīgā stāvokļa izmaiņas;
- Jums ir bijuši kaulu lūzumi vai stāvoklis, kas var paaugstināt kaulu lūzumu risku un ko sauc par osteoporozi vai osteopēniju;
- Jūs lietojat zāles urīnskābes līmeņa asinīs pazemināšanai;
- Jums ir sirds mazspēja (sirds nespēja atbilstoši sūknēt asinis, lai piegādātu organismam skābekli) – tās pazīmes var būt klepus, aizdusa un kāju vai roku pietūkums;
- Jums ir vai ir bijuši sirds impulsu pārvades traucējumi, ko sauc par "pagarinātu QTc intervālu" – tas ir redzams elektrokardiogrammā (EKG), vai pazemināts elektrolītu (kālija, magnija, kalcija vai fosfora) līmenis asinīs;
- Jums ir iedzimts traucējums, ko sauc par galaktozes nepanesamību, iedzimtu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Citas zāles un Rozlytrek

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams, jo Rozlytrek var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Rozlytrek iedarbību.

Īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (pretsēnīšu līdzekļus), piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, posakonazolu;
- zāles iegūtā imūndeficīta sindroma (AIDS)/cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai, piemēram, ritonavīru vai sahinavīru;
- augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai – divšķautņu asinszāli;
- zāles krampju vai lēkmju apturēšanai (pretepilepsijas līdzekļus), piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu vai fenobarbitālu;
- zāles tuberkulozes ārstēšanai, piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu;
- zāles norobežotu audzēju un ļaundabīgu asins audzēju ārstēšanai – topotekānu, lapatinību, mitoksantronu, apalutamīdu, metotreksātu;

- zāles locītavu iekaisuma mazināšanai vai autoimūnas locītavu slimības (reimatoīdā artrīta) ārstēšanai – metotreksātu;
- zāles migrēnas tipa galvassāpju ārstēšanai – ergotamīnu;
- zāles stipru sāpju mazināšanai – fentanilu;
- zāles psihisku traucējumu (psihožu) vai patvaļīgu kustību un skaņu jeb tā saucamā Tureta sindroma ārstēšanai – pimozīdu;
- zāles neregulāras sirdsarbības ārstēšanai – hinidīnu;
- zāles trombu veidošanās profilaksei – varfarīnu, dabigatrāna eteksilātu;
- zāles gastroezofageālā atvērņa (dedzināšanas pakrūtē) mazināšanai – cisaprīdu, omeprazolu;
- zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs – atorvastatīnu, pravastatīnu, rosuvastatīnu;
- zāles organisma imūnās sistēmas nomākšanai vai orgāna transplantāta atgrūšanas novēršanai – sirolīmu, takrolīmu, ciklosporīnu;
- zāles depresijas ārstēšanai – paroksetīnu, fluvoksamīnu;
- zāles glikozes līmeņa pazemināšanai asinīs – repaglinīdu, tolbutamīdu;
- zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai – bosentānu, felodipīnu, nifedipīnu, verapamilu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), pirms Rozlytrek lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Rozlytrek kopā ar uzturu un dzērienu

Nedzeriet greipfrūtu sulu un neēdiet greipfrūtus vai Seviļas apelsīnus ārstēšanas ar Rozlytrek laikā. Tas var palielināt zāļu daudzumu Jūsu asinīs līdz kaitīgam līmenim.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Sievietes un kontracepcija

Jums nedrīkst iestāties grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, jo šīs zāles var kaitēt bērnam. Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 5 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto ļoti efektīva kontracepcija. Konsultējieties ar ārstu par Jums un Jūsu partnerim piemērotām kontracepcijas metodēm.

Nav zināms, vai Rozlytrek var mazināt kontracepcijas līdzekļu (tablešu vai implantējamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu) efektivitāti. Lai Jums Rozlytrek lietošanas laikā un 5 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas neiestātos grūtniecība, Jums jālieto cita uzticama kontracepcijas metode, piemēram, barjermetode (piemēram, prezervatīvs).

Konsultējieties ar ārstu par Jums un Jūsu partnerim piemērotām kontracepcijas metodēm.

Vīrieši un kontracepcija

Jūsu partnerei nedrīkst iestāties grūtniecība, kamēr Jūs lietojat šīs zāles, jo šīs zāles var kaitēt bērnam. Ja Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto ļoti efektīva kontracepcija. Konsultējieties ar ārstu par Jums un Jūsu partnerei piemērotām kontracepcijas metodēm.

Grūtniecība

- Nelietojiet Rozlytrek grūtniecības laikā, jo šīs zāles var kaitēt Jūsu bērnam.
- Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā vai 5 nedēļu laikā pēc pēdējās devas lietošanas, nekavējoties informējiet ārstu.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā, jo nav zināms, vai Rozlytrek var izdalīties mātes pienā un līdz ar to kaitēt Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Rozlytrek var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Rozlytrek var izraisīt:

- neskaidru redzi;
- reiboni;
- ģīboni (samaņas zudumu);
- noguruma sajūtu;
- psihiskā stāvokļa izmaiņas, apjukumu vai neesošu lietu redzēšanu (halucinācijas).

Ja tā notiek, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot sarežģītus mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu par to, vai Jūs drīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Rozlytrek satur

- **laktozi** (noteikta veida cukuru). Ja ārsts ir Jums teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, sazinieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.
- **saulrieta dzelteno FCF (E 110) tikai 200 mg cietajās kapsulās**. Tā ir krāsviela, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot Rozlytrek

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cik daudz jālieto

Pieaugušie

- Ieteicamā deva ir 3 kapsulas pa 200 mg vienu reizi dienā (kopā 600 mg).
- Ja Jūs jūtaties slikti, dažkārt ārsts var Jums samazināt devu, īslaicīgi pārtraukt vai pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu.

Bērni

- Rozlytrek var lietot bērniem no 12 gadu vecuma..
- Ārsts noteiks pareizo lietojamo devu – tā būs atkarīga no bērna auguma un ķermeņa masas.

Kā lietot

Lietojiet Rozlytrek iekšķīgi – kopā ar uzturu vai bez tā. Norijiet katru kapsulu veselu. Neatveriet un nešķīdiniet kapsulas, jo kapsulas saturs ir ļoti rūgts.

Ja pēc Rozlytrek lietošanas sākas vemšana

Ja Jums tūlīt pēc Rozlytrek devas lietošanas sākas vemšana, lietojiet vēl vienu devu.

Ja esat lietojis Rozlytrek vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis Rozlytrek vairāk, nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Rozlytrek

- Ja nākamā deva jālieto pēc vairāk nekā 12 stundām, lietojiet izlaisto devu, tiklīdz par to atceraties.
- Ja nākamā deva jālieto pēc mazāk nekā 12 stundām, nelietojiet izlaisto devu. Pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ja pārtraucat lietot Rozlytrek

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja pirms tam neesat konsultējies ar ārstu. Svarīgi lietot Rozlytrek katru dienu, kamēr ārsts Jums šīs zāles paraksta.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šādas blakusparādības.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pēc Rozlytrek lietošanas pamanāt kādu no šīm blakusparādībām. Ārsts var Jums samazināt devu, īslaicīgi pārtraukt vai pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu, ja:

- Jums rodas klepus, aizdusa un kāju vai roku pietūkums (šķidrums aizture). Šīs pazīmes var liecināt par sirdsdarbības traucējumiem;
- Jūs jūtaties apjucis, Jums ir garastāvokļa izmaiņas, atmiņas traucējumi vai rodas halucinācijas (redzat lietas, kuru nav);
- Jums rodas reibonis vai sajūtat, ka Jūsu sirdsdarbība ir neregulāra vai ātra, jo šīs pazīmes var liecināt par sirdsdarbības ritma traucējumiem;
- Jums rodas locītavu sāpes, kaulu sāpes, deformācija vai mainās Jūsu spēja kustēties, jo tā var būt kaula lūzumu pazīme;
- Jums ir nieru darbības traucējumi vai rodas artrīts, jo to var izraisīt augsts urīnskābes līmenis asinīs.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- noguruma sajūta;
- aizcietējums;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- nestabilitātes sajūta vai reibonis;
- pietūkums;
- caureja;
- slikta dūša;
- patoloģiska pieskārienu sajūta: nieze, kņudēšana vai dedzināšana;
- nepietiekams sarkano asins šūnu skaits (anēmija);

- elpas trūkums;
- palielināta ķermeņa masa;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (šī viela parasti tiek izvadīta caur nierēm ar urīnu);
- vemšana;
- klepus;
- drudzis;
- sāpes muskuļos;
- sāpes, ieskaitot muguras sāpes, kakla sāpes, kaulu un muskuļu sāpes, sāpes ekstremitātēs;
- sāpes vēderā vai locītavās;
- jebkādas kaulu sāpes, deformācijas vai izmaiņas Jūsu spējā kustēties (kaulu lūzumi);
- galvassāpes;
- zems asinsspiediens;
- paaugstināts noteiktu aknu enzīmu (ASAT/ALAT) līmenis asinīs;
- patoloģiskas nepatīkamas sajūtas rokās vai kājās;
- muskuļu koordinācijas zudums, nestabilitāte staigājot;
- parasto miega paradumu traucējumi;
- plaušu infekcija;
- urīnceļu infekcija;
- muskuļu vājums;
- samazināta ēstgriba;
- neskaidra redze;
- izsitumi;
- samazināts balto asins šūnu veida – neitrofilo leikocītu – skaits;
- nespēja pilnīgi iztukšot urīnpūsli;
- apgrūtināta rīšana.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- garastāvokļa traucējumi;
- dehidratācija;
- šķidruma uzkrāšanās plaušās;
- ģībšana;
- pastiprināta ādas jutība pret saules gaismu.

Retāk: var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem:

- straujas vēža šūnu sabrukšanas izraisītu noteiktu ķīmisku vielu koncentrācijas izmaiņas asinīs, kas var izraisīt orgānu, tai skaitā nieru, sirds un aknu, bojājumu.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rozlytrek

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā un uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rozlytrek satur

Aktīvā viela ir entrektinibs.

Rozlytrek 100 mg: katra kapsula satur 100 mg entrektiniba.

Rozlytrek 200 mg: katra kapsula satur 200 mg entrektiniba.

Citas sastāvdaļas ir:

- *Kapsulas sastāvs:* vīnskābe, laktoze (skatīt 2. punktā "Rozlytrek satur laktozi"), hipromeloze, krospovidons, mikrokristāliska celuloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.
- *Kapsulas apvalks:* hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172; Rozlytrek 100 mg kapsulai), saulrieta dzeltenais FCF (E 110; Rozlytrek 200 mg kapsulai). Skatīt 2. punktā "Rozlytrek satur saulrieta dzeltenu FCF (E 110)".
- *Apdrukas tinte:* šellaka, propilēnglikols, indigo karmīna alumīnija laka (E132).

Rozlytrek ārējais izskats un iepakojums

Rozlytrek 100 mg cietās kapsulas ir necaurspīdīgas, dzeltenas kapsulas ar zilās krāsas iespaidumu ENT 100 uz korpusa.

Rozlytrek 200 mg cietās kapsulas ir necaurspīdīgas, oranžas kapsulas ar zilās krāsas iespaidumu ENT 200 uz korpusa.

Kapsulas ir pieejamas pudelēs ar:

- 30 Rozlytrek 100 mg cietajām kapsulām vai
- 90 Rozlytrek 200 mg cietajām kapsulām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>