

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde
Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg entrektylibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 65 mg laktozy.

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg entrektylibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 130 mg laktozy, i 0,6 mg barwnika azowego żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde

Rozmiar 2 (18 mm długości), kapsułki twarde, składające się z żółtego nieprzezroczystego korpusu i wieczka, z nadrukiem ENT 100 w kolorze niebieskim umieszczonym na korpusie kapsułki.

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

Rozmiar 0 (21,7 mm długości), kapsułki twarde, składające się z pomarańczowego nieprzezroczystego korpusu i wieczka, z nadrukiem ENT 200 w kolorze niebieskim umieszczonym na korpusie kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fuzja genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase)

Produkt leczniczy Rozlytrek w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku powyżej 1 miesiąca z guzami litymi, w których występuje fuzja genu NTRK,

- u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz
- którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora *NTRK*
- dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Fuzja genu *ROS1*

Produkt leczniczy Rozlytrek w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z *ROS1*-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami *ROS1*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Rozlytrek powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dobór pacjentów

*Fuzja genu *NTRK**

Konieczne jest wykonanie zwalidowanego testu w celu wyselekcjonowania pacjentów z guzami litymi i z obecnością fuzji genu *NTRK*. Obecność fuzji genu *NTRK* musi zostać ustalona przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rozlytrek (patrz punkt 5.1).

*Fuzja genu *ROS1**

Konieczne jest wykonanie zwalidowanego testu w celu wyselekcjonowania dorosłych pacjentów z *ROS1*-dodatnim NDRP. Obecność *ROS1* musi zostać ustalona przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rozlytrek (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Produkt leczniczy Rozlytrek jest dostępny w postaci kapsułek twardych lub granulatu powlekanego.

Lekarz powinien przepisać najbardziej odpowiednią postać farmaceutyczną, uwzględniając wymaganą dawkę i potrzeby pacjenta.

- Zaleca się stosowanie całych kapsułek u pacjentów, którzy mogą połknąć kapsułki w całości i u których wymagana dawka wynosi 100 mg lub jest wielokrotnością 100 mg. Pacjenci, którzy mają trudności z przełykaniem lub nie są w stanie połknąć kapsułek bądź wymagają dojelitowego podania leku (żołądkowego lub nosowo-żołądkowego), mogą otrzymywać leczenie kapsułkami Rozlytrek podawanymi w postaci zawiesiny doustnej. Należy zapoznać się z punktem Sposób podawania poniżej i z punktem 6.6.
- U dzieci i młodzieży, którzy mają trudności z połykaniem kapsułek lub nie są w stanie połknąć kapsułek, ale potrafią połykać pokarmy miękkie, w przypadku stosowania granulatu powlekanego Rozlytrek w dawce 50 mg lub wielokrotności 50 mg, zaleca się stosowanie granulatu powlekanego. Granulat powlekany należy wysypać na pokarm miękki. Należy zapoznać się z ChPL Rozlytrek w postaci granulatu powlekanego w celu uzyskania informacji o produkcie leczniczym.

Dorośli

Zalecana dawka u dorosłych pacjentów wynosi 600 mg entrektynibu, podawana doustnie raz na dobę.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku > 6 miesięcy

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku > 6 miesięcy jest ustalana w oparciu o powierzchnię ciała (ang. body surface area, BSA) (patrz Tabela 1). Pacjenci, którzy mają trudności z przełykaniem

lub nie są w stanie połknąć kapsułek, ale mogą przełykać miękkie pokarmy, mogą otrzymywać produkt leczniczy Rozlytrek w postaci granulatu powlekanego. Należy zapoznać się z ChPL Rozlytrek w postaci granulatu powlekanego.

Tabela 1: Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku >6 miesięcy

Powierzchnia ciała (p.c., ang. BSA)*	Dawka podawana raz na dobę
$\leq 0,42 \text{ m}^2 \text{ pc.}$	250 mg/m ^{2**}
0,43 m ² pc. do 0,50 m ² pc.	100 mg
0,51 m ² pc. do 0,80 m ² pc.	200 mg
0,81 m ² pc. do 1,10 m ² pc.	300 mg
od 1,11 m ² do 1,50 m ²	400 mg
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg

*Kategorie BSA i zalecane dawkowanie przedstawione w Tabeli 1 ustalono na podstawie ekspozycji blisko odpowiadającej dawce docelowej wynoszącej 300 mg/m² pc.

**Aby umożliwić zwiększanie dawki o 10 mg, można zastosować kapsułki przygotowane w postaci zawiesiny doustnej. Należy zapoznać się z punktem Sposób podawania poniżej i z punktem 6.6.

Dzieci w wieku od > 1 miesiąca do ≤ 6 miesięcy

Zalecana dawka dla dzieci w wieku od > 1 miesiąca do ≤ 6 miesięcy wynosi 250 mg/m² pc. entrektynibu raz na dobę, z zastosowaniem kapsułek przygotowanych w postaci zawiesiny doustnej.

Aby umożliwić zwiększanie dawki o 10 mg, można zastosować kapsułki przygotowane jako zawiesina doustna (podanie doustne lub dojelitowe). Podawaną dawkę dobową należy zaokrąglić do najbliższej wartości, co 10 mg, zgodnie z opisem w punkcie poniżej Sposób podawania oraz w punkcie 6.6.

Czas trwania leczenia

Zaleca się, by leczenie pacjentów produktem leczniczym Rozlytrek było kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli zaplanowana dawka produktu leczniczego Rozlytrek zostanie pominięta, pacjenci mogą przyjąć tę dawkę, chyba że następna dawka przypada w ciągu 12 godzin.

W przypadku całych kapsułek, jeśli bezpośrednio po przyjęciu dawki produktu leczniczego Rozlytrek wystąpią wymioty, pacjenci mogą powtórnie przyjąć dawkę leku.

W przypadku kapsułek podawanych w postaci zawiesiny doustnej przez osoby inne niż fachowy pracownik ochrony zdrowia (np. opiekunowie lub rodzice), a częściowe lub całkowite wymioty lub wyplucie wystąpią natychmiast po przyjęciu podanej dawki, opiekunowie powinni skonsultować się z fachowym pracownikiem ochrony zdrowia w celu uzyskania dalszych wskazówek.

Modyfikacje dawki

Postępowanie z działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Rozlytrek, w przypadku określonych działań niepożądanych (patrz Tabela 3) na podstawie oceny bezpieczeństwa pacjenta i tolerancji leczenia dokonanej przez lekarza.

Dorośli

U dorosłych pacjentów dawkę produktu leczniczego Rozlytrek można zmniejszyć do 2 razy, w zależności od tolerancji (patrz Tabela 2). Leczenie produktem leczniczym Rozlytrek należy na trwałe zakończyć, jeśli pacjent nie jest w stanie tolerować dawki 200 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku powyżej 1 miesiąca dawkę produktu leczniczego Rozlytrek można zmniejszyć maksymalnie 2 razy, w zależności od tolerancji (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Schemat zmniejszania dawki u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Dawka początkowa raz na dobę	Pierwsza redukcja dawki	Druga redukcja dawki	Trwale odstawić produkt leczniczy Rozlytrek u pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować produktu leczniczego Rozlytrek po dwóch redukcjach dawki.
250 mg/m ² pc.	Zmniejszyć dawkę dobową podawaną raz na dobę do dwóch trzecich dawki początkowej*	Zmniejszyć dawkę dobową podawaną raz na dobę do jednej trzeciej dawki początkowej*	
100 mg	50 mg lub 100 mg raz na dobę, zgodnie ze schematem**	50 mg raz na dobę	
200 mg	150 mg raz na dobę	100 mg raz na dobę	
300 mg	200 mg raz na dobę	100 mg raz na dobę	
400 mg	300 mg raz na dobę	200 mg raz na dobę	
600 mg	400 mg raz na dobę	200 mg raz na dobę	
* Aby umożliwić zwiększanie dawki o 10 mg, można zastosować kapsułki przygotowane w postaci zawiesiny doustnej. Należy zapoznać się z punktem Sposób podawania poniżej i z punktem 6.6. ** poniedziałek (100 mg), wtorek (50 mg), środa (100 mg), czwartek (50 mg), piątek (100 mg), sobota (50 mg) i niedziela (100 mg).			

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu leczniczego Rozlytrek dla pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w przypadku określonych działań niepożądanych podano w Tabeli 3 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 3: Zalecane modyfikacje dawkowania produktu leczniczego Rozlytrek w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Działanie niepożądane	Stopień ciężkości*	Modyfikacja dawki
Zastoinowa niewydolność serca	Objawowa przy łagodnej do umiarkowanej aktywności lub wysiłku, włączając sytuacje, gdzie wymagana jest interwencja (Stopień 2 lub 3)	● Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do Stopnia mniejszego bądź równego 1 ● Wznowić leczenie zmniejszoną dawką
	Ciężka z objawami występującymi w spoczynku, przy minimalnej aktywności lub wysiłku lub tam, gdzie interwencja jest wskazana (Stopień 4)	● Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do Stopnia mniejszego bądź równego 1 ● Wznowić leczenie zmniejszoną dawką lub zaprzestać stosowania zgodnie z zaleceniami klinicznymi
Zaburzenia poznawcze	Nietolerowalne, ale umiarkowane zmiany wpływające na czynności codzienne (Nietolerowalne Stopień 2)	● Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1 lub do stanu wyjściowego ● Wznowić leczenie dawką taką samą lub zmniejszoną, w zależności od potrzeb klinicznych
	Ciężkie zmiany ograniczające czynności codzienne (Stopień 3)	● Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1 lub do stanu wyjściowego ● Wznowić leczenie dawką zmniejszoną
	Wymagana pilna interwencja (Stopień 4)	● W przypadku utrzymujących się, ciężkich lub niemożliwych do opanowania zdarzeń należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Rozlytrek zgodnie z zaleceniami klinicznymi
Hiperurykemia	Objawowa lub stopień 4	● Rozpocząć podawanie leków zmniejszających stężenie moczanów ● Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek do momentu poprawy objawów przedmiotowych lub podmiotowych ● Wznowić leczenie taką samą lub zmniejszoną dawką produktu leczniczego Rozlytrek
Wydłużenie odstępu QT	QTc 481 do 500 ms	● Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do stanu wyjściowego ● Wznowić leczenie tą samą dawką

Działanie niepożądane	Stopień ciężkości*	Modyfikacja dawki
	QTc większy niż 500 ms	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu odstępu QTc do stanu wyjściowego - Wznowić leczenie taką samą dawką, jeśli czynniki powodujące wydłużenie QT zostały zidentyfikowane i skorygowane - Wznowić leczenie dawką zmniejszoną jeśli inne czynniki powodujące wydłużenie QT <u>nie</u> zostały zidentyfikowane
	Torsade de pointes; wielopostaciowy częstoskurcz komorowy, objawy podmiotowe i przedmiotowe ciężkiej arytmii	Trwale odstawić produkt leczniczy Rozlytrek
Wzrost aktywności transaminaz	Stopień 3	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1 lub do stanu wyjściowego - Wznowić leczenie taką samą dawką, jeśli działanie ustąpi w ciągu 4 tygodni - Trwale odstawić produkt leczniczy, jeśli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 4 tygodni - Wznowić leczenie dawką zmniejszoną w przypadku nawracających zdarzeń stopnia 3, które ustępują w ciągu 4 tygodni
	Stopień 4	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1 lub do stanu wyjściowego - Wznowić leczenie dawką zmniejszoną, jeśli zdarzenie ustąpi w ciągu 4 tygodni - Trwale odstawić produkt leczniczy, jeśli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 4 tygodni - Trwale odstawić produkt leczniczy w przypadku nawracających zdarzeń stopnia 4
	ALAT lub AspAT ponad 3 x GGN z jednoczesnym stężeniem bilirubiny całkowitej ponad 2 x GGN (przy niewystępowaniu cholestazy lub hemolizy)	Trwale odstawić produkt leczniczy Rozlytrek
Niedokrwistość lub neutropenia	Stopień 3 lub 4	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 2 lub do stanu wyjściowego

Działanie niepożądane	Stopień ciężkości*	Modyfikacja dawki
		Wznović leczenie dawką taką samą lub zmniejszoną, w zależności od potrzeb klinicznych
Inne klinicznie istotne działania niepożądane	Stopień 3 lub 4	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub jego poprawy i powrotu do stanu prawidłowego lub do stopnia 1 bądź stanu wyjściowego - Wznović leczenie taką samą lub zmniejszoną dawką, jeśli zdarzenie ustąpi w ciągu 4 tygodni - Rozważyć trwale odstawienie produktu leczniczego, jeśli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 4 tygodni - Trwale odstawić produkt leczniczy w przypadku nawracających zdarzeń stopnia 4
*Nasilenie zgodne z definicją National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych), wersja 4.0		

Silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 1 miesiąca (patrz punkt 4.4).

W przypadku pacjentów dorosłych, jeśli jednoczesne podanie jest niemożliwe do uniknięcia, stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A z produktem leczniczym Rozlytrek należy ograniczyć do 14 dni, a dawkę produktu leczniczego Rozlytrek należy zmniejszyć w następujący sposób:

- 100 mg raz na dobę w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A (patrz punkt 4.5)
- 200 mg raz na dobę w przypadku stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A.

Po zakończeniu jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A można wznowić stosowanie dawki produktu leczniczego Rozlytrek przyjmowanej przed rozpoczęciem podawania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A. Może być wymagany okres wypłukiwania z organizmu w przypadku inhibitorów CYP3A4 o długim okresie półtrwania (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Rozlytrek u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie monitorować czynność wątroby i działania niepożądane (patrz Tabela 3).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano entrektynibu z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności entrektynibu u dzieci w wieku 1 miesiąca i młodszych. Dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń na temat dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Rozlytrek jest lekiem do stosowania doustnego lub dojelitowego (żołądkowego lub nosowo-żołądkowego).

Produkt leczniczy Rozlytrek można przyjmować z pokarmem lub bez (patrz punkt 5.2), ale nie należy go przyjmować z grejpfrutami, sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami (patrz punkt 4.5).

Kapsułki twarde należy połykać w całości. Nie należy kruszyć ani żuć kapsułek.

Kapsułki podawane jako zawiesina doustna

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowania kapsułek w postaci zawiesiny doustnej, patrz punkt 6.6.

Produkt leczniczy Rozlytrek należy przyjąć bezpośrednio po przygotowaniu go w postaci zawiesiny doustnej. Jeśli zawiesina nie zostanie zużyta w ciągu 2 godzin, należy ją wyrzucić (patrz punkt 6.4).

Po przyjęciu zawiesiny doustnej pacjent powinien popić wodą, aby upewnić się, że produkt leczniczy został w całości połyknięty. W razie konieczności podania dojelitowego (np. przez zgłębnik żołądkowy lub nosowo-żołądkowy), należy podać zawiesinę doustną przez zgłębnik. Po podaniu produktu leczniczego Rozlytrek zgłębnik należy przepłukać wodą lub mlekiem. Podając produkt leczniczy należy podstępować zgodnie z instrukcją wytwórcy zgłębnika dojelitowego, patrz punkt 6.6.

Szczegółowe instrukcje podawania kapsułek przygotowanych w postaci zawiesiny doustnej zawarto w Instrukcji użycia znajdującej się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność w różnych rodzajach nowotworów

Korzyści ze stosowania produktu leczniczego Rozlytrek zostały określone w badaniach jednoramiennych, które oceniały stosunkowo niewielką próbę pacjentów z nowotworami wykazującymi fuzję genu *NTRK*. Korzystne działanie produktu leczniczego Rozlytrek wykazano na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi w ograniczonej liczbie rodzajów nowotworów. Działanie leku może się ilościowo różnić w zależności od rodzaju nowotworu, a także w zależności od współistniejących zmian genomowych (patrz punkt 5.1). Z tego powodu produkt leczniczy Rozlytrek powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy brak zadowalających opcji terapeutycznych (np. dla których nie określono korzyści klinicznych lub gdy wykorzystano te opcje terapeutyczne).

Zaburzenia poznawcze

W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Rozlytrek zgłaszano zaburzenia poznawcze, w tym splątanie, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia pamięci i halucynacje (patrz punkt 4.8). U pacjentów w wieku powyżej 65 lat takie zdarzenia występowały częściej niż u młodszych pacjentów. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych objawów zmian poznawczych.

W zależności od nasilenia zaburzeń poznawczych leczenie produktem leczniczym Rozlytrek należy zmodyfikować zgodnie ze opisem podanym w Tabeli 3 w punkcie 4.2.

Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia zmian poznawczych podczas leczenia produktem leczniczym Rozlytrek. Należy pouczyć pacjentów, by do czasu ustąpienia objawów nie prowadzili pojazdów ani nie używali maszyn, jeśli wystąpią u nich zaburzenia poznawcze (patrz punkt 4.7).

Złamania

Złamania zgłaszano u 29,7% (27/91) pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rozlytrek w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Złamania kości najczęściej występowały u dzieci i młodzieży poniżej 12. roku życia i zlokalizowane były w kończynie dolnej (z tendencją do kości udowej, kości piszczelowej, stopy i kości strzałkowej). Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i dzieci i młodzieży część złamań wystąpiła w wyniku upadku lub innego urazu okolicy objętej złamaniem. U czternastu pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży wystąpiło więcej niż jedno złamanie. Większość przypadków złamań u dzieci i młodzieży uległa wyleczeniu (patrz punkt 4.8). U pięciu pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży przerwano leczenie produktem leczniczym Rozlytrek z powodu złamania. Złamania były przyczyną zakończenia leczenia u sześciu pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży.

Stan pacjentów z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi złamań (np. bólem, nieprawidłowym chodem, zmianami ruchomości, deformacją) powinien zostać szybko poddany ocenie.

Hiperurykemia

U pacjentów leczonych entrektynibem obserwowano przypadki hiperurykemii. Stężenie kwasu moczowego w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek, a następnie badać okresowo w trakcie leczenia. Pacjentów należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykemii. Zależnie od wskazań klinicznych, należy rozpocząć podawanie produktów leczniczych zmniejszających stężenie moczianów i wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Rozlytrek w związku z występowaniem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykemii. Dawkę produktu leczniczego Rozlytrek należy zmodyfikować w zależności od nasilenia tego zaburzenia, jak opisano to w Tabeli 3 w punkcie 4.2.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Rozlytrek zgłaszano występowanie zastoinowej niewydolności serca (ang. congestive heart failure, CHF) u 5,4% pacjentów (patrz punkt 4.8). Działanie to obserwowano u pacjentów z występowaniem choroby serca w wywiadzie lub bez występowania choroby serca w wywiadzie i występowało u 63% tych pacjentów po wdrożeniu odpowiedniego postępowania klinicznego i (lub) zmniejszenia dawki/przerwania leczenia produktem leczniczym Rozlytrek.

U pacjentów z objawami lub znanymi czynnikami ryzyka zastoinowej niewydolności serca przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek należy ocenić frakcję wyrzutową lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF). Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Rozlytrek powinni być starannie monitorowani, a osoby z klinicznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zastoinowej niewydolności serca, w tym z dusznością lub obrzękiem, należy poddać ocenie i leczyć stosownie do sytuacji klinicznej.

W zależności od nasilenia zastoinowej niewydolności serca, leczenie produktem leczniczym Rozlytrek należy zmodyfikować zgodnie ze wskazówkami podanymi w Tabeli 3 w punkcie 4.2.

Wydłużenie odstępu QTc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Rozlytrek w badaniach klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.8).

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Rozlytrek u pacjentów z odstępem QTc dłuższym niż 450 ms w stanie wyjściowym, u pacjentów z zespołem wrodzonego długiego odstępu QTc oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Rozlytrek u pacjentów, u których występują zaburzenia równowagi elektrolitowej lub poważna choroba serca, w tym niedawno przebyty zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dusznica bolesna i bradyarytmie. Jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, potencjalne korzyści płynące z zastosowania produktu leczniczego Rozlytrek u pacjenta z którymkolwiek z tych schorzeń przewyższają potencjalne ryzyko, należy zastosować dodatkowe monitorowanie i rozważyć konsultację ze specjalistą.

Zaleca się wykonanie badania EKG i stężenia elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 1 miesiąca leczenia produktem leczniczym Rozlytrek. Zaleca się również okresowe monitorowanie zapisu EKG i stężenia elektrolitów przez cały okres trwania leczenia produktem leczniczym Rozlytrek zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

W zależności od nasilenia wydłużenia odstępu QTc, leczenie produktem leczniczym Rozlytrek należy zmodyfikować zgodnie z opisem podanym w Tabeli 3 w punkcie 4.2.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Rozlytrek może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy lek jest przyjmowany przez kobiety w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres do 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Rozlytrek.

Partnerzy kobiet w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Rozlytrek i przez okres 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6 i 5.3).

Interakcje lekowe

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Rozlytrek i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A powoduje zwiększenie stężenia entrektynybu w osoczu (patrz punkt 4.5), co może powodować zwiększenie częstości lub ciężkości działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Rozlytrek oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A. U pacjentów dorosłych, jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Rozlytrek (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia produktem leczniczym Rozlytrek należy unikać spożywania grejpfrutów, produktów otrzymywanych z grejpfrutów oraz gorzkich pomarańczy.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Rozlytrek z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A lub P-gp zmniejsza stężenie entrektynybu w osoczu (patrz punkt 4.5), co może prowadzić do obniżenia skuteczności produktu leczniczego Rozlytrek i dlatego należy tego unikać.

Nietolerancja laktozy

Rozlytrek zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde zawiera barwnik żółcień pomarańczową FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ entrektynybu na inne produkty lecznicze

Wpływ entrektynybu na substraty CYP

Entrektynyb jest słabym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne podawanie pacjentom 600 mg entrektynybu raz na dobę oraz doustnie midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A), zwiększyło AUC midazolamu o około 50%, ale zmniejszyło C_{max} midazolamu o 21%. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania entrektynybu i drażliwych substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyzaprydu, cyklosporyny, ergotaminy, fentanylu, pimozydu, chinidyny, takrolimusu, alfentanilu i sirolimusu) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Wpływ entrektynybu na substraty P-gp

Dane *in vitro* sugerują, że entrektynyb może wywierać hamujące działanie na glikoproteiny P (P-gp).

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 600 mg entrektynybu z digoksyną (drażliwym substratem P-gp), zwiększyło C_{max} digoksyny o 28% i AUC o 18%. Klirens nerkowy digoksyny był podobny w grupie otrzymującej samą digoksynę i otrzymującej digoksynę jednocześnie z entrektynybem, wskazując na minimalny wpływ entrektynybu na klirens nerkowy digoksyny.

Wpływu entrektynybu na wchłanianie digoksyny nie uważa się za klinicznie istotny, ale nie wiadomo, czy wpływ entrektynybu może być większy w przypadku bardziej drażliwych doustnych substratów P-gp takich jak etaksyłan dabigatranu.

Wpływ entrektynybu na substraty BCRP

W badaniach *in vitro* obserwowano działanie hamujące na BCRP.

Istotność kliniczna tego hamowania jest nieznana, jednak należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania drażliwych substratów BCRP (np. metotreksatu, mitoksantrolu, topotekanu, lapatynybu) i entrektynybu ze względu na ryzyko zwiększonego wchłaniania.

Wpływ entrektynybu na substraty innych transporterów

Dane z badań *in vitro* wskazywały, że entrektynyb może wywierać słabe działanie hamujące na polipeptyd transportujący aniony organiczne (ang. organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1. Istotność kliniczna takiego hamowania jest nieznana, jednak należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania drażliwych substratów OATP1B1 (np. atorwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny, repaglinidu, bozentanu) jednocześnie z entrektynybem ze względu na ryzyko zwiększonego wchłaniania.

Wpływ entrektynybu na substraty enzymów regulowanych PXR

Badania *in vitro* wskazują, że entrektynyb może indukować enzymy regulowane przez receptor pregnanu X (ang. pregnane X receptor, PXR) (np. rodzinę CYP2C i UGT). Jednoczesne stosowanie entrektynybu z substratami CYP2C8, CYP2C9 lub CYP2C19 (np. repaglinidem, warfaryną, tolbutamidem lub omeprazolem) może zmniejszyć ich ekspozycję.

Doustne produkty antykoncepcyjne

Obecnie nie wiadomo czy entrekty nib może obniżyć skuteczność działających systemowo hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. Dlatego kobiety stosujące działające systemowo hormonalne produkty antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierowe metody mechaniczne (patrz punkt 4.6).

Wpływ innych produktów leczniczych na entrekty nib

Dane z badań *in vitro* wskazują, że CYP3A4 jest głównym enzymem pośredniczącym w metabolizmie entrekty nibu i powstawaniu jego najważniejszego aktywnego metabolitu M5.

Wpływ induktorów CYP3A lub P-gp na entrekty nib

Jednoczesne podawanie wielokrotnych doustnych dawek ryfampicyny będącej silnym induktorem CYP3A z pojedynczą doustną dawką entrekty nibu zmniejszało AUC_{inf} entrekty nibu o 77%, a C_{max} o 56%.

Należy unikać jednoczesnego podawania entrekty nibu z induktorami CYP3A lub P-gp (w tym, m.in., karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, ryfabutiną, ryfampicyną, dziurawcem – [*Hypericum perforatum*], apalutamidem, rytonawirem, deksametazonem).

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania produktu leczniczego Rozlytrek i deksametazonu, lekarz powinien ustalić zalecenia dotyczące dawkowania deksametazonu.

Wpływ inhibitorów CYP3A lub P-gp na entrekty nib

Jednoczesne podanie itrakonazolu, będącego silnym inhibitorem CYP3A4, z pojedynczą doustną dawką entrekty nibu zwiększało AUC_{inf} o 600% i C_{max} o 173%. Na podstawie modelowania farmakokinetycznego opartego na fizjologii (ang. physiologically based pharmacokinetic, *PBPK*) podobnej siły działania należy spodziewać się u dzieci w wieku 2 lat.

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A (w tym między innymi rytonawiru, sakwinawiru, ketokonazolu, itrakonazolu, worykonazolu, pozakonazolu, grejpfrutów lub gorzkich pomarańczy). Jeśli jednoczesne stosowanie silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 jest nieuniknione, należy dostosować dawkę entrekty nibu (patrz punkt 4.2).

Pomimo, że wyraźny wpływ hamujący produktów leczniczych będących inhibitorami P-gp na farmakokinetykę entrekty nibu nie jest spodziewany, zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów P-gp (np. werapamilu, nifedypiny, felodypiny, fluwoksaminy, paroksetyny) z entrekty nibem ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na entrekty nib (patrz punkt 5.2).

Wpływ produktów leczniczych zwiększających pH żołądka na entrekty nib

Jednoczesne podawanie inhibitora pompy protonowej (ang. proton pump inhibitor, PPI) lanzoprazolu z pojedynczą dawką 600 mg entrekty nibu spowodowało zmniejszenie AUC entrekty nibu o 25% i C_{max} o 23%.

Dostosowanie dawki entrekty nibu nie jest wymagane, gdy jest on podawany jednocześnie z PPI lub innymi lekami zwiększającymi pH żołądka (np. antagonistami receptorów H₂ lub lekami zobojętniającymi).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym powinny mieć wykonany test ciążowy pod nadzorem medycznym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Rozlytrek.

Obecnie nie wiadomo czy entrektytib może obniżać skuteczność działających systemowo hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Dlatego kobiety stosujące działające systemowo hormonalne produkty antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierowe metody mechaniczne.

Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Rozlytrek (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania entrektytibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach i mechanizm działania leku wskazują, że entrektytib może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy jest stosowany podczas ciąży (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Produkt leczniczy Rozlytrek nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Należy poinformować kobiety otrzymujące produkt leczniczy Rozlytrek o jego potencjalnym szkodliwym wpływie na płód. Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym, by w przypadku zajścia w ciążę skontaktowały się z lekarzem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy entrektytib lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią. Należy zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Rozlytrek.

Płodność

Nie przeprowadzono badań płodności zwierząt w celu oceny wpływu entrektytibu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Rozlytrek wpływa w stopniu umiarkowanym na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy pouczyć pacjentów, by nie prowadzili pojazdów, ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia objawów, jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Rozlytrek wystąpią u nich zaburzenia poznawcze, omdlenia, nieostre widzenie lub zawroty głowy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: uczucie zmęczenia, zaparcia, biegunka, zawroty głowy, zaburzenia smaku, obrzęk, zwiększenie masy ciała, niedokrwistość, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, nudności, upośledzenie czucia, ból, wymioty, gorączka, ból stawów, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej oraz duszność, zaburzenia poznawcze, kaszel i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były: zakażenie płuc (5,3%), złamania (4,1%), duszność (3,6%), zaburzenia poznawcze (2,9%), płyn w jamie opłucnej (2,5%) oraz gorączka (2,5%). Trwałe odstawienie leku ze względu na ciężkie działanie niepożądane miało miejsce u 6,0% pacjentów.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych (ang. adverse drug reactions, ADR) występujących u 762 pacjentów dorosłych oraz 91 dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rozlytrek w trzech badaniach klinicznych z udziałem dorosłych (ALKA, STARTRK-1 oraz STARTRK-2) oraz jednym badaniem klinicznym w populacji dzieci i młodzieży (STARTRK-NG) oraz jednym badaniem klinicznym z udziałem dorosłych oraz dzieci i młodzieży (TAPISTRY). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 8,6 miesiąca.

Tabela 5 uwzględnia dodatkowych pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z trzech badań klinicznych: STARTRK-NG, STARTRK-2 oraz TAPISTRY. Mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 11,1 miesiąca. Dane dotyczące dzieci i młodzieży podane w opisie wybranych działań niepożądanych odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy Rozlytrek w tej poszerzonej populacji dzieci i młodzieży do oceny bezpieczeństwa (n=91). Profil bezpieczeństwa obserwowany w poszerzonej populacji dzieci i młodzieży był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w zintegrowanej populacji do oceny bezpieczeństwa przedstawionym w Tabeli 4 poniżej.

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Przyjęto następujące kategorie częstości występowania: bardzo często $\geq 1/10$, często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania niepożądane w każdej klasie układów i narządów wymieniono według malejącej częstości.

Tabela 4: Działania niepożądane występujące u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rozlytrek w badaniach klinicznych (n=853)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Kategoria częstości (wszystkie stopnie nasilenia)	Stopień ≥ 3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego	15,7	Bardzo często	2,7
	Zakażenie płuc ¹	14,4	Bardzo często	6,1*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	33,4	Bardzo często	9,7
	Neutropenia ²	15,8	Bardzo często	6,1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała	34,1	Bardzo często	10,6
	Hiperurykemia	16,4	Bardzo często	2,3
	Zmniejszenie łaknienia	13,0	Bardzo często	0,7
	Odwodnienie	6,6	Często	1,1
	Zespół rozpadu guza	0,2	Niezbyt często	0,2*
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ³	36,5	Bardzo często	1,9
	Zaburzenia smaku	35,8	Bardzo często	0,2
	Zaburzenia czucia ⁴	24,9	Bardzo często	0,4
	Zaburzenia poznawcze ⁵	23,3	Bardzo często	3,6
	Neuropatia obwodowa czuciowa ⁶	16,2	Bardzo często	1,1
	Ból głowy	16,1	Bardzo często	0,6
	Ataksja ⁷	15,1	Bardzo często	1,5
	Zaburzenia snu ⁸	12,8	Bardzo często	0,4
	Zaburzenia nastroju ⁹	9,4	Często	0,6
	Omdlenia	5,0	Często	3,5
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie ¹⁰	11,7	Bardzo często	0,2
Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca ¹¹	5,4	Często	2,5*
	Wydłużenie odstępu QTc w badaniu elektrokardiograficznym	3,6	Często	0,9
	Zapalenie mięśnia sercowego	0,2	Niezbyt często	0,1
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja ¹²	15,9	Bardzo często	2,3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	23,8	Bardzo często	4,9*
	Kaszel	21,1	Bardzo często	0,4
	Płyn w jamie opłucnej	6,0	Często	2,2
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie	42,3	Bardzo często	0,4
	Biegunka	37,9	Bardzo często	2,2
	Nudności	30,0	Bardzo często	0,6
	Wymioty	25,1	Bardzo często	1,1
	Ból brzucha	11,6	Bardzo często	0,6
	Zaburzenia połykania	10,7	Bardzo często	0,6
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności AspAT	21,1	Bardzo często	2,9
	Zwiększenie aktywności AlAT	20,2	Bardzo często	3,2
	Wysypka ¹³	13,4	Bardzo często	1,2

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Kategoria częstości (wszystkie stopnie nasilenia)	Stopień ≥ 3 (%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcja nadwrażliwości na światło	1,9	Często	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	21,0	Bardzo często	0,7
	Ból mięśni	19,7	Bardzo często	0,8
	Złamania ¹⁴	11,3	Bardzo często	3,4
	Oslabienie mięśni	10,4	Bardzo często	1,3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	31,5	Bardzo często	1,2
	Zatrzymanie moczu ¹⁵	10,4	Bardzo często	0,6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia ¹⁶	43,5	Bardzo często	5,0
	Obrzęk ¹⁷	34,3	Bardzo często	1,8
	Ból ¹⁸	25,6	Bardzo często	1,5
	Gorączka	23,8	Bardzo często	0,9
* Stopień 3 do 5, w tym działania niepożądane prowadzące do zgonu (w tym 4 przypadki zapalenia płuc, 3 przypadki duszności, 1 przypadek niewydolności serca i 1 przypadek zespołu rozpadu guza). ¹ Zakażenie płuc (zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc, zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych) ² Neutropenia (neutropenia, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych) ³ Zawroty głowy (zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ortostatyczne zawroty głowy) ⁴ Zaburzenia czucia (parestezje, przeczulica, niedoczulica, zaburzenia czucia) ⁵ Zaburzenia poznawcze (zaburzenia poznawcze, stan splątania, upośledzenie pamięci, zaburzenia uwagi, amnezja, zmiany stanu psychicznego, halucynacje, majaczenie, dezorientacja, mgła mózgowa, zespół nadpobudliwości psycho-ruchowej z deficytem uwagi, „omamy wzrokowe”, „omamy słuchowe”, upośledzenie umysłowe, zaburzenia psychiczne) ⁶ Neuropatia obwodowa czuciowa (nerwoból, neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowa) ⁷ Ataksja (ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia chodu) ⁸ Zaburzenia snu (hipersomnia, bezsenność, zaburzenie snu, senność) ⁹ Zaburzenia nastroju (lęk, afekt labilny, zaburzenia afektywne, pobudzenie, obniżenie nastroju, nastrój euforyczny, zmiany nastroju, wahania nastroju, drażliwość, depresja, utrzymujące się zaburzenia depresyjne, spowolnienie psycho-ruchowe) ¹⁰ Nieostre widzenie (podwójne widzenie, nieostre widzenie, zaburzenie widzenia) ¹¹ Zastoinowa niewydolność serca (ostra niewydolność prawej komory, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, przewlekła niewydolność prawej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, obrzęk płuc) ¹² Hipotensja (hipotensja, hipotensja ortostatyczna) ¹³ Wysypka (wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa) ¹⁴ Złamanie (złamanie panewki stawu biodrowego, złamanie kostki, złamanie awulsyjne, zapalenie kaletki maziowej, uraz chrząstki, złamanie obojczyka, złamanie kompresyjne, złamanie szyjki kości udowej, złamanie kości udowej, złamanie kości strzałkowej, złamanie kości stopy, złamanie, złamanie kości krzyżowej, złamanie w obrębie dłoni, złamanie w obrębie stawu biodrowego, złamanie kości ramiennej, złamanie kości biodrowej, złamanie zuchwy, uraz stawu, złamanie kończyny, złamanie kończyny dolnej, złamanie kręgu lędźwiowego, złamanie osteoporotyczne, złamanie patologiczne, złamanie miednicy, złamanie żebra, kompresyjne złamanie kręgosłupa, złamanie kręgosłupa, kręgozmyk, złamanie mostka, złamanie przewłokle, pęknięcie błony maziowej, złamanie kręgu piersiowego, złamanie kości piszczelowej, złamanie kości łokciowej, złamanie kości nadgarstka) ¹⁵ Zatrzymanie moczu (zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, zaburzenia oddawania moczu, nagłe parcie na mocz) ¹⁶ Uczucie zmęczenia (uczucie zmęczenia, osłabienie) ¹⁷ Obrzęk (obrzęk twarzy, zatrzymanie płynów, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa) ¹⁸ Ból (ból pleców, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kończyny)				

Tabela 5: Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rozlytrek w badaniach klinicznych (n=91)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Niemowlęta i małe dzieci ¹ (n=21)	Dzieci ² (n=55)	Młodzież ³ (n=15)	Wszyscy pacjenci z populacji dzieci i młodzieży (n=91)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie płuc (28,6%), Zakażenie dróg moczowych (23,8%)	Zakażenie dróg moczowych (23,6%), Zakażenie płuc (16,4%)		Zakażenie dróg moczowych (19,8%), Zakażenie płuc (17,6%)
	Często			Zakażenie płuc (6,7%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość (61,9%), Neutropenia (47,6%)	Niedokrwistość (34,5%), Neutropenia (27,3%)	Niedokrwistość (33,3%), Neutropenia (33,3%)	Niedokrwistość (40,7%), Neutropenia (33,0%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała (23,8%), Zmniejszenie łaknienia (14,3%)	Zwiększenie masy ciała (38,5%), Zmniejszenie łaknienia (29,1%), Odwodnienie (12,7%)	Zwiększenie masy ciała (53,3%), Zmniejszenie łaknienia (13,3%), Hiperurykemia (13,3%)	Zwiększenie masy ciała (38,5%), Zmniejszenie łaknienia (23,1%),
	Często	Odwodnienie (4,8%), Hiperurykemia (4,8%)	Hiperurykemia (3,6%)		Odwodnienie (8,8%), Hiperurykemia (5,5%)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często		Ból głowy (32,7%), Zaburzenia nastroju (16,4%), Zaburzenia snu (16,4%), Zawroty głowy (14,5%) Ataksja (10,9%)	Zaburzenia smaku (20%), Zaburzenia nastroju (13,3%), Zaburzenia poznawcze (13,3%), Zaburzenia czucia (13,3%)	Ból głowy (20,9%), Zaburzenia nastroju (14,3%), Zaburzenia snu (13,2%)
	Często	Zaburzenia nastroju (9,5%), Zaburzenia snu (9,5%), Zaburzenia poznawcze (9,5%), Ataksja (4,8%), Neuropatia obwodowa czuciowa (4,8%), Omdlenia (4,8%)	Zaburzenia poznawcze (9,1%), Zaburzenia smaku (9,1%), Zaburzenia czucia (5,5%), Omdlenia (5,5%), Neuropatia obwodowa czuciowa (5,5%)	Ból głowy (6,7%), Zaburzenia snu (6,7%), Neuropatia obwodowa czuciowa (6,7%), Omdlenia (6,7%)	Zaburzenia poznawcze (9,9%), Zawroty głowy (8,8%), Zaburzenia smaku (8,8%), Ataksja (7,7%), Zaburzenia czucia (5,5%), Neuropatia obwodowa czuciowa (5,5%), Omdlenia (5,5%)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Niemowlęta i małe dzieci ¹ (n=21)	Dzieci ² (n=55)	Młodzież ³ (n=15)	Wszyscy pacjenci z populacji dzieci i młodzieży (n=91)
Zaburzenia oka	Często		Nieostre widzenie (7,3%)	Nieostre widzenie (6,7%)	Nieostre widzenie (5,5%)
Zaburzenia serca	Często	Zastoinowa niewydolność serca (9,5%), Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (9,5%)	Zastoinowa niewydolność serca (5,5%), Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (5,5%)		Zastoinowa niewydolność serca (5,5%), Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (5,5%)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Hipotensja (9,5%)	Hipotensja (7,3%)	Hipotensja (6,7%)	Hipotensja (7,7%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel (42,9%)	Kaszel (40%)	Kaszel (20%), Duszność (13,3%)	Kaszel (37,4%)
	Często	Duszność (4,8%)	Duszność (9,1%), Płyn w jamie opłucnej (5,5%)	Płyn w jamie opłucnej (6,7%)	Duszność (8,8%), Płyn w jamie opłucnej (4,4%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty (47,6%), Biegunka (42,9%), Zaparcie (42,9%)	Wymioty (43,6%), Biegunka (43,6%), Zaparcie (36,4%), Nudności (34,5%), Ból brzucha (25,5%)	Nudności (40%), Zaparcie (33,3%), Wymioty (20%), Biegunka (20%), Ból brzucha (13,3%),	Wymioty (40,7%), Biegunka (39,6%), Zaparcie (37,4%), Nudności (28,6%), Ból brzucha (19,8%)
	Często	Ból brzucha (9,5%), Nudności (4,8%)			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AlAT (47,6%), Zwiększenie aktywności AspAT (42,9%)	Zwiększenie aktywności AspAT (29,1%), Zwiększenie aktywności AlAT (25,5%)	Zwiększenie aktywności AspAT (53,3%), Zwiększenie aktywności AlAT (46,7%)	Zwiększenie aktywności AspAT (36,3%), Zwiększenie aktywności AlAT (34,1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (38,1%)	Wysypka (21,8%)		Wysypka (22%)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Niemowlęta i małe dzieci ¹ (n=21)	Dzieci ² (n=55)	Młodzież ³ (n=15)	Wszyscy pacjenci z populacji dzieci i młodzieży (n=91)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często		Złamania (40%), Ból stawów (16,4%)	Złamania (20%), Osłabienie mięśni (13,3%), Ból mięśni (13,3%)	Złamania (29,7%), Bóle stawów (11%)
	Często	Złamania (9,5%)	Osłabienie mięśni (7,3%), Ból mięśni (7,3%)	Ból stawów (6,7%)	Osłabienie mięśni (6,6%), Ból mięśni (6,6%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (19%)	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (34,5%), Zatrzymanie moczu (18,2%)	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (46,7%)	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (33%), Zatrzymanie moczu (14,3%)
	Często	Zatrzymanie moczu (9,5%)		Zatrzymanie moczu (6,7%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka (61,9%)	Gorączka (50,9%), Uczucie zmęczenia (40%), Ból (30,9%), Obrzęk (14,5%)	Ból (33,3%), Gorączka (33,3%), Uczucie zmęczenia (20%)	Uczucie zmęczenia (28,6%), Ból (26,4%), Gorączka (50,5%), Obrzęk (11%)
	Często	Ból (9,5%), Obrzęk (9,5%), Uczucie zmęczenia (4,8%)			
% dotyczą wszystkich stopni ¹Niemowlęta/małe dzieci (od ≥ 28 dni do < 24 miesięcy): Zgłoszonymi działaniami stopnia ≥3 były: neutropenia, zwiększenie masy ciała, zakażenie płuc, niedokrwistość, zwiększenie aktywności AspAT, ból brzucha i zakażenie dróg moczowych ²Dzieci (w wieku ≥ 24 miesięcy do < 12 lat): Zgłoszonymi działaniami stopnia ≥3 były: neutropenia, zwiększenie masy ciała, złamania, zakażenie płuc, niedokrwistość, zwiększenie aktywności AlAT, omdlenie, zwiększenie aktywności AspAT, ataksja, duszność, ból brzucha, zastoinowa niewydolność serca, uczucie zmęczenia, ból głowy, ból, gorączka, zakażenie dróg moczowych, ból stawów, zaburzenia poznawcze, zaparcie, kaszel, zmniejszone łaknienie, odwodnienie, hipotensja, osłabienie mięśni, obrzęk i wymioty ³Młodzież (w wieku ≥ 12 do <18 lat): Zgłoszonymi działaniami stopnia ≥3 były neutropenia, zwiększenie masy ciała, złamania, zakażenie płuc i ból głowy					

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia poznawcze

W badaniach klinicznych zgłaszano różnorodne objawy poznawcze (patrz punkt 4.4). Obejmowały one zdarzenia zgłaszane jako zaburzenia poznawcze (6,4%), stan splątania (6,2%), upośledzenie pamięci (4,9%), zaburzenia uwagi (4,1%), amnezję (2,3%), zmiany stanu psychicznego (0,9%), halucynacje (0,8%), majaczenie (0,8%), dezorientację (0,5%), mgłę mózgową (0,4%), zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (0,2%), omamy wzrokowe (0,2%), omamy słuchowe (0,1%), upośledzenie umysłowe (0,1%) i zaburzenia psychiczne (0,1%). Zaburzenia poznawcze w 3. stopniu nasilenia zgłoszono u 3,6% pacjentów. U dorosłych pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przed rozpoczęciem leczenia w badaniu częstość występowania tych działań niepożądanych była większa (30%) w porównaniu z pacjentami dorosłymi bez zajęcia OUN (22,6%). Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń poznawczych wynosiła 0,95

miesiąca. Wśród dzieci i młodzieży u 2,2% (2/91) pacjentów wystąpiły zaburzenia uwagi o nasileniu stopnia 1., a u 2,2% (2/91) pacjentów wystąpiły zaburzenia uwagi o nasileniu stopnia 2.

Złamania

Złamania wystąpiły u 9,1% (69/762) dorosłych pacjentów i 29,7% (27/91) dzieci i młodzieży. Ogółem, ocena w kierunku zajęcia przez nowotwór miejsca złamania była niewystarczająca, jednak u niektórych pacjentów zgłoszono nieprawidłowości w badaniach radiologicznych mogące wskazywać na zajęcie przez nowotwór tego obszaru. Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i w populacji dzieci i młodzieży większość złamań stanowiły złamania biodra lub inne złamania kończyn dolnych (np. trzonu kości udowej lub piszczelowej), a niektóre złamania powstały w wyniku upadku lub innego urazu.

Mediana czasu do wystąpienia złamania wyniosła 8,11 miesiąca (zakres: 0,26 miesiąca do 45,34 miesiąca) u pacjentów dorosłych. Leczenie produktem leczniczym Rozlytrek zostało czasowo przerwane u 26,1% pacjentów dorosłych, którzy doświadczyli złamania. U osiemnastu dorosłych pacjentów czasowo przerwano leczenie produktem leczniczym Rozlytrek, a u dwóch dorosłych pacjentów leczenie zostało trwale przerwane z powodu złamań. U dwóch dorosłych pacjentów zmniejszono dawkę produktu leczniczego Rozlytrek z powodu złamań.

Łącznie 52 zdarzenia związane ze złamaniami zostało odnotowanych u 27 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, przy czym u 14 pacjentów wystąpił więcej niż jeden przypadek złamania. U dzieci i młodzieży złamania występowały głównie u pacjentów w wieku poniżej 12 lat. Złamania zrosły się u 85,2% (23/27) pacjentów z populacji dzieci i młodzieży. Mediana czasu do złamania wyniosła 4,3 miesiąca (zakres od 2,0 miesięcy do 28,65 miesiąca) w tej grupie chorych. U dwunastu pacjentów wystąpiły złamanie o nasileniu stopnia 2., a u 10 pacjentów wystąpiły złamanie o nasileniu stopnia 3. Siedem spośród złamań o nasileniu stopnia 3. było złamaniami ciężkimi. Leczenie produktem leczniczym Rozlytrek zostało przerwane u 18,5% (5/27) pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, u których wystąpiły złamanie. Sześciu pacjentów z populacji dzieci i młodzieży zakończyło leczenie produktem leczniczym Rozlytrek z powodu złamań. U jednego pacjenta z populacji dzieci i młodzieży zmniejszono dawkę produktu leczniczego Rozlytrek z powodu złamań.

Ataksja

Ataksję (w tym ataksję, zaburzenia równowagi oraz zaburzenia chodu) zgłaszano u 15,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia ataksji wyniosła 0,5 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 65,48 miesiąca), natomiast mediana czasu trwania: 0,7 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 11,99 miesiąca). U większości pacjentów (55,8%) ataksja ustępowała. Działania niepożądane związane z ataksją występowały częściej u pacjentów w podeszłym wieku (24,2%) niż u osób w wieku poniżej 65 lat (11,8%).

Omdlenia

Omdlenie zgłaszano u 5,0% pacjentów. U niektórych pacjentów omdlenie zgłaszano łącznie z jednocześnie występującą hipotensją, odwodnieniem lub wydłużeniem odstępu QTc, a u innych pacjentów nie zgłoszono innych jednoczesnych działań niepożądanych.

Wydłużenie odstępu QTc

Wśród 853 pacjentów, którzy otrzymali entrekty nib w badaniach klinicznych, u 47 (7,2%) z co najmniej jednym badaniem EKG po punkcie początkowym badania klinicznego wystąpiło wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms po rozpoczęciu podawania entrekty nibu, a u 27 (4,1%) pacjentów odstęp QTcF wyniósł >500 ms (patrz punkt 4.4).

Neuropatia obwodowa czuciowa

Przypadki neuropatii obwodowej czuciowej zgłaszano u 16,2% pacjentów. Mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 0,71 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 81,97 miesiąca), a mediana czasu jej trwania wyniosła 0,9 miesiąca (zakres: 0,07 miesiąca do 41 miesiąca). U 48,6% pacjentów neuropatia obwodowa ustąpiła.

Zaburzenia oka

W badaniach klinicznych zgłaszano zaburzenia oka, w tym nieostre widzenie (9%), zaburzenia widzenia (1,9%) i podwójne widzenie (1,8%). Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń oka wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 49,61 miesiąca). Mediana czasu trwania zaburzeń oka wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 14,98 miesiąca). U 54% pacjentów działania niepożądane związane z zaburzeniami oka ustąpiły.

Dzieci i młodzież

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Rozlytrek u dzieci i młodzieży jest na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rozlytrek u dzieci i młodzieży ustalono w oparciu o dane od 91 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży uczestniczących w 3 badaniach klinicznych (STARTRK-NG, STARTRK-2 i TAPISTRY). Spośród nich 21 pacjentów było w wieku od 28 dni do < 2 lat, 55 pacjentów było w wieku ≥ 2 do < 12 lat, a 15 pacjentów było w wieku ≥ 12 do < 18 lat.

Działaniami niepożądanymi i odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych stopnia nasilenia 3. lub 4. o częstości wyższej (częstość wyższa o co najmniej 5%) wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi były: neutropenia (19,8% w porównaniu z 4,5%), zwiększenie masy ciała (18,7% w porównaniu z 9,6%), złamania kości (11% w porównaniu z 2,5%) i zakażenie płuc (11% w porównaniu z 5,5%). Nie obserwowano zdarzeń w 5. stopniu nasilenia u 91 pacjentów z rozszerzonej populacji dzieci i młodzieży do oceny bezpieczeństwa. Zdarzeniami stopnia 3. i 4., które występowały z częstością $\geq 5\%$ były: neutropenia (19,8%), zwiększenie masy ciała (18,7%), złamania (11%), zakażenie płuc (11%) i anemia (8,8%).

Profil bezpieczeństwa w każdej grupie wiekowej (niemowlęta i małe dzieci, dzieci i młodzież) jest podobny do ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rozlytrek u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

W grupie 853 pacjentów, którzy otrzymali entrektynib w badaniach klinicznych, 227 (26,6%) pacjentów było w wieku 65 lat lub starszym, a 53 (6,2%) było w wieku 75 lat lub starszym. Ogólny profil bezpieczeństwa entrektynibu u pacjentów w podeszłym wieku jest podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego u chorych w wieku poniżej 65 lat. Działania niepożądane, które występowały częściej (z częstością większą o co najmniej 5%) u pacjentów w wieku podeszłym niż u chorych w wieku poniżej 65 lat, to: zawroty głowy (44,9% w porównaniu z 33,4%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (35,7% w porównaniu z 30%), hipotensja (19,8% w porównaniu z 14,5%) oraz ataksja (24,2% w porównaniu z 11,8%).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Pacjenci, u których wystąpi przedawkowanie, wymagają ścisłego nadzoru i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Nie istnieje znane antidotum na entrektynib.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EX14

Mechanizm działania

Entrektynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora tropomiozynowego TRKA, TRKB i TRKC (kodowanych przez geny kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego [*NTRK*] odpowiednio *NTRK1*, *NTRK2* i *NTRK3*), protoonkogenowej białkowej kinazy tyrozynowej ROS (*ROS1*) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK) z IC₅₀ o wartości 0,1 do 2 nM. Główny aktywny metabolit entrektynibu – M5, wykazywał w warunkach *in vitro* podobną siłę działania i aktywność w stosunku do TRK, ROS1 i ALK.

Białka fuzyjne, w tym domeny kinaz TRK, ROS1 lub ALK wywierają rakotwórczy potencjał poprzez nadmierną aktywację kaskady sygnałów prowadzącej do nieograniczonej proliferacji komórek. Entrektynib w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazał działanie hamujące na linie komórek nowotworowych pochodzących z licznych typów guzów, w tym guzów podskórnych i wewnątrzczaszkowych, zawierających geny fuzyjne *NTRK*, *ROS1* i *ALK*.

Wcześniejsze leczenie innymi lekami hamującymi te same kinazy może powodować powstawanie oporności na entrektynib. Mutacje oporności w domenie kinazy TRK zidentyfikowane po odstawieniu entrektynibu obejmują *NTRK1* (G595R, G667C) i *NTRK3* (G623R, G623E i G623K). Mutacje oporności w domenie kinazy ROS1 zidentyfikowane po przerwaniu stosowania entrektynibu obejmują G2032R, F2004C i F2004I.

Nie są znane przyczyny molekularne pierwotnej oporności na entrektynib. W związku z tym nie wiadomo, czy współwystępowanie czynnika onkogennego i fuzji genu *NTRK* wpływa na skuteczność hamowania TRK.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Guzy lite z obecnością fuzji genu *NTRK*

Skuteczność u dorosłych pacjentów

Skuteczność produktu leczniczego Rozlytrek była oceniana na podstawie zbiorczych danych dla podgrup dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami litym z fuzją genu *NTRK*, włączonych do jednego z trzech wieloośrodkowych, otwartych, jednoramiennych badań klinicznych (ALKA, STARTRK-1 lub STARTRK-2) lub wieloośrodkowego, otwartego, wielokohortowego badania klinicznego TAPISTRY. Do grupy zbiorczej zostali włączeni pacjenci z guzem litym z potwierdzoną obecnością fuzji genu *NTRK*; z chorobą mierzalną przy użyciu kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) wersja 1.1; którzy zostali poddani obserwacji kontrolnej trwającej co najmniej 12 miesięcy od momentu pierwszej oceny nowotworu dokonanej po rozpoczęciu leczenia i którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TRK (wyłączano pacjentów ze współwystępującymi mutacjami kierującymi, jeśli były znane). Pacjenci z pierwotnymi guzami OUN byli oceniani osobno z wykorzystaniem kryteriów oceny odpowiedzi w neuroonkologii (ang. Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO). Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Rozlytrek doustnie w dawce 600 mg na dobę do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub do progresji choroby. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. Objective response rate, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. Duration of response, DOR) oceniany przez Zślepiiony Niezależny Centralny Komitet Oceniający (ang. Blinded Independent Central Review, BICR), zgodnie z RECIST wersja 1.1.

Skuteczność oceniano u 242 pacjentów z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* włączonych do tych badań. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: 47,5% mężczyzn, mediana wieku 58 lat (zakres 19 lat do 92 lat), 37,2% oraz 9,9% pacjentów było odpowiednio w wieku 65 lub więcej lat i 75 lub więcej lat, 49,4% pacjentów rasy białej kaukaskiej, 36,5% pacjentów rasy azjatyckiej, 3,3% pacjentów pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego i 61,9% nigdy niepalących tytoniu. Wyjściowy stan sprawności według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wyniósł 0 (42,1%), 1 (50%) lub 2 (7,9%). U większości pacjentów (95,5%) występowały przerzuty [najczęstszą lokalizacją przerzutów było płuco (62,8%), węzły chłonne (49,2%), wątroba (33,1%), kości (31%) i mózg (16,5%)], u 4,5% pacjentów choroba była miejscowo zaawansowana. Odpowiednio 76,9% i 52,5% pacjentów było wcześniej poddanych leczeniu operacyjnemu i radioterapii z powodu występującej u nich choroby nowotworowej. 71,5% pacjentów otrzymało wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapię (61,6%), a 37,2% pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia systemowego w chorobie przerzutowej. Najczęściej występującymi nowotworami były rak płuca (24,8%), mięsak (19%), nowotwory ślinianek (15,7%), rak tarczycy (13,6%), rak jelita grubego (7%) oraz rak piersi (7%). Całkowita mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 35,1 miesiąca.

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK* zostały podsumowane w Tabeli 6.

Tabela 6: Ogólna skuteczność według BICR u dorosłych pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK*

Punkt końcowy oceny skuteczności	Rozlytrek n=242
Pierwszorzędowe punkty końcowe (w ocenie BICR; RECIST 1.1)	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	
Liczba odpowiedzi	152/242
ORR% (95% CI*)	62,8% (56,4; 68,9)
Odpowiedź całkowita, n (%)	41 (16,9%)
Odpowiedź częściowa, n (%)	111 (45,9%)
Czas trwania odpowiedzi**	
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	86/152 (56,6%)
Mediana, miesiące (95% CI)	22 (16,6; 30,4)
Odpowiedź trwająca 6 miesięcy % (95% CI)	85% (80; 91)
Odpowiedź trwająca 9 miesięcy % (95% CI)	78% (71; 84)
Odpowiedź trwająca 12 miesięcy % (95% CI)	69% (62; 77)
*Przedziały ufności (CI) obliczono metodą Cloppera-Pearsona.	
**Mediana i odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły zdarzenia na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera	

Odsetki obiektywnych odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi z uwzględnieniem rodzaju guza u pacjentów dorosłych z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* przedstawiono poniżej w Tabeli 7.

Tabela 7: Skuteczność u dorosłych pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK* według rodzaju guza

Typ guza	Liczba pacjentów (n =242)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Zakres (miesiące)
Mięsak	46	29 (63)	(47,6; 76,8)	2,8; 68,6*
Niedrobnokomórkowy rak płuca	60	38 (63,3)	(49,9; 75,4)	3,1; 71,6*
Rak ślinianek (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8; 94)	2,8; 73,5*
Rak piersi (wydzielniczy)	12	10 (83,3)	(51,6; 97,9)	5,5; 69,9*
Rak piersi (niewydzielniczy)	2	NE, PR	N.d.	4,2
Rak piersi (nieokreślony)	2	NE, NE	N.d.	N.d.
Rak piersi (przewodowy)	1	PD	N.d.	N.d.
Rak tarczycy	33	20 (60,6)	(42,1; 77,1)	5,6; 60,7
Rak jelita grubego	17	6 (35,3)	(14,2; 61,7)	5,6*; 24*
Rak neuroendokrynnny	8	5 (62,5)	(24,5; 91,5)	7,4; 31,1
Rak głowy i szyi	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 56,5*
Rak trzustki	6	4 (66,7)	(22,3; 95,7)	5,6*; 12,9
Rak o nieznanym ognisku pierwotnym	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Rak jajnika	1	Bez CR/PD	N.d.	N.d.
Rak błony śluzowej macicy	1	PR	N.d.	38,2
Rak dróg żółciowych	1	PR	N.d.	9,3
Nowotwór układu pokarmowego (inny)	1	CR	N.d.	30,4
Nowotwór układu pokarmowego (nie CRC)	1	PD	N.d.	N.d.
Neuroblastoma	1	NE	N.d.	N.d.
Rak gruczołu krokowego	1	PD	N.d.	N.d.
Rak prącia	1	PD	N.d.	N.d.
Rak nadnerczy	1	PD	N.d.	N.d.

* Obserwacje ucięte
ORR: wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; DOR: czas trwania odpowiedzi; MASC: nowotwór złośliwy gruczołów ślinowych, biologicznie i morfologicznie odpowiadający wydzielniczemu rakowi piersi (ang. Mammary analogue secretory carcinoma); N.d.: nie dotyczy z powodu małej liczby lub braku odpowiedzi; CRC: rak jelita grubego; CR: odpowiedź całkowita (ang. Complete response); PR: odpowiedź częściowa (ang. Partial response); PD: progresja choroby (ang. Progressive disease); NE: niemożliwe do oszacowania (ang. Not estimable).

Ponieważ nowotwory z obecnością fuzji genu *NTRK* są rzadkie, badano pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, przy czym liczba chorych na niektóre rodzaje nowotworów była ograniczona, co powodowało, że oszacowania ORR dotyczące rodzajów nowotworów były niepewne. ORR w całej populacji może nie odzwierciedlać oczekiwanej odpowiedzi w konkretnym rodzaju nowotworu.

ORR u 122 pacjentów z szeroką charakterystyką molekularną przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek wynosiła 59,8% (95% CI: 50,6; 68,6); spośród nich, ORR u 97 pacjentów, u których występowały inne zmiany genomowe oprócz fuzji genu *NTRK*, wyniosła 55,7% (95% CI: 45,2; 65,8), a ORR u 25 pacjentów bez innych zmian genomowych wyniosła 76% (95% CI: 54,9; 90,6).

Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych

W wyniku oceny BICR wskazano podgrupę 36 dorosłych pacjentów, u których występowały przerzuty do OUN przed przystąpieniem do badania, w tym u 20 pacjentów występowały mierzalne zmiany w OUN. Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych (ang. Intracranial, IC) oceniona przez BICR według kryteriów RECIST wersja 1.1 stwierdzono u 14 z 20 pacjentów (7 CR i 7 PR) dla ORR 70% (95% CI: 45,7; 88,1) i mediany DOR 19,7 miesiące (95% CI: 7,4; 26,6). Pięciu z tych 20

pacjentów otrzymało radioterapię wewnątrzczaszkową do mózgu w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek.

Pierwotne guzy OUN

W trzech badaniach klinicznych 16 dorosłych pacjentów z pierwotnymi guzami w OUN było leczonych produktem leczniczym Rozlytrek z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. U dwóch z 16 dorosłych pacjentów wystąpiła obiektywna odpowiedź oceniana według BICR na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w neuroonkologii (Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO).

Skuteczność u dzieci i młodzieży

Skuteczność produktu leczniczego Rozlytrek oceniono u 44 dzieci i młodzieży z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK* włączonych do badania STARTRK-NG lub TAPISTRY.

Aby być włączonym do tej analizy u pacjentów musiał występować guz lity z potwierdzoną obecnością fuzji genu *NTRK*; co najmniej 6-miesięczny okres obserwacji, brak wcześniejszego leczenia inhibitorem TRK, przyjęcie co najmniej jednej dawki entrektynybii oraz obecność choroby mierzalnej lub możliwej do oceny w punkcie początkowym badania. Pacjenci otrzymywali dawki produktu leczniczego Rozlytrek z przedziału od 20 mg do 600 mg raz na dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności był potwierdzony ORR oceniany przez BICR według kryteriów RECIST wersja 1.1 w odniesieniu do guzów o lokalizacji pozaczaszkowej oraz według kryteriów RANO w odniesieniu do pierwotnych guzów w OUN. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały czas trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w ocenie BICR oraz czas do wystąpienia pierwszej obiektywnej potwierdzonej odpowiedzi (CR lub PR).

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: 45,5% pacjentów płci męskiej, mediana wieku 4 lata (zakres: od 2 miesięcy do 15 lat), 52,3% osób rasy białej, 34,1% osób rasy żółtej i 9,1% osób pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego, przy czym mediana BSA wyniosła 0,73 m² (zakres: 0,2-1,9 m²). W punkcie początkowym u 23,8% pacjentów występowała choroba z przerzutami, u 76,2% pacjentów – choroba miejscowo zaawansowana, a 43,2% pacjentów nie stosowało wcześniej żadnego leczenia układowego z powodu występującej u nich choroby nowotworowej. Większość pacjentów otrzymała wcześniej leczenie choroby nowotworowej w postaci leczenia chirurgicznego (n=24), radioterapii (n=8) i (lub) terapii układowej (n=25). Miejsca występowania choroby uogólnionej obejmowały: inne lokalizacje (4 pacjentów), mózg (3 pacjentów) i płuco (3 pacjentów). U 45,5% pacjentów występowały pierwotne guzy w OUN. Mediana całkowitego czasu trwania obserwacji wyniosła 24,2 miesiąca.

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u pacjentów z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* podsumowano w Tabeli 8.

Tabela 8: Ogólna skuteczność według BICR u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z guzami litymi z fuzją genu *NTRK*

Punkt końcowy oceny skuteczności	Rozlytrek n = 44
Pierwszorzędowe punkty końcowe**	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi Liczba odpowiedzi ORR% (95% CI***) Odpowiedź całkowita, n (%) Odpowiedź częściowa, n (%)	32/44 72,7% (57,21; 85,04) 20 (45,5%) 12 (27,3%)
Drugorzędowe punkty końcowe**	
DOR * Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami Mediana, miesiące (95% CI) Odpowiedź trwająca 6 miesięcy % (95% CI) Odpowiedź trwająca 9 miesięcy % (95% CI) Odpowiedź trwająca 12 miesięcy % (95% CI)	6/32 (18,8%) NE (25,4; NE) 97% (90; 100) 97% (90; 100) 84% (70; 99)
NE = niemożliwe do oszacowania. *Mediana i odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły zdarzenia obliczone na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera **Obejmuje pacjentów z chorobą mierzalną lub możliwą do oceny. Analiza BICR według kryteriów RECIST wersja 1.1 w przypadku guzów litych (24 pacjentów) i według kryteriów RANO w przypadku pierwotnych guzów w OUN (20 pacjentów) *** Przedziały ufności (CI) obliczone metodą Cloppera-Pearsona.	

Odsetek obiektywnych odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi w zależności od rodzaju guza u dzieci i młodzieży z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9: Skuteczność z uwzględnieniem rodzaju guza u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z guzami litymi z fuzją genu *NTRK*

Rodzaj guza	Pacjenci (n=44)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Zakres (miesiące)
Pierwotny guz w OUN	20	10 (50)	(27,2; 72,8)	5,5; 42,3*
Włókniakomięsak typu niemowlęcego	11	10 (90,9)	(58,7; 99,8)	5,7*; 24*
Wrzecionowaty	8	8 (100)	(63,1; 100)	5,4*; 23*
Mięsak (inny)	2	PR; Nie CR/Nie PD	N.d.	3,7*
Czerniak	1	CR	N.d.	42,4*
Rak nerki	1	PR	N.d.	9,2*
Rak tarczycy	1	CR	N.d.	11,1*
* Obserwacje ucięte ORR: odsetek obiektywnych odpowiedzi; DOR: czas trwania odpowiedzi; N.d.: nie dotyczy z powodu małej liczby lub braku odpowiedzi; CR: odpowiedź całkowita; PR: odpowiedź częściowa; PD: progresja choroby				

Z uwagi na rzadkie występowanie nowotworów złośliwych z fuzją genu *NTRK*, w badaniu uwzględniono pacjentów z licznymi rodzajami guzów, przy czym liczba pacjentów z niektórymi rodzajami guzów była ograniczona, powodując niepewność w odniesieniu do estymatora ORR w zależności od rodzaju guza. ORR w całkowitej populacji pacjentów może nie odzwierciedlać spodziewanej odpowiedzi u pacjentów z konkretnym rodzajem guza.

ROS1-dodatni NDRP

Skuteczność produktu leczniczego Rozlytrek oceniono na podstawie zbiorczych danych podgrupy pacjentów z ROS1-dodatnim przerzutowym NDRP, którzy otrzymywali produkt leczniczy Rozlytrek w dawce 600 mg doustnie raz na dobę i zostali włączeni do jednego z trzech wieloośrodkowych, jednoramiennych, otwartych badań klinicznych (ALKA, STARTRK-1 i STARTRK-2). Aby być włączonym do tej zbiorczej podgrupy, pacjenci musieli mieć histologicznie potwierdzony, przerzutowy lub nawrotowy, ROS1-dodatni NDRP, wynik oceny w skali ECOG ≤ 2 , chorobę mierzalną w skali RECIST wersja 1.1, ≥ 6 miesięcy obserwacji kontrolnej i nie otrzymywać wcześniej leczenia inhibitorem ROS1. Wszyscy pacjenci zostali poddani ocenie pod kątem obecności zmian w OUN przed rozpoczęciem badania.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były ORR i DOR, oceniane przez BICR zgodnie z RECIST wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały PFS, OS, a u pacjentów z przerzutami do OUN przed rozpoczęciem leczenia w badaniu – IC-ORR i IC-DOR (również oceniane przez BICR na podstawie RECIST wersja 1.1).

Skuteczność oceniono u 161 pacjentów z ROS1-dodatnim NDRP. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: 35,4% mężczyzn, mediana wieku 54 lata (zakres: 20 lat do 86 lat), 24,2% oraz 4,3% było w wieku odpowiednio 65 lat i starszym oraz 75 lat i starszym, 44,1% pacjentów rasy białej kaukaskiej, 45,3% pacjentów rasy azjatyckiej, 4,3% pacjentów rasy czarnej, 2,6% pacjentów pochodzenia hiszpańskiego lub Latynosów i 62,7% pacjentów nigdy niepalących. Wyjściowy stan sprawności według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wyniósł 0 (41%), 1 (49,1%) lub 2 (9,9%). U większości pacjentów (98,1%) występowały przerzuty [najczęściej zlokalizowane w węzłach chłonnych (69,6%), płucach (50,3%) oraz mózgu (32,9%)], u 1,9% pacjentów występowała choroba miejscowo zaawansowana, a 37,3% pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia systemowego z powodu choroby w stadium przerzutowym. Pozytywny status wobec ROS1 oceniono przy użyciu NGS u 83% pacjentów, metodą FISH u 9% pacjentów i metodą RT-PCR u 8% pacjentów. Całkowita mediana czasu trwania obserwacji od otrzymania pierwszej dawki wyniosła 15,8 miesiąca.

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u pacjentów z ROS1-dodatnim NDRP zostały podsumowane w Tabeli 10.

Tabela 10: Ogólna skuteczność według BICR u pacjentów z ROS1-dodatnim NDRP

Punkt końcowy oceny skuteczności	Rozlytrek n = 161
Pierwszorzędowe punkty końcowe (w ocenie BICR; RECIST 1.1)	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi Liczba odpowiedzi ORR% (95% CI***)	108/161 67,1% (59,25; 74,27)
Odpowiedź całkowita, n (%)	14 (8,7%)
Odpowiedź częściowa, n (%)	94 (58,4%)
Czas trwania odpowiedzi*	
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	48/108 (44,4%)
Zakres (miesiące)	1,8**, 42,3**
Odpowiedź trwająca 6 miesięcy % (95% CI)	83% (76; 90)
Odpowiedź trwająca 9 miesięcy % (95% CI)	75% (67; 84)
Odpowiedź trwająca 12 miesięcy % (95% CI)	63% (53; 73)
Drugorzędowe punkty końcowe (w ocenie BICR; RECIST 1.1)	
PFS*	
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	82/161 (50,9%)
6-miesięczny % PFS (95% CI)	77% (70; 84)
9-miesięczny % PFS (95% CI)	66% (58; 74)
12-miesięczny % PFS (95% CI)	55% (47; 64)

Punkt końcowy oceny skuteczności	Rozlytrek n = 161
Przeżycie całkowite*	
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	38/161 (23,6%)
6-miesięczny % OS (95% CI)	91% (87; 96)
9-miesięczny % OS (95% CI)	86% (81; 92)
12-miesięczny % OS (95% CI)	81% (74; 87)
*Odsetki pacjentów bez zdarzeń na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera	
** Obserwacje ucięte	
*** Przedziały ufności (CI) obliczono metodą Cloppera-Pearsona.	

U pacjentów z *ROS1*-dodatnim NDRP, u których obserwacja kontrolna trwała ≥ 12 miesięcy (n=94), ORR wynosił 73,4% (95% CI: 63,3; 82), mediana DOR wynosiła 16,5 miesiąca (95% CI: 14,6; 28,6), a mediana PFS 16,8 miesiąca, (95% CI: 12; 21,4).

Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych

Na podstawie oceny BICR określono podgrupę 46 pacjentów z *ROS1*-dodatnim NDRP, u których występowały przerzuty do OUN przed przystąpieniem do badania, w tym u 24 pacjentów występowały mierzalne zmiany w OUN. Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych ocenioną przez BICR według kryteriów RECIST wersja 1.1 stwierdzono u 19 z 24 pacjentów (3 CR i 16 PR) dla ORR 79,2% (95% CI 57,8; 92,9). Odsetek pacjentów (95% CI) z DOR ≥ 6 miesięcy, ≥ 9 miesięcy oraz ≥ 12 miesięcy wynosił odpowiednio 76% (56; 97), 62% (38; 86) oraz 55% (29; 80) (na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera). Dziewięciu z tych 24 pacjentów otrzymało radioterapię wewnątrzczaszkową do mózgu w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek.

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne entrektynibu i jego głównego aktywnego metabolitu – M5, zostały opisane u pacjentów z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* i *ROS1*-dodatnim NDRP oraz u osób zdrowych. Farmakokinetyka entrektynibu i M5 jest liniowa i nie jest uzależniona od dawki ani czasu. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu tygodnia w przypadku entrektynibu i dwóch tygodni dla M5 po codziennym podawaniu produktu leczniczego Rozlytrek.

Na podstawie danych *in vitro* entrektynib jest słabym substratem P-gp. Dokładny udział P-gp w warunkach *in vivo* nie jest znany. M5 jest substratem P-gp. Entrektynib nie jest substratem BCRP, ale M5 jest substratem BCRP. Entrektynib i M5 nie są substratami OATP1B1 lub OATP1B3.

Wchłanianie

Po pojedynczym doustnym podaniu produktu leczniczego Rozlytrek w dawce 600 mg pacjentom z fuzją genu *NTRK* i *ROS1*-dodatnim NDRP w warunkach po posiłku, entrektynib był szybko wchłaniany osiągając czas do maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) po około 4 do 6 godzin. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że stan stacjonarny był osiągany w ciągu 5 dni w odniesieniu do entrektynibu podawanego w dawce 600 mg raz na dobę.

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu pokarmu na biodostępność entrektynibu.

U zdrowych dorosłych uczestników AUC i $C_{\max}$ produktu leczniczego Rozlytrek w postaci granulatu powlekane były podobne do analogicznych wartości dla kapsułek. Kapsułki Rozlytrek podawane w postaci zawiesiny w wodzie lub mleku, doustnie bądź przez zgłębnik żołądkowy lub nosowo-żołądkowy, miały podobne wartości AUC i $C_{\max}$ jak kapsułki połykane w całości.

Dystrybucja

Entrektytib i jego główny aktywny metabolit M5 w dużym stopniu wiążą się z białkami osocza ludzkiego, niezależnie od stężenia leku. W osoczu ludzkim entrektytib i M5 wykazywały podobne wiązanie z białkami, przy czym >99% było związane z białkami przy klinicznie istotnych stężeniach.

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki entrektytibu, średnia geometryczna objętość dystrybucji (V_z/F) wyniosła 600 l, sugerując rozległą dystrybucję leku. Przy klinicznie istotnej ekspozycji systemowej entrektytibu w stanie stacjonarnym wykazywał stosunek stężenia w mózgu do stężenia w osoczu 0,4 do 2,2 u wielu gatunków zwierząt (myszy, szczury i psy).

Metabolizm

Entrektytib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 (~76%). Niewielki udział kilku innych CYP i UGT1A4 oszacowano łącznie na <25%. Aktywny metabolit M5 (utworzony przez CYP3A4) i bezpośredni koniugat N-glukuronidowy, M11 (utworzony przez UGT1A4), stanowią dwa główne metabolity zidentyfikowane w krążeniu.

Eliminacja

W populacyjnym modelu farmakokinetycznym oszacowano średnią akumulację w stanie stacjonarnym po podaniu dawki entrektytibu 600 mg raz na dobę jako 1,89 ($\pm 0,381$) i 2,01 ($\pm 0,437$) dla M5. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki entrektytibu znakowanego [^{14}C] 83% radioaktywności była wydalana z kałem (36% dawki w postaci niezmienionego entrektytibu i 22% w postaci M5) przy minimalnym wydalaniu z moczem (3%).

Entrektytib i M5 stanowią około 73% radioaktywności w krążeniu układowym przy $C_{\max}$, i około połowę AUC_{inf} całkowitej radioaktywności.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej oszacowano klirens pozorny CL/F na 19,6 l/h i 52,4 l/h odpowiednio dla entrektytibu i M5. Okresy półtrwania w fazie eliminacji entrektytibu i M5 zostały oszacowane odpowiednio na 20 godzin i 40 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Entrektytib charakteryzuje się farmakokinetyką liniową w zakresie dawek od 100 mg do 600 mg.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę entrektytibu oceniano u 78 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku powyżej jednego miesiąca życia. U pacjentów w wieku od > 1 miesiąca do ≤ 6 miesięcy podana dawka wynosiła 250 mg/ m^2 pc.; u pacjentów w wieku > 6 miesięcy podana dawka wynosiła 300 mg/ m^2 pc. w oparciu o pięć kategori BSA, z maksymalną dawką 600 mg u dzieci o powierzchni ciała $\geq 1,51 \text{ m}^2$ (BSA).

Z danych uzyskanych z analiz farmakokinetyki populacyjnej wynika, że u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych dawka 300 mg produktu leczniczego Rozlytrek raz na dobę w zakresie BSA od 0,81 m^2 do 1,10 m^2 , dawka 400 mg produktu leczniczego Rozlytrek raz na dobę w zakresie BSA od 1,11 m^2 do 1,50 m^2 i dawka 600 mg produktu leczniczego Rozlytrek raz na dobę w zakresie BSA $\geq 1,51 \text{ m}^2$

skutkują podobną ekspozycją systemową, jak u pacjentów dorosłych leczonych dawką 600 mg produktu leczniczego Rozlytrek raz na dobę.

Z danych uzyskanych z analiz nieprzedziałowych u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do < 6 lat wynika, że ogólnoustrojowa ekspozycja na AUC sumy entrektynybu i M5 u dzieci i młodzieży otrzymujących produkt leczniczy Rozlytrek w dawce 250 mg/m² pc. lub 300 mg/m² pc. raz na dobę była zazwyczaj niższa niż średnia ogólnoustrojowa ekspozycja u dorosłych pacjentów leczonych produktem leczniczym Rozlytrek w dawce 600 mg raz na dobę. Zalecana dawka dla tej grupy wiekowej została ustalona na podstawie dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie odnotowano różnic w ekspozycji na entrektynyb pomiędzy pacjentami w wieku powyżej 65 lat a młodszymi osobami dorosłymi, na podstawie analizy danych farmakokinetycznych.

Zaburzenia czynności nerek

Nieistotne ilości entrektynybu i jego aktywnego metabolitu M5 są usuwane w postaci niezmienionej z moczem (~3% dawki) wskazując na niewielką rolę klirensu nerkowego w eliminacji entrektynybu. Analiza danych farmakokinetyki populacyjnej pokazuje, że zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę entrektynybu. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę entrektynybu jest nieznany.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę entrektynybu badano u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) i ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg entrektynybu, łączne AUC_{last} entrektynybu i M5 nie wykazało istotnych zmian w grupie pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Współczynnik średniej geometrycznej AUC_{last} (90% CI) wynosił 1,30 (0,889; 1,89) w grupie pacjentów z łagodnymi, 1,24 (0,886; 1,73) w grupie pacjentów z umiarkowanymi i 1,39 (0,988; 1,95) w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dla niezwiązanego entrektynybu i M5 współczynnik średniej geometrycznej AUC_{last (fu)} (90% CI) wynosił 1,91 (1,21; 3,02) w grupie pacjentów z łagodnymi, 1,57 (1,06; 2,31) w grupie pacjentów z umiarkowanymi i 2,34 (1,57; 3,48) w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Chociaż wpływ zaburzeń czynności wątroby na niezwiązane parametry PK generalnie podążał w podobnym kierunku jak całkowite parametry PK, ze względu na wysokie niespecyficzne wiązanie w buforze i dużą zmienność, wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Ponadto zaobserwowano również, że zmienność ekspozycji systemowej była wysoka, a obserwowane ekspozycje pokrywały się we wszystkich grupach badanych (patrz punkt 4.2).

Wpływ masy ciała, rasy i płci

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki entrektynybu ze względu na płeć, rasę (dla rasy azjatyckiej, czarnej i białej) oraz masę ciała (4 kg do 130 kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości, aby ustalić potencjalne działanie rakotwórcze entrektynybu.

Genotoksyczność

Entrektynib nie miał działania mutagennego w warunkach *in vitro* w teście mutacji powrotnych w bakteriach (test Ames), natomiast wykazywał możliwość nieprawidłowej segregacji chromosomów (aneugeniczności) w hodowlach ludzkich limfocytów krwi obwodowej. Entrektynib nie miał działania klastogennego ani aneugennego w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczurów i nie wywoływał uszkodzenia DNA w testach kometkowych u szczurów.

Zaburzenia płodności

Nie przeprowadzono szczególnych badań płodności na zwierzętach w celu oceny działania entrektynibu. Nie obserwowano niekorzystnego wpływu entrektynibu na męskie ani żeńskie narządy reprodukcyjne szczurów i psów w badaniach toksykologicznych z wielokrotnym podaniem dawki, przy ekspozycji stanowiącej w przybliżeniu odpowiednio 2,4-krotność oraz 0,6-krotność ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu dawki zalecanej do stosowania u ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach rozwoju zarodka i płodu prowadzonych na szczurach obserwowano toksyczny wpływ na matkę (zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia pokarmu), a także wady wrodzone płodu (w tym nieprawidłowe zamknięcie się powłok brzusznych oraz wady wrodzone kręgów i żeber) po podaniu entrektynibu w dawce 200 mg/kg mc./dobę, co stanowi około 2-krotność ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki. Zależne od dawki zmniejszenie masy ciała płodu (niska, średnia i wysoka dawka) i zmniejszone kostnienie szkieletu (średnia i wysoka dawka) obserwowano przy ekspozycji odpowiadającej <2-krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki.

Badania toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych

Toksyczne działanie entrektynibu pod wpływem powtarzanej dawki u dorosłych szczurów i psów oraz młodych szczurów obserwowano w ośrodkowym układzie nerwowym (drgawki, nieprawidłowy chód, drżenie) przy ekspozycji $\geq 0,2$ -krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą $C_{\max}$ po podaniu zalecanej dawki, na skórze (strupy/rany); stwierdzono również obniżenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek przy ekspozycji $\geq 0,1$ -krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki. Działanie na wątrobę u dorosłych szczurów i psów (podwyższona aktywność ALAT i martwica komórek wątrobowych) obserwowano przy ekspozycji $\geq 0,6$ -krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki. U psów występowała również biegunka przy ekspozycji $\geq 0,1$ -krotności ekspozycji u ludzi według AUC przy zalecanej dawce oraz wydłużenie odstępu QT/QTc przy ekspozycji $\geq 0,1$ -krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą $C_{\max}$ po podaniu zalecanej dawki.

Badanie działania toksycznego u młodych szczurów

W 13-tygodniowym badaniu toksykologicznym na młodych osobnikach szczura, zwierzętom podawano entrektynib codziennie, począwszy od 7. Do 97. Dnia po urodzeniu (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi od noworodka do dorosłości u ludzi). Oprócz działania na OUN, opadnięcia powieki i wpływu na skórę, obserwowano obniżenie parametrów związanych z czerwonymi krwinkami oraz wpływ na wzrost i rozwój w fazie podawania leku i w fazie rekonwalescencji. Wpływ ten obejmował zmniejszenie przyrostu masy ciała i opóźnione dojrzewanie płciowe (przy dawce ≥ 4 mg/kg mc./dobę, około 0,1-krotność ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki). Występowały deficyty w badaniach neurobehawioralnych, w tym w baterii badań obserwacyjnych dotyczących funkcjonowania (zmniejszony rozstaw łap przy lądowaniu, zmniejszona siła chwytu przednich i tylnych łap, która wydawała się ujawniać w późniejszym okresie życia) oraz w odniesieniu do uczenia się i pamięci (po podaniu dawki ≥ 8 mg/kg m.c./dobę, około 0,2-krotność ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki) i zaobserwowano zmniejszenie długości kości udowej (po podaniu dawki ≥ 16 mg/kg mc./dobę, która stanowi około 0,3-

krotność ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kwas winowy (E334)
Laktoza
Hypromeloza (E464)
Krospowidon (E1202)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka kapsułki

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172 – 100 mg kapsułki twarde)
Żółcień pomarańczowa FCF (E110 – 200 mg kapsułki twarde)

Tusz drukarski

Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Indygokarminy lak glinowy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po przygotowaniu zawiesiny doustnej należy ją natychmiast zużyć. Jeśli zawiesina doustna nie zostanie zużyta w ciągu 2 godzin, należy ją wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu oraz w szczelnie zamkniętej butelce, w celu ochrony przed wilgocią.

Po przygotowaniu zawiesiny doustnej nie przechowywać jej w temperaturze powyżej 30°C i zużyć zawiesinę w ciągu 2 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde

Butelki HDPE zawierające 30 kapsułek twardych wyposażone w zabezpieczone zamknięcie chroniące przed dostępem dzieci oraz środek osuszający, żel krzemionkowy, w zakrętce.

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

Butelki HDPE zawierające 90 kapsułek twardych wyposażone w zabezpieczone zamknięcie chroniące przed dostępem dzieci oraz środek osuszający, żel krzemionkowy, w zakrętce.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie zawiesiny doustnej

Kapsułkę (kapsułki) należy ostrożnie otworzyć, a zawartość przelać do wody lub mleka o temperaturze pokojowej, aby przygotować zawiesinę doustną (patrz Tabela 11). Nie dotykać oczu, nosa ani ust podczas przygotowywania zawiesiny doustnej.

Przed podaniem pierwszej dawki osoba z fachowego personelu medycznego powinna wskazać pacjentowi lub opiekunowi dokładną objętość wody lub mleka, jaką należy dodać do zawartości kapsułki (kapsułek), aby przygotować zawiesinę doustną oraz dokładną objętość zawiesiny doustnej jaką należy pobrać, w oparciu o zalecaną dawkę leku podaną w punkcie 4.2 i w Tabeli 11.

Należy wyposażyć pacjenta lub opiekuna w miarkę (np. strzykawkę doustną). Należy zapewnić strzykawkę (z podziałką 0,5 ml) i kubek (pusty i czysty) o odpowiedniej pojemności, aby pomieścić objętość przygotowanej zawiesiny. Strzykawka i kubek nie są dołączone do opakowania.

Ponowne wykorzystanie strzykawki i kubka może odbywać się zgodnie z zaleceniami producenta. Osoba z fachowego personelu medycznego powinna wskazać pacjentowi lub opiekunowi, że strzykawka i miarka powinny być stosowane wyłącznie do sporządzania zawiesiny produktu leczniczego Rozlytrek i powinny być przechowywane w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci lub innych osób, które nie są opiekunami lub rodzicami.

Zawiesinę doustną należy natychmiast przyjąć. Jeśli zawiesina doustna nie zostanie zużyta w ciągu 2 godzin, należy ją wyrzucić.

Tabela 11: Przygotowanie kapsułek Rozlytrek jako zawiesiny doustnej

Przepisana dawka produktu leczniczego Rozlytrek, jaką należy podać	Liczba potrzebnych kapsułek 100 mg lub 200 mg	Objętość wody lub mleka do zmieszania z zawartością kapsułki (kapsułek) w celu przygotowania zawiesiny	Objętość zawiesiny, jaką należy pobrać, aby osiągnąć przepisaną dawkę
20 mg	Jedna 100 mg	5 ml	1 ml
30 mg	Jedna 100 mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	Jedna 100 mg	5 ml	2 ml

Przepisana dawka produktu leczniczego Rozlytrek, jaką należy podać	Liczba potrzebnych kapsulek 100 mg lub 200 mg	Objętość wody lub mleka do zmieszania z zawartością kapsułki (kapsulek) w celu przygotowania zawiesiny	Objętość zawiesiny, jaką należy pobrać, aby osiągnąć przepisaną dawkę
50 mg	Jedna 100 mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	Jedna 100 mg	5 ml	3 ml
70 mg	Jedna 100 mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	Jedna 100 mg	5 ml	4 ml
90 mg	Jedna 100 mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	Jedna 100 mg	5 ml	5 ml
110 mg	Jedna 200 mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	Jedna 200 mg	10 ml	6 ml
130 mg	Jedna 200 mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	Jedna 200 mg	10 ml	7 ml
150 mg	Jedna 200 mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	Jedna 200 mg	10 ml	10 ml
300 mg	Trzy 100 mg	15 ml	15 ml
400 mg	Dwie 200 mg	20 ml	20 ml
600 mg	Trzy 200 mg	30 ml	30 ml

Szczegółowe instrukcje przygotowania i podawania kapsulek jako zawiesiny doustnej podano w Instrukcji użycia znajdującej się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Instrukcja użycia zgłębnika dojelitowego

- Należy sprawdzić rozmiar i wymiary zgłębnika dojelitowego w instrukcji dołączonej przez wytwórcę zgłębnika.

- Objętość dawki wynoszącą 3 ml lub więcej należy podzielić na co najmniej dwie części, a zgłębnik należy przepłukać po każdym podaniu.
 - Do podania części dawki wynoszących 3 ml lub więcej należy używać zgłębnika dojelitowego w rozmiarze 8 FR lub większym.
 - Pomiedzy każdym podaniem części dawki należy przepłukać zgłębnik wodą lub mlekiem w objętości równej podanej części dawki.
 - Noworodki i dzieci z ograniczeniami dotyczącymi przyjmowania płynów mogą wymagać zastosowania minimalnej objętości płynu do przepłukania zgłębnika wynoszącej od 1 ml do 3 ml, aby podać produkt leczniczy Rozlytrek. Należy odpowiednio dostosować części dawki.
- Objętość dawki wynoszącą 30 ml należy podzielić na co najmniej trzy (10 ml) części. Pomiedzy każdym podaniem części dawki należy przepłukać zgłębnik 10 ml wody lub mleka.
- Po podaniu produktu leczniczego Rozlytrek zgłębnik należy przepłukać wodą lub mlekiem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady, w tym pozostałą zawiesinę (niepodaną), należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Pozostałej zawiesiny (niepodanej) nie należy wyrzucać do kanalizacji. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozlytrek 50 mg granulat powlekany w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 50 mg entrektynybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat powlekany.

Brązowopomarańczowy lub szarawopomarańczowy granulat powlekany (o średnicy granulki około 2 mm) w saszetce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fuzja genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (*NTRK*, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase)

Produkt leczniczy Rozlytrek w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku powyżej 1 miesiąca z guzami litymi, w których występuje fuzja genu *NTRK*,

- u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiany lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz
- którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora *NTRK*
- dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Fuzja genu *ROS1*

Produkt leczniczy Rozlytrek w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z *ROS1*-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami *ROS1*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Rozlytrek powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dobór pacjentów

*Fuzja genu *NTRK**

Konieczne jest wykonanie zwalidowanego testu w celu wyselekcjonowania pacjentów z guzami litymi i z obecnością fuzji genu *NTRK*. Obecność fuzji genu *NTRK* musi zostać ustalona przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rozlytrek (patrz punkt 5.1).

Fuzja genu ROS1

Konieczne jest wykonanie zwalidowanego testu w celu wyselekcjonowania dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim. Obecność ROS1 musi zostać ustalona przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rozlytrek (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Produkt leczniczy Rozlytrek jest dostępny w postaci kapsułek twardych lub granulatu powlekanego.

Lekarz powinien przepisać najbardziej odpowiednią postać farmaceutyczną, uwzględniając wymaganą dawkę i potrzeby pacjenta.

- U dzieci i młodzieży, którzy mają trudności z połykaniem kapsułek lub nie są w stanie połknąć kapsułek, ale potrafią połykać pokarmy miękkie, w przypadku stosowania granulatu powlekanego Rozlytrek w dawce 50 mg lub wielokrotności 50 mg, zaleca się stosowanie granulatu powlekanego. Granulat powlekany należy wysypać na pokarm miękkie.
- Pacjenci, którzy mają trudności z przełykaniem lub nie są w stanie połknąć kapsułek bądź wymagają dojelitowego podania leku (żołądkowego lub nosowo-żołądkowego) mogą otrzymywać leczenie kapsułkami Rozlytrek przygotowanymi w postaci zawiesiny doustnej. Należy zapoznać się z ChPL Rozlytrek w postaci kapsułek twardych w celu uzyskania informacji o produkcie leczniczym.

Dorośli

Zalecana dawka u dorosłych pacjentów wynosi 600 mg entrektynybu, podawana doustnie raz na dobę.

Dzieci i młodzież w wieku

Dzieci i młodzież w wieku > 6 miesięcy

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku > 6 miesięcy jest ustalana w oparciu o powierzchnię ciała (ang. body surface area, BSA) (patrz Tabela 1).

Tabela 1: Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku >6 miesięcy

Powierzchnia ciała (p.c., ang. BSA)*	Dawka podawana raz na dobę / Liczba saşetek (granulat)
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m ² **
0,43 m ² do 0,50 m ²	100 mg (2 saşetki)
0,51 m ² do 0,80 m ²	200 mg (4 saşetki)
0,81 m ² do 1,10 m ²	300 mg (6 saşetek)
od 1,11 m ² do 1,50 m ²	400 mg (8 saşetek)
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg (12 saşetek)

*Kategorie BSA i zalecane dawkowanie przedstawione w Tabeli 1 ustalono na podstawie ekspozycji blisko odpowiadającej dawce docelowej wynoszącej 300 mg/m² pc.

**Aby umożliwić zwiększanie dawki o 10 mg, można zastosować kapsułki przygotowane w postaci zawiesiny doustnej. Należy zapoznać się z ChPL Rozlytrek kapsułki w celu uzyskania informacji o produkcie leczniczym.

Dzieci w wieku od > 1 miesiąca do ≤ 6 miesięcy

Zalecana dawka dla dzieci w wieku od > 1 miesiąca do ≤ 6 miesięcy wynosi 250 mg/m² pc. entrektynybu raz na dobę, z zastosowaniem kapsułek przygotowanych w postaci zawiesiny.

Podawanie kapsułek w postaci zawiesiny doustnej (podanie doustne lub dojelitowe) umożliwia zwiększenie dawki o 10 mg. Podawaną dawkę dobową należy zaokrąglić do najbliższej wartości, co 10 mg. Należy zapoznać się z ChPL produktu leczniczego Rozlytrek w postaci kapsułek twardych w celu uzyskania informacji o produkcie.

Czas trwania leczenia

Zaleca się, by leczenie pacjentów produktem leczniczym Rozlytrek było kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli zaplanowana dawka produktu leczniczego Rozlytrek zostanie pominięta, pacjenci mogą przyjąć tę dawkę, chyba że następna dawka przypada w ciągu 12 godzin.

Jeśli produkt leczniczy Rozlytrek jest podawany przez osoby inne niż fachowy pracownik ochrony zdrowia (np. opiekunowie lub rodzice), a częściowe lub całkowite wymioty lub wypłucie wystąpią natychmiast po przyjęciu podanej dawki, opiekunowie powinni skonsultować się z fachowym pracownikiem ochrony zdrowia w celu uzyskania dalszych wskazówek.

Modyfikacje dawki

Postępowanie z działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Rozlytrek, w przypadku określonych działań niepożądanych (patrz Tabela 3) na podstawie oceny bezpieczeństwa pacjenta i tolerancji leczenia dokonanej przez lekarza.

Dorośli

U dorosłych pacjentów dawkę produktu leczniczego Rozlytrek można zmniejszyć do 2 razy, w zależności od tolerancji (patrz Tabela 2). Leczenie produktem leczniczym Rozlytrek należy na trwałe zakończyć, jeśli pacjent nie jest w stanie tolerować dawki 200 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku powyżej 1 miesiąca dawkę produktu leczniczego Rozlytrek można zmniejszyć maksymalnie 2 razy, w zależności od tolerancji (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Schemat zmniejszania dawki u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Dawka początkowa raz na dobę	Pierwsza redukcja dawki	Druga redukcja dawki	Trwale odstawić produkt leczniczy Rozlytrek u pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować produktu leczniczego Rozlytrek po dwóch redukcjach dawki.
250 mg/m ² pc.	Zmniejszyć dawkę dobową podawaną raz na dobę do dwóch trzecich dawki początkowej*	Zmniejszyć dawkę dobową podawaną raz na dobę do jednej trzeciej dawki początkowej*	
100 mg	50 mg lub 100 mg raz na dobę, zgodnie ze schematem**	50 mg raz na dobę	
200 mg	150 mg raz na dobę	100 mg raz na dobę	
300 mg	200 mg raz na dobę	100 mg raz na dobę	
400 mg	300 mg raz na dobę	200 mg raz na dobę	
600 mg	400 mg raz na dobę	200 mg raz na dobę	
* Aby umożliwić zwiększanie dawki o 10 mg, można zastosować kapsułki przygotowane w postaci zawiesiny doustnej. Należy zapoznać się z ChPL produktu leczniczego Rozlytrek w postaci kapsułek twardych w celu uzyskania informacji o produkcie. ** poniedziałek (100 mg), wtorek (50 mg), środa (100 mg), czwartek (50 mg), piątek (100 mg), sobota (50 mg) i niedziela (100 mg).			

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu leczniczego Rozlytrek dla pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w przypadku określonych działań niepożądanych podano w Tabeli 3 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 3: Zalecane modyfikacje dawkowania produktu leczniczego Rozlytrek w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Działanie niepożądane	Stopień ciężkości*	Modyfikacja dawki
Zastoinowa niewydolność serca	Objawowa przy łagodnej do umiarkowanej aktywności lub wysiłku, włączając sytuacje, gdzie wymagana jest interwencja (Stopień 2 lub 3)	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do Stopnia mniejszego bądź równego 1 - Wznowić leczenie zmniejszoną dawką
	Ciężka z objawami występującymi w spoczynku, przy minimalnej aktywności lub wysiłku lub tam, gdzie interwencja jest wskazana (Stopień 4)	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do Stopnia mniejszego bądź równego 1 - Wznowić leczenie zmniejszoną dawką lub zaprzestać stosowania zgodnie z zaleceniami klinicznymi
Zaburzenia poznawcze	Nietolerowalne, ale umiarkowane zmiany wpływające na czynności codzienne (Nietolerowalne Stopień 2)	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1 lub do stanu wyjściowego - Wznowić leczenie dawką taką samą lub zmniejszoną, w zależności od potrzeb klinicznych
	Ciężkie zmiany ograniczające czynności codzienne (Stopień 3)	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1 lub do stanu wyjściowego - Wznowić leczenie dawką zmniejszoną
	Wymagana pilna interwencja (Stopień 4)	W przypadku utrzymujących się, ciężkich lub niemożliwych do opanowania zdarzeń należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Rozlytrek zgodnie z zaleceniami klinicznymi
Hiperurykemia	Objawowa lub stopień 4	- Rozpocząć podawanie leków zmniejszających stężenie moczanów - Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek do momentu poprawy objawów przedmiotowych lub podmiotowych - Wznowić leczenie taką samą lub zmniejszoną dawką produktu Rozlytrek
Wydłużenie odstępu QT	QTc 481 do 500 ms	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do stanu wyjściowego - Wznowić leczenie tą samą dawką

Działanie niepożądane	Stopień ciężkości*	Modyfikacja dawki
	QTc większy niż 500 ms	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu odstępu QTc do stanu wyjściowego - Wznowić leczenie taką samą dawką, jeśli czynniki powodujące wydłużenie QT zostały zidentyfikowane i skorygowane - Wznowić leczenie dawką zmniejszoną jeśli inne czynniki powodujące wydłużenie QT <u>nie</u> zostały zidentyfikowane
	Torsade de pointes; wielopostaciowy częstoskurcz komorowy, objawy podmiotowe i przedmiotowe ciężkiej arytmii	Trwale odstawić produkt leczniczy Rozlytrek
Wzrost aktywności transaminaz	Stopień 3	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1 lub do stanu wyjściowego - Wznowić leczenie taką samą dawką, jeśli działanie ustąpi w ciągu 4 tygodni - Trwale odstawić produkt leczniczy, jeśli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 4 tygodni - Wznowić leczenie dawką zmniejszoną w przypadku nawracających zdarzeń stopnia 3, które ustępują w ciągu 4 tygodni
	Stopień 4	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1 lub do stanu wyjściowego - Wznowić leczenie dawką zmniejszoną, jeśli zdarzenie ustąpi w ciągu 4 tygodni - Trwale odstawić produkt leczniczy, jeśli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 4 tygodni - Trwale odstawić produkt leczniczy w przypadku nawracających zdarzeń stopnia 4
	ALAT lub AspAT ponad 3 x GGN z jednoczesnym stężeniem bilirubiny całkowitej ponad 2 x GGN (przy niewystępowaniu cholestazy lub hemolizy)	Trwale odstawić produkt leczniczy Rozlytrek
Niedokrwistość lub neutropenia	Stopień 3 lub 4	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 2 lub do stanu wyjściowego

Działanie niepożądane	Stopień ciężkości*	Modyfikacja dawki
		Wznowić leczenie dawką taką samą lub zmniejszoną, w zależności od potrzeb klinicznych
Inne klinicznie istotne działania niepożądane	Stopień 3 lub 4	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytek do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub jego poprawy i powrotu do stanu prawidłowego lub do stopnia 1 bądź stanu wyjściowego - Wznowić leczenie taką samą lub zmniejszoną dawką, jeśli zdarzenie ustąpi w ciągu 4 tygodni - Rozważyć trwale odstawienie produktu leczniczego, jeśli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 4 tygodni - Trwale odstawić produkt leczniczy w przypadku nawracających zdarzeń stopnia 4
*Nasilenie zgodne z definicją National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych), wersja 4.0		

Silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 1 miesiąca (patrz punkt 4.4).

W przypadku pacjentów dorosłych, jeśli jednoczesne podanie jest niemożliwe do uniknięcia, stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A z produktem leczniczym Rozlytek należy ograniczyć do 14 dni, a dawkę produktu leczniczego Rozlytek należy zmniejszyć w następujący sposób:

- 100 mg raz na dobę w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A (patrz punkt 4.5)
- 200 mg raz na dobę w przypadku stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A.

Po zakończeniu jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A można wznowić stosowanie dawki produktu leczniczego Rozlytek przyjmowanej przed rozpoczęciem podawania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A. Może być wymagany okres wypłukiwania z organizmu w przypadku inhibitorów CYP3A4 o długim okresie półtrwania (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Rozlytek u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie monitorować czynność wątroby i działania niepożądane (patrz Tabela 3).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano entrektynybu z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności entrektynybu u dzieci w wieku 1 miesiąca i młodszych. Dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń na temat dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Rozlytrek jest lekiem do stosowania doustnego.

Produkt leczniczy Rozlytrek można przyjmować z pokarmem lub bez (patrz punkt 5.2), ale nie należy go przyjmować z grejpfrutami, sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami (patrz punkt 4.5).

Granulat powlekany należy rozsypać na co najmniej jednej łyżeczce miękkiego pokarmu (np. przecieru jabłkowego, jogurtu, musu) i przyjąć w ciągu 20 minut od przygotowania takiej mieszanki.

Po przyjęciu granulatu powlekanego pacjent powinien popić wodą, aby upewnić się, że produkt leczniczy został w całości połyknięty.

Należy pouczyć pacjentów, by nie rozgryzali ani nie żuli granulatu powlekanego, aby uniknąć jego gorzkiego smaku.

Nie należy dzielić zawartości saszetki z granulem powlekanym w celu przygotowania mniejszej dawki.

Szczegółowe instrukcje podawania granulatu powlekanego zawarto w Instrukcji użycia znajdującej się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Granulat nie nadaje się do podawania dojelitowego z uwagi na potencjalne ryzyko zatkania zgłębnika. Należy zapoznać się z ChPL produktu leczniczego Rozlytrek w postaci kapsułek twardych w celu uzyskania informacji o podaniu dojelitowym (np. przez zgłębnik żołądkowy lub nosowo-żołądkowy).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność w różnych rodzajach nowotworów

Korzyści ze stosowania produktu leczniczego Rozlytrek zostały określone w badaniach jednoramiennych, które oceniały stosunkowo niewielką próbę pacjentów z nowotworami wykazującymi fuzję genu *NTRK*. Korzystne działanie produktu leczniczego Rozlytrek wykazano na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi w ograniczonej liczbie rodzajów nowotworów. Działanie leku może się ilościowo różnić w zależności od rodzaju nowotworu, a także w zależności od współistniejących zmian genomowych (patrz punkt 5.1). Z tego powodu produkt leczniczy Rozlytrek powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy brak zadowalających opcji terapeutycznych (np. dla których nie określono korzyści klinicznych lub gdy wykorzystano te opcje terapeutyczne).

Zaburzenia poznawcze

W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Rozlytrek zgłaszano zaburzenia poznawcze, w tym splątanie, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia pamięci i halucynacje (patrz punkt 4.8). U pacjentów w wieku powyżej 65 lat takie zdarzenia występowały częściej niż u młodszych pacjentów. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych objawów zmian poznawczych.

W zależności od nasilenia zaburzeń poznawczych leczenie produktem leczniczym Rozlytrek należy zmodyfikować zgodnie ze opisem podanym w Tabeli 3 w punkcie 4.2.

Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia zmian poznawczych podczas leczenia produktem leczniczym Rozlytrek. Należy pouczyć pacjentów, by do czasu ustąpienia objawów nie prowadzili pojazdów ani nie używali maszyn, jeśli wystąpią u nich zaburzenia poznawcze (patrz punkt 4.7).

Złamania

Złamania zgłaszano u 29,7% (27/91) pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rozlytrek w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Złamania kości najczęściej występowały u dzieci i młodzieży poniżej 12. roku życia i zlokalizowane były w kończynie dolnej (z tendencją do kości udowej, kości piszczelowej, stopy i kości strzałkowej). Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i dzieci i młodzieży część złamań wystąpiła w wyniku upadku lub innego urazu okolicy objętej złamaniem.

U czternastu pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży wystąpiło więcej niż jedno złamanie. Większość przypadków złamań u dzieci i młodzieży uległa wyleczeniu (patrz punkt 4.8). U pięciu pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży przerwano leczenie produktem leczniczym Rozlytrek z powodu złamania. Złamania były przyczyną przerwania leczenia u sześciu pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży.

Stan pacjentów z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi złamań (np. bólem, nieprawidłowym chodem, zmianami ruchomości, deformacją) powinien zostać szybko poddany ocenie.

Hiperurykemia

U pacjentów leczonych entrektynibem obserwowano przypadki hiperurykemii. Stężenie kwasu moczowego w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek, a następnie badać okresowo w trakcie leczenia. Pacjentów należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykemii. Zależnie od wskazań klinicznych, należy rozpocząć podawanie produktów leczniczych zmniejszających stężenie moczanów i wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Rozlytrek w związku z występowaniem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykemii. Dawkę produktu leczniczego Rozlytrek należy zmodyfikować w zależności od nasilenia tego zaburzenia, jak opisano to w Tabeli 3 w punkcie 4.2.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Rozlytrek zgłaszano występowanie zastoinowej niewydolności serca (ang. congestive heart failure, CHF) u mniej niż 5,4% pacjentów (patrz punkt 4.8). Działanie to obserwowano u pacjentów z występowaniem choroby serca w wywiadzie lub bez występowania choroby serca w wywiadzie i ustępowało u 63% tych pacjentów po wdrożeniu odpowiedniego postępowania klinicznego i (lub) zmniejszenia dawki/przerwania leczenia produktem leczniczym Rozlytrek.

U pacjentów z objawami lub znanymi czynnikami ryzyka zastoinowej niewydolności serca przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek należy ocenić frakcję wyrzutową lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF). Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Rozlytrek powinni być starannie monitorowani, a osoby z klinicznymi objawami przedmiotowymi i

podmiotowymi zastoinowej niewydolności serca, w tym z dusznością lub obrzękiem, należy poddać ocenie i leczyć stosownie do sytuacji klinicznej.

W zależności od nasilenia zastoinowej niewydolności serca, leczenie produktem leczniczym Rozlytrek należy zmodyfikować zgodnie ze wskazówkami podanymi w Tabeli 3 w punkcie 4.2.

Wydłużenie odstępu QTc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Rozlytrek w badaniach klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.8).

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Rozlytrek u pacjentów z odstępem QTc dłuższym niż 450 ms w stanie wyjściowym, u pacjentów z zespołem wrodzonego długiego odstępu QTc oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Rozlytrek u pacjentów, u których występują zaburzenia równowagi elektrolitowej lub poważna choroba serca, w tym niedawno przebyty zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dusznica bolesna i bradyarytmie. Jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, potencjalne korzyści płynące z zastosowania produktu leczniczego Rozlytrek u pacjenta z którymkolwiek z tych schorzeń przewyższają potencjalne ryzyko, należy zastosować dodatkowe monitorowanie i rozważyć konsultację ze specjalistą.

Zaleca się wykonanie badania EKG i stężenia elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 1 miesiąca leczenia produktem leczniczym Rozlytrek. Zaleca się również okresowe monitorowanie zapisu EKG i stężenia elektrolitów przez cały okres trwania leczenia produktem leczniczym Rozlytrek zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

W zależności od nasilenia wydłużenia odstępu QTc, leczenie produktem leczniczym Rozlytrek należy zmodyfikować zgodnie z opisem podanym w Tabeli 3 w punkcie 4.2.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Rozlytrek może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy lek jest przyjmowany przez kobiety w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres do 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Rozlytrek.

Partnerzy kobiet w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Rozlytrek i przez okres 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6 i 5.3).

Interakcje lekowe

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Rozlytrek i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A powoduje zwiększenie stężenia entrektynybu w osoczu (patrz punkt 4.5), co może powodować zwiększenie częstości lub ciężkości działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Rozlytrek oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A. U pacjentów dorosłych, jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Rozlytrek (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia produktem leczniczym Rozlytrek należy unikać spożywania grejpfrutów, produktów otrzymywanych z grejpfrutów oraz gorzkich pomarańczy.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Rozlytrek z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A lub P-gp zmniejsza stężenie entrektynybu w osoczu (patrz punkt 4.5), co może prowadzić do obniżenia skuteczności produktu leczniczego Rozlytrek i dlatego należy tego unikać.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 600 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ entrektynybu na inne produkty lecznicze

Wpływ entrektynybu na substraty CYP

Entrektynyb jest słabym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne podawanie pacjentom 600 mg entrektynybu raz na dobę oraz doustnie midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A), zwiększyło AUC midazolamu o około 50%, ale zmniejszyło C_{max} midazolamu o 21%. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania entrektynybu i drażliwych substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyzaprydu, cyklosporyny, ergotaminy, fentanyl, pimozydu, chinidyny, takrolimus, alfentanyl i sirolimus) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Wpływ entrektynybu na substraty P-gp

Dane *in vitro* sugerują, że entrektynyb może wywierać hamujące działanie na glikoproteiny P (P-gp).

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 600 mg entrektynybu z digoksyną (drażliwym substratem P-gp), zwiększyło C_{max} digoksyny o 28% i AUC o 18%. Klirens nerkowy digoksyny był podobny w grupie otrzymującej samą digoksynę i otrzymującej digoksynę jednocześnie z entrektynybem, wskazując na minimalny wpływ entrektynybu na klirens nerkowy digoksyny.

Wpływu entrektynybu na wchłanianie digoksyny nie uważa się za klinicznie istotny, ale nie wiadomo, czy wpływ entrektynybu może być większy w przypadku bardziej drażliwych doustnych substratów P-gp takich jak etaksyłan dabigatranu.

Wpływ entrektynybu na substraty BCRP

W badaniach *in vitro* obserwowano działanie hamujące na BCRP.

Istotność kliniczna tego hamowania jest nieznana, jednak należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania drażliwych substratów BCRP (np. metotreksatu, mitoksantronu, topotekanu, lapatynybu) i entrektynybu ze względu na ryzyko zwiększonego wchłaniania.

Wpływ entrektynybu na substraty innych transporterów

Dane z badań *in vitro* wskazywały, że entrektynyb może wywierać słabe działanie hamujące na polipeptyd transportujący aniony organiczne (ang. organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1. Istotność kliniczna takiego hamowania jest nieznana, jednak należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania drażliwych substratów OATP1B1 (np. atorwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny, repaglinidu, bozentanu) jednocześnie z entrektynybem ze względu na ryzyko zwiększonego wchłaniania.

Wpływ entrektynybu na substraty enzymów regulowanych PXR

Badania *in vitro* wskazują, że entrektynyb może indukować enzymy regulowane przez receptor pregnanu X (ang. pregnane X receptor, PXR) (np. rodzinę CYP2C i UGT). Jednoczesne stosowanie entrektynybu z substratami CYP2C8, CYP2C9 lub CYP2C19 (np. repaglinidem, warfaryną, tolbutamidem lub omeprazolem) może zmniejszyć ich ekspozycję.

Doustne produkty antykoncepcyjne

Obecnie nie wiadomo czy entrektynyb może obniżać skuteczność działających systemowo hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. Dlatego kobiety stosujące działające systemowo hormonalne produkty antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierowe metody mechaniczne (patrz punkt 4.6).

Wpływ innych produktów leczniczych na entrekty nib

Dane z badań *in vitro* wskazują, że CYP3A4 jest głównym enzymem pośredniczącym w metabolizmie entrekty nibu i powstawaniu jego najważniejszego aktywnego metabolitu M5.

Wpływ induktorów CYP3A lub P-gp na entrekty nib

Jednoczesne podawanie wielokrotnych doustnych dawek ryfampicyny będącej silnym induktorem CYP3A z pojedynczą doustną dawką entrekty nibu zmniejszało AUC_{inf} entrekty nibu o 77%, a C_{max} o 56%.

Należy unikać jednoczesnego podawania entrekty nibu z induktorami CYP3A lub P-gp (w tym, m.in., karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, ryfabutiną, ryfampicyną, dziurawcem – [*Hypericum perforatum*], apalutamidem, rytonawirem, deksametazonem).

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania produktu leczniczego Rozlytrek i deksametazonu, lekarz powinien ustalić zalecenia dotyczące dawkowania deksametazonu.

Wpływ inhibitorów CYP3A lub P-gp na entrekty nib

Jednoczesne podanie itrakonazolu, będącego silnym inhibitorem CYP3A4, z pojedynczą doustną dawką entrekty nibu zwiększało AUC_{inf} o 600% i C_{max} o 173%. Na podstawie modelowania farmakokinetycznego opartego na fizjologii (ang. physiologically based pharmacokinetic, *PBPK*) podobnej siły działania należy spodziewać się u dzieci w wieku 2 lat.

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A (w tym między innymi rytonawiru, sakwinawiru, ketokonazolu, itrakonazolu, worykonazolu, pozakonazolu, grejpfrutów lub gorzkich pomarańczy). Jeśli jednoczesne stosowanie silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 jest nieuniknione, należy dostosować dawkę entrekty nibu (patrz punkt 4.2).

Pomimo, że wyraźny wpływ hamujący produktów leczniczych będących inhibitorami P-gp na farmakokinetykę entrekty nibu nie jest spodziewany, zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów P-gp (np. werapamilu, nifedypiny, felodypiny, fluwoksaminy, paroksetyny) z entrekty nibem ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na entrekty nib (patrz punkt 5.2).

Wpływ produktów leczniczych zwiększających pH żołądka na entrekty nib

Jednoczesne podawanie inhibitora pompy protonowej (ang. proton pump inhibitor, PPI) lanzoprazolu z pojedynczą dawką 600 mg entrekty nibu spowodowało zmniejszenie AUC entrekty nibu o 25% i C_{max} o 23%.

Dostosowanie dawki entrekty nibu nie jest wymagane, gdy jest on podawany jednocześnie z PPI lub innymi lekami zwiększającymi pH żołądka (np. antagonistami receptorów H₂ lub lekami zobojętniającymi).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym powinny mieć wykonany test ciążowy pod nadzorem medycznym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Rozlytrek.

Obecnie nie wiadomo czy entrektytib może obniżać skuteczność działających systemowo hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Dlatego kobiety stosujące działające systemowo hormonalne produkty antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierowe metody mechaniczne.

Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Rozlytrek (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania entrektytibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach i mechanizm działania leku wskazują, że entrektytib może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy jest stosowany podczas ciąży (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Produkt leczniczy Rozlytrek nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Należy poinformować kobiety otrzymujące produkt leczniczy Rozlytrek o jego potencjalnym szkodliwym wpływie na płód. Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym, by w przypadku zajścia w ciążę skontaktowały się z lekarzem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy entrektytib lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią. Należy zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Rozlytrek.

Płodność

Nie przeprowadzono badań płodności zwierząt w celu oceny wpływu entrektytibu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Rozlytrek wpływa w stopniu umiarkowanym na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy pouczyć pacjentów, by nie prowadzili pojazdów, ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia objawów, jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Rozlytrek wystąpią u nich zaburzenia poznawcze, omdlenia, nieostre widzenie lub zawroty głowy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: uczucie zmęczenia, zaparcia, biegunka, zawroty głowy, zaburzenia smaku, obrzęk, zwiększenie masy ciała, niedokrwistość, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, nudności, upośledzenie czucia, ból, wymioty, gorączka, ból stawów, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej oraz duszność, zaburzenia poznawcze, kaszel i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były: zakażenie płuc (5,3%), złamania (4,1%), duszność (3,6%), zaburzenia poznawcze (2,9%), płyn w jamie opłucnej (2,5%) oraz gorączka (2,5%). Trwałe odstawienie leku ze względu na ciężkie działanie niepożądane miało miejsce u 6,0% pacjentów.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych (ang. adverse drug reactions, ADR) występujących u 762 pacjentów dorosłych oraz 91 dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rozlytrek w trzech badaniach klinicznych z udziałem dorosłych (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) oraz jednym badaniu klinicznym w populacji dzieci i młodzieży (STARTRK-NG) oraz jednym badaniem klinicznym z udziałem dorosłych oraz dzieci i młodzieży (TAPISTRY). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 8,6 miesiąca.

Tabela 5 uwzględnia dodatkowych pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z trzech badań klinicznych: STARTRK-NG, STARTRK-2 oraz TAPISTRY. Mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 11,1 miesiąca. Dane dotyczące dzieci i młodzieży podane w opisie wybranych działań niepożądanych odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy Rozlytrek w tej poszerzonej populacji dzieci i młodzieży do oceny bezpieczeństwa (n=91). Profil bezpieczeństwa obserwowany w poszerzonej populacji dzieci i młodzieży był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w zintegrowanej populacji do oceny bezpieczeństwa przedstawionym w Tabeli 4 poniżej.

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Przyjęto następujące kategorie częstości występowania: bardzo często $\geq 1/10$, często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania niepożądane w każdej klasie układów i narządów wymieniono według malejącej częstości.

Tabela 4: Działania niepożądane występujące u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rozlytrek w badaniach klinicznych (n=853)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Kategoria częstości (wszystkie stopnie nasilenia)	Stopień ≥ 3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego	15,7	Bardzo często	2,7
	Zakażenie płuc ¹	14,4	Bardzo często	6,1*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	33,4	Bardzo często	9,7
	Neutropenia ²	15,8	Bardzo często	6,1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała	34,1	Bardzo często	10,6
	Hiperurykemia	16,4	Bardzo często	2,3
	Zmniejszenie łaknienia	13,0	Bardzo często	0,7
	Odwodnienie	6,6	Często	1,1
	Zespół rozpadu guza	0,2	Niezbyt często	0,2*
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ³	36,5	Bardzo często	1,9
	Zaburzenia smaku	35,8	Bardzo często	0,2
	Zaburzenia czucia ⁴	24,9	Bardzo często	0,4
	Zaburzenia poznawcze ⁵	23,3	Bardzo często	3,6
	Neuropatia obwodowa czuciowa ⁶	16,2	Bardzo często	1,1
	Ból głowy	16,1	Bardzo często	0,6
	Ataksja ⁷	15,1	Bardzo często	1,5
	Zaburzenia snu ⁸	12,8	Bardzo często	0,4
	Zaburzenia nastroju ⁹	9,4	Często	0,6
	Omdlenia	5,0	Często	3,5
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie ¹⁰	11,7	Bardzo często	0,2
Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca ¹¹	5,4	Często	2,5*
	Wydłużenie odstępu QTc w badaniu elektrokardiograficznym	3,6	Często	0,9
	Zapalenie mięśnia sercowego	0,2	Niezbyt często	0,1
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja ¹²	15,9	Bardzo często	2,3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	23,8	Bardzo często	4,9*
	Kaszel	21,1	Bardzo często	0,4
	Płyn w jamie opłucnej	6,0	Często	2,2
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie	42,3	Bardzo często	0,4
	Biegunka	37,9	Bardzo często	2,2
	Nudności	30,0	Bardzo często	0,6
	Wymioty	25,1	Bardzo często	1,1
	Ból brzucha	11,6	Bardzo często	0,6
	Zaburzenia połykania	10,7	Bardzo często	0,6
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności AspAT	21,1	Bardzo często	2,9
	Zwiększenie aktywności ALAT	20,2	Bardzo często	3,2
	Wysypka ¹³	13,4	Bardzo często	1,2

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Kategoria częstości (wszystkie stopnie nasilenia)	Stopień ≥ 3 (%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcja nadwrażliwości na światło	1,9	Często	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	21,0	Bardzo często	0,7
	Ból mięśni	19,7	Bardzo często	0,8
	Złamania ¹⁴	11,3	Bardzo często	3,4
	Oslabienie mięśni	10,4	Bardzo często	1,3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	31,5	Bardzo często	1,2
	Zatrzymanie moczu ¹⁵	10,4	Bardzo często	0,6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia ¹⁶	43,5	Bardzo często	5,0
	Obrzęk ¹⁷	34,3	Bardzo często	1,8
	Ból ¹⁸	25,6	Bardzo często	1,5
	Gorączka	23,8	Bardzo często	0,9
* Stopień 3 do 5, w tym działania niepożądane prowadzące do zgonu (w tym 4 przypadki zapalenia płuc, 2 przypadki duszności, 1 przypadek niewydolności serca i 1 przypadek zespołu rozpadu guza). ¹ Zakażenie płuc (zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc, zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych) ² Neutropenia (neutropenia, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych) ³ Zawroty głowy (zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ortostatyczne zawroty głowy) ⁴ Zaburzenia czucia (parestezje, przeczulica, niedoczulica, zaburzenia czucia) ⁵ Zaburzenia poznawcze (zaburzenia poznawcze, stan splątania, upośledzenie pamięci, zaburzenia uwagi, amnezja, zmiany stanu psychicznego, halucynacje, majaczenie, dezorientacja, mgła mózgowa, zespół nadpobudliwości psycho-ruchowej z deficytem uwagi, „omamy wzrokowe”, „omamy słuchowe”, upośledzenie umysłowe, zaburzenia psychiczne) ⁶ Neuropatia obwodowa czuciowa (nerwoból, neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowa) ⁷ Ataksja (ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia chodu) ⁸ Zaburzenia snu (hipersomnia, bezsenność, zaburzenie snu, senność) ⁹ Zaburzenia nastroju (lęk, afekt labilny, zaburzenia afektywne, pobudzenie, obniżenie nastroju, nastrój euforyczny, zmiany nastroju, wahania nastroju, drażliwość, depresja, utrzymujące się zaburzenia depresyjne, spowolnienie psycho-ruchowe) ¹⁰ Nieostre widzenie (podwójne widzenie, nieostre widzenie, zaburzenie widzenia) ¹¹ Zastoinowa niewydolność serca (ostra niewydolność prawej komory, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, przewlekła niewydolność prawej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, obrzęk płuc) ¹² Hipotensja (hipotensja, hipotensja ortostatyczna) ¹³ Wysypka (wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa) ¹⁴ Złamania (złamanie panewki stawu biodrowego, złamanie kostki, złamanie awulsyjne, zapalenie kaletki maziowej, uraz chrząstki, złamanie obojczyka, złamanie kompresyjne, złamanie szyjki kości udowej, złamanie kości udowej, złamanie kości strzałkowej, złamanie kości stopy, złamanie, złamanie kości krzyżowej, złamanie w obrębie dłoni, złamanie w obrębie stawu biodrowego, złamanie kości ramiennej, złamanie kości biodrowej, złamanie zuchwy, uraz stawu, złamanie kończyny, złamanie kończyny dolnej, złamanie kręgu lędźwiowego, złamanie osteoporotyczne, złamanie patologiczne, złamanie miednicy, złamanie żebra, kompresyjne złamanie kręgosłupa, kręgozmyk, złamanie mostka, złamanie kręgosłupa, kręgozmyk, złamanie mostka, złamanie przewlekle, pęknięcie błony maziowej, złamanie kręgu piersiowego, złamanie kości piszczelowej, złamanie kości łokciowej, złamanie kości nadgarstka) ¹⁵ Zatrzymanie moczu (zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, zaburzenia oddawania moczu, nagłe parcie na mocz) ¹⁶ Uczucie zmęczenia (uczucie zmęczenia, osłabienie) ¹⁷ Obrzęk (obrzęk twarzy, zatrzymanie płynów, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa) ¹⁸ Ból (ból pleców, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kończyny)				

Tabela 5: Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rozlytrek w badaniach klinicznych (n=91)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Niemowlęta i małe dzieci ¹ (n=21)	Dzieci ² (n=55)	Młodzież ³ (n=15)	Wszyscy pacjenci z populacji dzieci i młodzieży (n=91)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie płuc (28,6%), Zakażenie dróg moczowych (23,8%)	Zakażenie dróg moczowych (23,6%), Zakażenie płuc (16,4%)		Zakażenie dróg moczowych (19,8%), Zakażenie płuc (17,6%)
	Często			Zakażenie płuc (6,7%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość (61,9%), Neutropenia (47,6%)	Niedokrwistość (34,5%), Neutropenia (27,3%)	Niedokrwistość (33,3%), Neutropenia (33,3%)	Niedokrwistość (40,7%), Neutropenia (33,0%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała (23,8%), Zmniejszenie łaknienia (14,3%)	Zwiększenie masy ciała (38,5%), Zmniejszenie łaknienia (29,1%), Odwodnienie (12,7%)	Zwiększenie masy ciała (53,3%), Zmniejszenie łaknienia (13,3%), Hiperurykemia (13,3%)	Zwiększenie masy ciała (38,5%), Zmniejszenie łaknienia (23,1%)
	Często	Odwodnienie (4,8%), Hiperurykemia (4,8%)	Hiperurykemia (3,6%)		Odwodnienie (8,8%), Hiperurykemia (5,5%)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często		Ból głowy (32,7%), Zaburzenia nastroju (16,4%), Zaburzenia snu (16,4%), Zawroty głowy (14,5%), Ataksja (10,9%)	Zaburzenia smaku (20%), Zaburzenia nastroju (13,3%), Zaburzenia poznawcze (13,3%), Zaburzenia czucia (13,3%)	Ból głowy (20,9%), Zaburzenia nastroju (14,3%), Zaburzenia snu (13,2%)
	Często	Zaburzenia nastroju (9,5%), Zaburzenia snu (9,5%), Zaburzenia poznawcze (9,5%), Ataksja (4,8%), Neuropatia obwodowa czuciowa (4,8%), Omdlenia (4,8%)	Zaburzenia poznawcze (9,1%), Zaburzenia smaku (9,1%), Zaburzenia czucia (5,5%), Omdlenia (5,5%), Neuropatia obwodowa czuciowa (5,5%)	Ból głowy (6,7%), Zaburzenia snu (6,7%), Neuropatia obwodowa czuciowa (6,7%), Omdlenia (6,7%)	Zaburzenia poznawcze (9,9%), Zawroty głowy (8,8%), Zaburzenia smaku (8,8%), Ataksja (7,7%), Zaburzenia czucia (5,5%), Neuropatia obwodowa czuciowa

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Niemowlęta i małe dzieci ¹ (n=21)	Dzieci ² (n=55)	Młodzież ³ (n=15)	Wszyscy pacjenci z populacji dzieci i młodzieży (n=91)
					(5,5%), Omdlenia (5,5%)
Zaburzenia oka	Często		Nieostre widzenie (7,3%)	Nieostre widzenie (6,7%)	Nieostre widzenie (5,5%)
Zaburzenia serca	Często	Zastoinowa niewydolność serca (9,5%), Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (9,5%)	Zastoinowa niewydolność serca (5,5%), Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (5,5%),		Zastoinowa niewydolność serca (5,5%), Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (5,5%)
Zaburzenia naczyńiowe	Często	Hipotensja (9,5%)	Hipotensja (7,3%)	Hipotensja (6,7%)	Hipotensja (7,7%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel (42,9%)	Kaszel (40%)	Kaszel (20%), Duszność (13,3%)	Kaszel (37,4%)
	Często	Duszność (4,8%)	Duszność (9,1%), Płyn w jamie opłucnej (5,5%)	Płyn w jamie opłucnej (6,7%)	Duszność (8,8%), Płyn w jamie opłucnej (4,4%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty (47,6%), Biegunka (42,9%), Zaparcie (42,9%)	Wymioty (43,6%), Biegunka (43,6%), Zaparcie (36,4%), Nudności (34,5%), Ból brzucha (25,5%)	Nudności (40%), Zaparcie (33,3%), Wymioty (20%), Biegunka (20%), Ból brzucha (13,3%)	Wymioty (40,7%), Biegunka (39,6%), Zaparcie (37,4%), Nudności (28,6%), Ból brzucha (19,8%)
	Często	Ból brzucha (9,5%), Nudności (4,8%)			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AlAT (47,6%), Zwiększenie aktywności AspAT (42,9%)	Zwiększenie aktywności AspAT (29,1%), Zwiększenie aktywności AlAT (25,5%)	Zwiększenie aktywności AspAT (53,3%), Zwiększenie aktywności AlAT (46,7%)	Zwiększenie aktywności AspAT (36,3%), Zwiększenie aktywności AlAT (34,1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (38,1%)	Wysypka (21,8%)		Wysypka (22%)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Niemowlęta i małe dzieci ¹ (n=21)	Dzieci ² (n=55)	Młodzież ³ (n=15)	Wszyscy pacjenci z populacji dzieci i młodzieży (n=91)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często		Złamania (40%), Ból stawów (16,4%)	Złamania (20%), Osłabienie mięśni (13,3%), Ból mięśni (13,3%)	Złamania (29,7%), Ból stawów (11%)
	Często	Złamania (9,5%)	Osłabienie mięśni (7,3%), Ból mięśni (7,3%)	Ból stawów (6,7%)	Osłabienie mięśni (6,6%), Ból mięśni (6,6%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (19%)	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (34,5%), Zatrzymanie moczu (18,2%)	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (46,7%)	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (33%), Zatrzymanie moczu (14,3%)
	Często	Zatrzymanie moczu (9,5%)		Zatrzymanie moczu (6,7%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka (61,9%)	Gorączka (50,9%), Uczucie zmęczenia (40%), Ból (30,9%), Obrzęk (14,5%)	Ból (33,3%), Gorączka (33,3%), Uczucie zmęczenia (20%)	Uczucie zmęczenia (28,6%), Ból (26,4%), Gorączka (50,5%), Obrzęk (11%)
	Często	Ból (9,5%), Obrzęk (9,5%), Uczucie zmęczenia (4,8%)			
% dotyczą wszystkich stopni ¹Niemowlęta/małe dzieci (od ≥ 28 dni do < 24 miesięcy): Zgłoszonymi działaniami stopnia ≥ 3 były: neutropenia, zwiększenie masy ciała, zakażenie płuc, niedokrwistość, zwiększenie aktywności AspAT, ból brzucha i zakażenie dróg moczowych ²Dzieci (w wieku ≥ 24 miesięcy do < 12 lat): Zgłoszonymi działaniami stopnia ≥ 3 były: neutropenia, zwiększenie masy ciała, złamania, zakażenie płuc, niedokrwistość, zwiększenie aktywności AlAT, omdlenie, zwiększenie aktywności AspAT, ataksja, duszność, ból brzucha, zastoinowa niewydolność serca, uczucie zmęczenia, ból głowy, ból, gorączka, zakażenie dróg moczowych, ból stawów, zaburzenia poznawcze, zaparcie, kaszel, zmniejszone łaknienie, odwodnienie, hipotensja, osłabienie mięśni, obrzęk i wymioty ³Młodzież (w wieku ≥ 12 do < 18 lat): Zgłoszonymi działaniami stopnia ≥ 3 były: neutropenia, zwiększenie masy ciała, złamania, zakażenie płuc i ból głowy					

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia poznawcze

W badaniach klinicznych zgłaszano różnorodne objawy poznawcze (patrz punkt 4.4). Obejmowały one zdarzenia zgłaszane jako zaburzenia poznawcze (6,4%), stan splątania (6,2%), upośledzenie pamięci (4,9%), zaburzenia uwagi (4,1%), amnezję (2,3%), zmiany stanu psychicznego (0,9%), halucynacje (0,8%), majaczenie (0,8%), dezorientację (0,5%), mgłę mózgową (0,4%), zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (0,2%), omamy wzrokowe (0,2%), omamy słuchowe (0,1%), upośledzenie umysłowe (0,1%) i zaburzenia psychiczne (0,1%). Zaburzenia poznawcze w 3. stopniu nasilenia zgłoszono u 3,6% pacjentów. U dorosłych pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przed rozpoczęciem leczenia w badaniu częstość

występowania tych działań niepożądanych była większa (30%) w porównaniu z pacjentami dorosłymi bez zajęcia OUN (22,6%). Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń poznawczych wynosiła 0,95 miesiąca. Wśród dzieci i młodzieży u 2,2% (2/91) pacjentów wystąpiły zaburzenia uwagi o nasileniu stopnia 1., a u 2,2% (2/91) pacjentów wystąpiły zaburzenia uwagi o nasileniu stopnia 2.

Złamania

Złamania wystąpiły u 9,1% (69/762) dorosłych pacjentów i 29,7% (27/91) dzieci i młodzieży. Ogółem, ocena w kierunku zajęcia przez nowotwór miejsca złamania była niewystarczająca, jednak u niektórych pacjentów zgłoszono nieprawidłowości w badaniach radiologicznych mogące wskazywać na zajęcie przez nowotwór tego obszaru. Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i w populacji dzieci i młodzieży większość złamań stanowiły złamania biodra lub inne złamania kończyn dolnych (np. trzonu kości udowej lub piszczelowej), a niektóre złamania powstały w wyniku upadku lub innego urazu.

Mediana czasu do wystąpienia złamania wyniosła 8,11 miesiąca (zakres: 0,26 miesiąca do 45,34 miesiąca) u pacjentów dorosłych. Leczenie produktem leczniczym Rozlytrek zostało czasowo przerwane u 26,1% pacjentów dorosłych, którzy doświadczyli złamania. U osiemnastu dorosłych pacjentów czasowo przerwano leczenie produktem leczniczym Rozlytrek, a u dwóch dorosłych pacjentów leczenie zostało trwale przerwane z powodu złamań. U dwóch dorosłych pacjentów zmniejszono dawkę produktu leczniczego Rozlytrek z powodu złamań.

Łącznie 52 zdarzenia związane ze złamaniami zostało odnotowanych u 27 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, przy czym u 14 pacjentów wystąpił więcej niż jeden przypadek złamania. U dzieci i młodzieży złamania występowały głównie u pacjentów w wieku poniżej 12 lat. Złamania zrosły się u 85,2% (23/27) pacjentów z populacji dzieci i młodzieży. Mediana czasu do złamania wynosiła 4,3 miesiąca (zakres od 2,0 miesięcy do 28,65 miesiąca) w tej grupie chorych. U dwunastu pacjentów wystąpiły złamania o nasileniu stopnia 2., a u 10 pacjentów wystąpiły złamania o nasileniu stopnia 3. Siedem spośród złamań o nasileniu stopnia 3. było złamaniami ciężkimi. Leczenie produktem leczniczym Rozlytrek zostało przerwane u 18,5% (5/27) pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży, u których wystąpiły złamania. Sześciu pacjentów z populacji dzieci i młodzieży zakończyło leczenie produktem leczniczym Rozlytrek z powodu złamań. U jednego pacjenta z populacji dzieci i młodzieży zmniejszono dawkę produktu leczniczego Rozlytrek z powodu złamań.

Ataksja

Ataksję (w tym ataksję, zaburzenia równowagi oraz zaburzenia chodu) zgłaszano u 15,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia ataksji wyniosła 0,5 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 65,48 miesiąca), natomiast mediana czasu trwania: 0,7 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 11,99 miesiąca). U większości (55,8%) pacjentów ataksja ustępowała. Działania niepożądane związane z ataksją występowały częściej u pacjentów w podeszłym wieku (24,2%) niż u osób w wieku poniżej 65 lat (11,8%).

Omdlenia

Omdlenie zgłaszano u 5,0% pacjentów. U niektórych pacjentów omdlenie zgłaszano łącznie z jednocześnie występującą hipotensją, odwodnieniem lub wydłużeniem odstępu QTc, a u innych pacjentów nie zgłoszono innych jednoczesnych działań niepożądanych.

Wydłużenie odstępu QTc

Wśród 853 pacjentów, którzy otrzymali entrekty nib w badaniach klinicznych, u 47 (7,2%) z co najmniej jednym badaniem EKG po punkcie początkowym badania klinicznego wystąpiło wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms po rozpoczęciu podawania entrekty nibu, a u 27 (4,1%) pacjentów odstęp QTcF wyniósł >500 ms (patrz punkt 4.4).

Neuropatia obwodowa czuciowa

Przypadki neuropatii obwodowej czuciowej zgłaszano u 16,2% pacjentów. Mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 0,71 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 81,97 miesiąca), a mediana czasu jej trwania wyniosła 0,9 miesiąca (zakres: 0,07 miesiąca do 41 miesiąca). U 48,6% pacjentów neuropatia obwodowa ustąpiła.

Zaburzenia oka

W badaniach klinicznych zgłaszano zaburzenia oka, w tym nieostre widzenie (9%), zaburzenia widzenia (1,9%) i podwójne widzenie (1,8%). Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń oka wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 49,61 miesiąca). Mediana czasu trwania zaburzeń oka wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 14,98 miesiąca). U 54% pacjentów działania niepożądane związane z zaburzeniami oka ustąpiły.

Dzieci i młodzież

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Rozlytrek u dzieci i młodzieży jest na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rozlytrek u dzieci i młodzieży ustalono w oparciu o dane od 91 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży uczestniczących w 3 badaniach klinicznych (STARTRK-NG, STARTRK-2 i TAPISTRY). Spośród nich 21 pacjentów było w wieku od 28 dni do < 2 lat, 55 pacjentów było w wieku ≥ 2 do < 12 lat, a 15 pacjentów było w wieku ≥ 12 do < 18 lat.

Działaniami niepożądanymi i odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych stopnia nasilenia 3. lub 4. o częstości wyższej (częstość wyższa o co najmniej 5%) wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi były: neutropenia (19,8% w porównaniu z 4,5%), zwiększenie masy ciała (18,7% w porównaniu z 9,6%), złamania kości (11% w porównaniu z 2,5%) i zakażenie płuc (11% w porównaniu z 5,5%). Nie obserwowano zdarzeń w 5. stopniu nasilenia u 91 pacjentów z rozszerzonej populacji dzieci i młodzieży do oceny bezpieczeństwa. Zdarzeniami stopnia 3. i 4., które występowały z częstością $\geq 5\%$ były: neutropenia (19,8%), zwiększenie masy ciała (18,7%), złamania (11%), zakażenie płuc (11%) i anemia (8,8%).

Profil bezpieczeństwa w każdej grupie wiekowej (niemowlęta i małe dzieci, dzieci i młodzież) jest podobny do ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rozlytrek u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

W grupie 853 pacjentów, którzy otrzymali entrektytib w badaniach klinicznych, 227 (26,6%) pacjentów było w wieku 65 lat lub starszym, a 53 (6,2%) było w wieku 75 lat lub starszym. Ogólny profil bezpieczeństwa entrektytibu u pacjentów w podeszłym wieku jest podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego u chorych w wieku poniżej 65 lat. Działania niepożądane, które występowały częściej (z częstością większą o co najmniej 5%) u pacjentów w wieku podeszłym niż u chorych w wieku poniżej 65 lat, to: zawroty głowy (44,9% w porównaniu z 33,4%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (35,7% w porównaniu z 30%), hipotensja (19,8% w porównaniu z 14,5%) oraz ataksja (24,2% w porównaniu z 11,8%).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Pacjenci, u których wystąpi przedawkowanie, wymagają ścisłego nadzoru i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Nie istnieje znane antidotum na entrektytib.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EX14

Mechanizm działania

Entrektynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora tropomiozynowego TRKA, TRKB i TRKC (kodowanych przez geny kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego [*NTRK*] odpowiednio *NTRK1*, *NTRK2* i *NTRK3*), protoonkogenowej białkowej kinazy tyrozynowej ROS (*ROS1*) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK) z IC₅₀ o wartości 0,1 do 2 nM. Główny aktywny metabolit entrektynibu - M5, wykazywał w warunkach *in vitro* podobną siłę działania i aktywność w stosunku do TRK, ROS1 i ALK.

Białka fuzyjne, w tym domeny kinaz TRK, ROS1 lub ALK wywierają rakotwórczy potencjał poprzez nadmierną aktywację kaskady sygnałów prowadzącej do nieograniczonej proliferacji komórek. Entrektynib w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazał działanie hamujące na linii komórek nowotworowych pochodzących z licznych typów guzów, w tym guzów podskórnych i wewnątrzczaszkowych, zawierających geny fuzyjne *NTRK*, *ROS1* i *ALK*.

Wcześniejsze leczenie innymi lekami hamującymi te same kinazy może powodować powstawanie oporności na entrektynib. Mutacje oporności w domenie kinazy TRK zidentyfikowane po odstawieniu entrektynibu obejmują *NTRK1* (G595R, G667C) i *NTRK3* (G623R, G623E i G623K). Mutacje oporności w domenie kinazy ROS1 zidentyfikowane po przerwaniu stosowania entrektynibu obejmują G2032R, F2004C i F2004I.

Nie są znane przyczyny molekularne pierwotnej oporności na entrektynib. W związku z tym nie wiadomo, czy współwystępowanie czynnika onkogennego i fuzji genu *NTRK* wpływa na skuteczność hamowania TRK.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Guzy lite z obecnością fuzji genu *NTRK*

Skuteczność u dorosłych pacjentów

Skuteczność produktu leczniczego Rozlytrek była oceniana na podstawie zbiorczych danych dla podgrup dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami litym z fuzją genu *NTRK*, włączonych do jednego z trzech wieloośrodkowych, otwartych, jednoramiennych badań klinicznych (ALKA, STARTRK-1 lub STARTRK-2) lub wieloośrodkowego, otwartego, wielokohortowego badania klinicznego TAPISTRY. Do grupy zbiorczej zostali włączeni pacjenci z guzem litym z potwierdzoną obecnością fuzji genu *NTRK*; z chorobą mierzalną przy użyciu kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) wersja 1.1; którzy zostali poddani obserwacji kontrolnej trwającej co najmniej 12 miesięcy od momentu pierwszej oceny nowotworu dokonanej po rozpoczęciu leczenia i którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TRK (wyłączano pacjentów ze współwystępującymi mutacjami kierującymi, jeśli były znane). Pacjenci z pierwotnymi guzami OUN byli oceniani osobno z wykorzystaniem kryteriów oceny odpowiedzi w neuroonkologii (ang. Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO). Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Rozlytrek doustnie w dawce 600 mg na dobę do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub do progresji choroby. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR) oceniany przez Zaslepiiony Niezależny Centralny Komitet Oceniający (ang. Blinded Independent Central Review, BICR), zgodnie z RECIST wersja 1.1.

Skuteczność oceniano u 242 pacjentów z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* włączonych do tych badań. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: 47,5% mężczyzn, mediana wieku 58 lat (zakres 19 lat do 92 lat), 37,2% oraz 9,9% pacjentów było odpowiednio w wieku 65 lub więcej lat i 75 lub więcej lat, 49,4% pacjentów rasy białej kaukaskiej, 36,5% pacjentów rasy azjatyckiej, 3,3% pacjentów pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego i 61,9% nigdy niepalących tytoniu. Wyjściowy stan sprawności według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wyniósł 0 (42,1%), 1 (50%) lub 2 (7,9%). U większości pacjentów (95,5%) występowały przerzuty [najczęstszą lokalizacją przerzutów było płuco (62,8%), węzły chłonne (49,2%), wątroba (33,1%), kości (31%) i mózg (16,5%)], u 4,5% pacjentów choroba była miejscowo zaawansowana. Odpowiednio 76,9% i 52,5% pacjentów było wcześniej poddanych leczeniu operacyjnemu i radioterapii z powodu występującej u nich choroby nowotworowej. 71,5% pacjentów otrzymało wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapię (61,6%), a 37,2% pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia systemowego w chorobie przerzutowej. Najczęściej występującymi nowotworami były rak płuca (24,8%), mięsak (19%), nowotwory ślinianek (15,7%), rak tarczycy (13,6%), rak jelita grubego (7%) oraz rak piersi (7%). Całkowita mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 35,1 miesiąca.

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK* zostały podsumowane w Tabeli 6.

Tabela 6: Ogólna skuteczność według BICR u dorosłych pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK*

Punkt końcowy oceny skuteczności	Rozlytrek n=242
Pierwszorzędowe punkty końcowe (w ocenie BICR; RECIST 1.1)	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	
Liczba odpowiedzi	152/242
ORR% (95% CI*)	62,8% (56,4; 68,9)
Odpowiedź całkowita, n (%)	41 (16,9%)
Odpowiedź częściowa, n (%)	111 (45,9%)
Czas trwania odpowiedzi**	
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	86/152 (56,6%)
Mediana, miesiące (95% CI)	22 (16,6; 30,4)
Odpowiedź trwająca 6 miesięcy % (95% CI)	85% (80; 91)
Odpowiedź trwająca 9 miesięcy % (95% CI)	78% (71; 84)
Odpowiedź trwająca 12 miesięcy % (95% CI)	69% (62; 77)
*Przedziały ufności (CI) obliczono metodą Cloppera-Pearsona.	
**Mediana i odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły zdarzenia na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera	

Odsetki obiektywnych odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi z uwzględnieniem rodzaju guza u pacjentów dorosłych z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* przedstawiono poniżej w Tabeli 7.

Tabela 7: Skuteczność u dorosłych pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK* według rodzaju guza

Typ guza	Liczba pacjentów (n=242)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Zakres (miesiące)
Mięsak	46	29 (63)	(47,6; 76,8)	2,8; 68,6*
Niedrobnokomórkowy rak płuca	60	38 (63,3)	(49,9; 75,4)	3,1; 71,6*
Rak ślinianek (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8; 94)	2,8; 73,5*
Rak piersi (wydzielniczy)	12	10 (83,3)	(51,6; 97,9)	5,5; 69,9*
Rak piersi (niewydzielniczy)	2	NE, PR	N.d.	4,2
Rak piersi, (nieokreślony)	2	NE, NE	N.d.	N.d.
Rak piersi, (przewodowy)	1	PD	N.d.	N.d.
Rak tarczycy	33	20 (60,6)	(42,1; 77,1)	5,6; 60,7
Rak jelita grubego	17	6 (35,5)	(14,2; 61,7)	5,6*; 24*
Rak neuroendokrynnny	8	5 (62,5)	(24,5; 91,5)	7,4; 31,1
Rak głowy i szyi	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 56,5*
Rak trzustki	6	4 (66,7)	(22,3; 95,7)	5,6*; 12,9
Rak o nieznanym ognisku pierwotnym	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Rak jajnika	1	Bez CR/PD	N.d.	N.d.
Rak błony śluzowej macicy	1	PR	N.d.	38,2
Rak dróg żółciowych	1	PR	N.d.	9,3
Nowotwór układu pokarmowego (inny)	1	CR	N.d.	30,4
Nowotwór układu pokarmowego (nie CRC)	1	PD	N.d.	N.d.
Neuroblastoma	1	NE	N.d.	N.d.
Rak gruczołu krokowego	1	PD	N.d.	N.d.
Rak prącia	1	PD	N.d.	N.d.
Rak nadnerczy	1	PD	N.d.	N.d.

* Obserwacje ucięte
ORR: wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; DOR: czas trwania odpowiedzi; MASC: nowotwór złośliwy gruczołów ślinowych, biologicznie i morfologicznie odpowiadający wydzielniczemu rakowi piersi (ang. mammary analogue secretory carcinoma); N.d.: nie dotyczy z powodu małej liczby lub braku odpowiedzi; CRC: rak jelita grubego; CR: odpowiedź całkowita (ang. complete response); PR: odpowiedź częściowa (ang. partial response); PD: progresja choroby (ang. progressive disease); NE: niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable).

Ponieważ nowotwory z obecnością fuzji genu *NTRK* są rzadkie, badano pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, przy czym liczba chorych na niektóre rodzaje nowotworów była ograniczona, co powodowało, że oszacowania ORR dotyczące rodzajów nowotworów były niepewne. ORR w całej populacji może nie odzwierciedlać oczekiwanej odpowiedzi w konkretnym rodzaju nowotworu.

ORR u 122 pacjentów z szeroką charakterystyką molekularną przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek wynosiła 59,8% (95% CI: 50,6; 68,6); spośród nich, ORR u 97 pacjentów, u których występowały inne zmiany genomowe oprócz fuzji genu *NTRK*, wyniosła 55,7% (95% CI: 45,2; 65,8), a ORR u 25 pacjentów bez innych zmian genomowych wyniosła 76% (95% CI: 54,9; 90,6).

Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych

W wyniku oceny BICR wskazano podgrupę 36 dorosłych pacjentów, u których występowały przerzuty do OUN przed przystąpieniem do badania, w tym u 20 pacjentów występowały mierzalne zmiany w OUN. Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych (ang. intracranial, IC) oceniona przez BICR według kryteriów RECIST wersja 1.1 stwierdzono u 14 z 20 pacjentów (7 CR i 7 PR) dla ORR 70% (95% CI: 45,7; 88,1) i mediany DOR 19,7 miesiące (95% CI: 7,4; 26,6). Pięciu z tych 20

pacjentów otrzymało radioterapię wewnątrzczaszkową do mózgu w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek.

Pierwotne guzy OUN

W trzech badaniach klinicznych 16 dorosłych pacjentów z pierwotnymi guzami w OUN było leczonych produktem leczniczym Rozlytrek z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. U dwóch z 16 dorosłych pacjentów wystąpiła obiektywna odpowiedź oceniana według BICR na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w neuroonkologii (Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO).

Skuteczność u dzieci i młodzieży

Skuteczność produktu leczniczego Rozlytrek oceniono u 44 dzieci i młodzieży z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK* włączonych do badania STARTRK-NG lub TAPISTRY.

Aby być włączonym do tej analizy u pacjentów musiał występować guz lity z potwierdzoną obecnością fuzji genu *NTRK*; co najmniej 6-miesięczny okres obserwacji, brak wcześniejszego leczenia inhibitorem TRK, przyjęcie co najmniej jednej dawki entrektynybii oraz obecność choroby mierzalnej lub możliwej do oceny w punkcie początkowym badania. Pacjenci otrzymywali dawki produktu leczniczego Rozlytrek z przedziału od 20 mg do 600 mg raz na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był potwierdzony ORR oceniany przez BICR według kryteriów RECIST wersja 1.1 w odniesieniu do guzów o lokalizacji pozaczaszkowej oraz według kryteriów RANO w odniesieniu do pierwotnych guzów w OUN. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały czas trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w ocenie BICR oraz czas do wystąpienia pierwszej obiektywnej potwierdzonej odpowiedzi (CR lub PR).

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: 45,5% pacjentów płci męskiej, mediana wieku 4 lata (zakres: od 2 miesięcy do 15 lat), 52,3% osób rasy białej, 34,1% osób rasy żółtej i 9,1% osób pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego, przy czym mediana BSA wyniosła 0,73 m² (zakres: 0,2-1,9 m²). W punkcie początkowym u 23,8% pacjentów występowała choroba z przerzutami, u 76,2% pacjentów – choroba miejscowo zaawansowana, a 43,2% pacjentów nie stosowało wcześniej żadnego leczenia układowego z powodu występującej u nich choroby nowotworowej. Większość pacjentów otrzymała wcześniej leczenie choroby nowotworowej w postaci leczenia chirurgicznego (n=24), radioterapii (n=8) i (lub) terapii układowej (n=25). Miejsca występowania choroby uogólnionej obejmowały: inne lokalizacje (4 pacjentów), mózg (3 pacjentów) i płuco (3 pacjentów). U 45,5% pacjentów występowały pierwotne guzy w OUN. Mediana całkowitego czasu trwania obserwacji wyniosła 24,2 miesiąca.

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u pacjentów z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* podsumowano w Tabeli 8.

Tabela 8: Ogólna skuteczność według BICR u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z guzami litymi z fuzją genu *NTRK*

Punkt końcowy oceny skuteczności	Rozlytrek n = 44
<i>Pierwszorzędowe punkty końcowe**</i>	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	
Liczba odpowiedzi	32/44
ORR% (95% CI***)	72,7% (57,21; 85,04)
Odpowiedź całkowita, n (%)	20 (45,5%)
Odpowiedź częściowa, n (%)	12 (27,3%)
<i>Drugorzędowe punkty końcowe**</i>	
DOR *	
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	6/32 (18,8%)
Mediana, miesiące (95% CI)	NE (25,4; NE)

Punkt końcowy oceny skuteczności	Rozlytrek n = 44
Odpowiedź trwająca 6 miesięcy % (95% CI)	97% (90; 100)
Odpowiedź trwająca 9 miesięcy % (95% CI)	97% (90; 100)
Odpowiedź trwająca 12 miesięcy % (95% CI)	84% (70; 99)
NE = niemożliwe do oszacowania. *Mediana i i odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły zdarzenia obliczone na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera **Obejmuje pacjentów z chorobą mierzalną lub możliwą do oceny. Analiza BICR według kryteriów RECIST wersja 1.1 w przypadku guzów litych (24 pacjentów) i według kryteriów RANO w przypadku pierwotnych guzów w OUN (20 pacjentów) *** Przedziały ufności (CI) obliczone metodą Cloppera-Pearsona.	

Odsetek obiektywnych odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi w zależności od rodzaju guza u dzieci i młodzieży z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9: Skuteczność z uwzględnieniem rodzaju guza u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z guzami litymi z fuzją genu *NTRK*

Rodzaj guza	Pacjenci (n=44)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Zakres (miesiące)
Pierwotny guz w OUN	20	10 (50)	(27,2; 72,8)	5,5; 42,3*
Włóknakiomęsak typu niemowlęcego	11	10 (90,9)	(58,7; 99,8)	5,7*; 24*
Wrzecionowaty	8	8 (100)	(63,1; 100)	5,4*; 23*
Mięsak (inny)	2	PR; Nie CR/Nie PD	N.d.	1,9*
Czerniak	1	CR	N.d.	42,4*
Rak nerki	1	PR	N.d.	9,2*
Rak tarczycy	1	CR	N.d.	11,1*
* Obserwacje ucięte ORR: odsetek obiektywnych odpowiedzi; DOR: czas trwania odpowiedzi; N.d.: nie dotyczy z powodu małej liczby lub braku odpowiedzi; CR: odpowiedź całkowita; PR: odpowiedź częściowa; PD: progresja choroby				

Z uwagi na rzadkie występowanie nowotworów złośliwych z fuzją genu *NTRK*, w badaniu uwzględniono pacjentów z licznymi rodzajami guzów, przy czym liczba pacjentów z niektórymi rodzajami guzów była ograniczona, powodując niepewność w odniesieniu do estymatora ORR w zależności od rodzaju guza. ORR w całkowitej populacji pacjentów może nie odzwierciedlać spodziewanej odpowiedzi u pacjentów z konkretnym rodzajem guza.

ROS1-dodatni NDRP

Skuteczność produktu leczniczego Rozlytrek oceniono na podstawie zbiorczych danych podgrupy pacjentów z *ROS1*-dodatnim przerzutowym NDRP, którzy otrzymywali produkt leczniczy Rozlytrek w dawce 600 mg doustnie raz na dobę i zostali włączeni do jednego z trzech wieloośrodkowych, jednoramiennych, otwartych badań klinicznych (ALKA, STARTRK-1 i STARTRK-2). Aby być włączonym do tej zbiorczej podgrupy, pacjenci musieli mieć histologicznie potwierdzony, przerzutowy lub nawrotowy, *ROS1*-dodatni NDRP, wynik oceny w skali ECOG ≤ 2 , chorobę mierzalną w skali RECIST wersja 1.1, ≥ 6 miesięcy obserwacji kontrolnej i nie otrzymywać wcześniej leczenia inhibitorem *ROS1*. Wszyscy pacjenci zostali poddani ocenie pod kątem obecności zmian w OUN przed rozpoczęciem badania.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były ORR i DOR, oceniane przez BICR zgodnie z RECIST wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały PFS, OS, a u pacjentów z przerzutami do OUN przed rozpoczęciem leczenia w badaniu - IC-ORR i IC-DOR (również oceniane przez BICR na podstawie RECIST wersja 1.1).

Skuteczność oceniono u 161 pacjentów z *ROS1*-dodatnim NDRP. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: 35,4% mężczyzn, mediana wieku 54 lata (zakres: 20 lat do 86 lat), 24,2% oraz 4,3% było w wieku odpowiednio 65 lat i starszym oraz 75 lat i starszym, 44,1% pacjentów rasy białej kaukaskiej, 45,3% pacjentów rasy azjatyckiej, 4,3% pacjentów rasy czarnej, 2,6% pacjentów pochodzenia hiszpańskiego lub Latynosów i 62,7% pacjentów nigdy niepalących. Wyjściowy stan sprawności według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wyniósł 0 (41%), 1 (49,1%) lub 2 (9,9%). U większości pacjentów (98,1%) występowały przerzuty [najczęściej zlokalizowane w węzłach chłonnych (69,6%), płucach (50,3%) oraz mózgu (32,9%)], u 1,9% pacjentów występowała choroba miejscowo zaawansowana, a 37,3% pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia systemowego z powodu choroby w stadium przerzutowym. Pozytywny status wobec *ROS1* oceniono przy użyciu NGS u 83% pacjentów, metodą FISH u 9% pacjentów i metodą RT-PCR u 8% pacjentów. Całkowita mediana czasu trwania obserwacji od otrzymania pierwszej dawki wyniosła 15,8 miesiąca.

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u pacjentów z *ROS1*-dodatnim NDRP zostały podsumowane w Tabeli 10.

Tabela 10: Ogólna skuteczność według BICR u pacjentów z *ROS1*-dodatnim NDRP

Punkt końcowy oceny skuteczności	Rozlytrek n = 161
Pierwszorzędowe punkty końcowe (w ocenie BICR; RECIST 1.1)	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi Liczba odpowiedzi ORR% (95% CI***)	108/161 67,1% (59,25; 74,27)
Odpowiedź całkowita, n (%)	14 (8,7%)
Odpowiedź częściowa, n (%)	94 (58,4%)
Czas trwania odpowiedzi*	
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	48/108 (44,4%)
Zakres (miesiące)	1,8**, 42,3**
Odpowiedź trwająca 6 miesięcy % (95% CI)	83% (76; 90)
Odpowiedź trwająca 9 miesięcy % (95% CI)	75% (67; 84)
Odpowiedź trwająca 12 miesięcy % (95% CI)	63% (53; 73)
Drugorzędowe punkty końcowe (w ocenie BICR; RECIST 1.1)	
PFS*	
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	82/161 (50,9%)
6-miesięczny % PFS (95% CI)	77% (70; 84)
9-miesięczny % PFS (95% CI)	66% (58; 74)
12-miesięczny % PFS (95% CI)	55% (47; 64)
Przeżycie całkowite*	
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	38/161 (23,6%)
6-miesięczny % OS (95% CI)	91% (87; 96)
9-miesięczny % OS (95% CI)	86% (81; 92)
12-miesięczny % OS (95% CI)	81% (74; 87)
*Odsetki pacjentów bez zdarzeń na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera	
**Obserwacje ucięte	
*** Przedziały ufności (CI) obliczono metodą Cloppera-Pearsona.	

U pacjentów z *ROS1*-dodatnim NDRP, u których obserwacja kontrolna trwała ≥ 12 miesięcy (n=94), ORR wynosił 73,4% (95% CI: 63,3; 82), mediana DOR wynosiła 16,5 miesiąca (95% CI: 14,6, 28,6), a mediana PFS 16,8 miesiąca, (95% CI: 12; 21,4).

Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych

Na podstawie oceny BICR określono podgrupę 46 pacjentów z *ROS1*-dodatnim NDRP, u których występowały przerzuty do OUN przed przystąpieniem do badania, w tym u 24 pacjentów występowały mierzalne zmiany w OUN. Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych ocenioną przez BICR według kryteriów RECIST wersja 1.1 stwierdzono u 19 z 24 pacjentów (3 CR i 16 PR) dla ORR 79,2% (95% CI: 57,8; 92,9). Odsetek pacjentów (95% CI) z DOR ≥ 6 miesięcy, ≥ 9 miesięcy oraz ≥ 12 miesięcy wynosił odpowiednio 76% (56; 97), 62% (38, 86) oraz 55% (29; 80) (na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera). Dziewięciu z tych 24 pacjentów otrzymało radioterapię wewnątrzczaszkową do mózgu w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek.

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne entrektynibu i jego głównego aktywnego metabolitu – M5, zostały opisane u pacjentów z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* i *ROS1*-dodatnim NDRP oraz u osób zdrowych. Farmakokinetyka entrektynibu i M5 jest liniowa i nie jest uzależniona od dawki ani czasu. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu tygodnia w przypadku entrektynibu i dwóch tygodni dla M5 po codziennym podawaniu produktu leczniczego Rozlytrek.

Na podstawie danych *in vitro* entrektynib jest słabym substratem P-gp. Dokładny udział P-gp w warunkach *in vivo* nie jest znany. M5 jest substratem P-gp. Entrektynib nie jest substratem BCRP, ale M5 jest substratem BCRP. Entrektynib i M5 nie są substratami OATP1B1 lub OATP1B3.

Wchłanianie

Po pojedynczym doustnym podaniu produktu leczniczego Rozlytrek w dawce 600 mg pacjentom z fuzją genu *NTRK* i *ROS1*-dodatnim NDRP w warunkach po posiłku, entrektynib był szybko wchłaniany osiągając czas do maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) po około 4 do 6 godzin. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że stan stacjonarny był osiągany w ciągu 5 dni w odniesieniu do entrektynibu podawanego w dawce 600 mg raz na dobę.

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu pokarmu na biodostępność entrektynibu.

U zdrowych dorosłych uczestników AUC i C_{max} produktu leczniczego Rozlytrek w postaci granulatu powlekanego były podobne do analogicznych wartości dla kapsułek. Kapsułki Rozlytrek podawane w postaci zawiesiny w wodzie lub mleku, doustnie bądź przez zgłębnik żołądkowy lub nosowo-żołądkowy miały podobne wartości AUC i C_{max} jak kapsułki połykane w całości.

Dystrybucja

Entrektynib i jego główny aktywny metabolit M5 w dużym stopniu wiążą się z białkami osocza ludzkiego, niezależnie od stężenia leku. W osoczu ludzkim entrektynib i M5 wykazywały podobne wiązanie z białkami, przy czym >99% było związane z białkami przy klinicznie istotnych stężeniach.

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki entrektynibu, średnia geometryczna objętość dystrybucji (V_z/F) wyniosła 600 l, sugerując rozległą dystrybucję leku. Przy klinicznie istotnej ekspozycji systemowej entrektynib w stanie stacjonarnym wykazywał stosunek stężenia w mózgu do stężenia w osoczu 0,4 do 2,2 u wielu gatunków zwierząt (myszy, szczury i psy).

Metabolizm

Entrekty nib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 (~76%). Niewielki udział kilku innych CYP i UGT1A4 oszacowano łącznie na <25%. Aktywny metabolit M5 (utworzony przez CYP3A4) i bezpośredni koniugat N-glukuronidowy, M11 (utworzony przez UGT1A4), stanowią dwa główne metabolity zidentyfikowane w krążeniu.

Eliminacja

W populacyjnym modelu farmakokinetycznym oszacowano średnią akumulację w stanie stacjonarnym po podaniu dawki entrekty nibu 600 mg raz na dobę jako 1,89 ($\pm 0,381$) i 2,01 ($\pm 0,437$) dla M5. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki entrekty nibu znakowanego [^{14}C] 83% radioaktywności była wydalana z kałem (36% dawki w postaci niezmienionego entrekty nibu i 22% w postaci M5) przy minimalnym wydalaniu z moczem (3%).

Entrekty nib i M5 stanowią około 73% radioaktywności w krążeniu układowym przy $C_{\max}$, i około połowę AUC_{inf} całkowitej radioaktywności.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej oszacowano klirens pozorny CL/F na 19,6 l/h i 52,4 l/h odpowiednio dla entrekty nibu i M5. Okresy półtrwania w fazie eliminacji entrekty nibu i M5 zostały oszacowane odpowiednio na 20 godzin i 40 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Entrekty nib charakteryzuje się farmakokinetyką liniową w zakresie dawek od 100 mg do 600 mg.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę entrekty nibu oceniano u 78 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku powyżej jednego miesiąca życia. U pacjentów w wieku od > 1 miesiąca do ≤ 6 miesięcy podana dawka wynosiła 250 mg/m² pc.; u pacjentów w wieku > 6 miesięcy podana dawka wynosiła 300 mg/m² pc. w oparciu o pięć kategori BSA, z maksymalną dawką 600 mg u dzieci o powierzchni ciała $\geq 1,51$ m² (BSA).

Z danych uzyskanych z analiz farmakokinetyki populacyjnej wynika, że u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych dawka 300 mg produktu leczniczego Rozlytrek raz na dobę w zakresie BSA od 0,81 m² do 1,10 m², dawka 400 mg produktu leczniczego Rozlytrek raz na dobę w zakresie BSA od 1,11 m² do 1,50 m² i dawka 600 mg produktu leczniczego Rozlytrek raz na dobę w zakresie BSA $\geq 1,51$ m² skutkują podobną ekspozycją systemową, jak u pacjentów dorosłych leczonych dawką 600 mg produktu leczniczego Rozlytrek raz na dobę.

Z danych uzyskanych z analiz nieprzedziałowych u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do < 6 lat wynika, że ogólnoustrojowa ekspozycja na AUC sumy entrekty nibu i M5 u dzieci i młodzieży otrzymujących produkt leczniczy Rozlytrek w dawce 250 mg/m² pc. lub 300 mg/m² pc. raz na dobę była zazwyczaj niższa niż średnia ogólnoustrojowa ekspozycja u dorosłych pacjentów leczonych produktem leczniczym Rozlytrek w dawce 600 mg raz na dobę. Zalecana dawka dla tej grupy wiekowej została ustalona na podstawie dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie odnotowano różnic w ekspozycji na entrekty nib pomiędzy pacjentami w wieku powyżej 65 lat a młodszymi osobami dorosłymi, na podstawie analizy danych farmakokinetycznych.

Zaburzenia czynności nerek

Nieistotne ilości entrektynybu i jego aktywnego metabolitu M5 są usuwane w postaci niezmienionej z moczem (~3% dawki) wskazując na niewielką rolę klirensu nerkowego w eliminacji entrektynybu. Analiza danych farmakokinetyki populacyjnej pokazuje, że zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę entrektynybu. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę entrektynybu jest nieznany.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę entrektynybu badano u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) i ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg entrektynybu, łączne AUC_{last} entrektynybu i M5 nie wykazało istotnych zmian w grupie pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Współczynnik średniej geometrycznej AUC_{last} (90% CI) wynosił 1,30 (0,889; 1,89) w grupie pacjentów z łagodnymi, 1,24 (0,886; 1,73) w grupie pacjentów z umiarkowanymi i 1,39 (0,988; 1,95) w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dla niezwiązanego entrektynybu i M5 współczynnik średniej geometrycznej $AUC_{last(fu)}$ (90% CI) wynosił 1,91 (1,21; 3,02) w grupie pacjentów z łagodnymi, 1,57 (1,06; 2,31) w grupie pacjentów z umiarkowanymi i 2,34 (1,57; 3,48) w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Chociaż wpływ zaburzeń czynności wątroby na niezwiązane parametry PK generalnie podążał w podobnym kierunku jak całkowite parametry PK, ze względu na wysokie niespecyficzne wiązanie w buforze i dużą zmienność, wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Ponadto zaobserwowano również, że zmienność ekspozycji systemowej była wysoka, a obserwowane ekspozycje pokrywały się we wszystkich grupach badanych (patrz punkt 4.2).

Wpływ masy ciała, rasy i płci

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki entrektynybu ze względu na płeć, rasę (dla rasy azjatyckiej, czarnej i białej) oraz masę ciała (4 kg do 130 kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości, aby ustalić potencjalne działanie rakotwórcze entrektynybu.

Genotoksyczność

Entrektynyb nie miał działania mutagennego w warunkach *in vitro* w teście mutacji powrotnych w bakteriach (test Ames), natomiast wykazywał możliwość nieprawidłowej segregacji chromosomów (aneugeniczności) w hodowlach ludzkich limfocytów krwi obwodowej. Entrektynyb nie miał działania klastogennego ani aneugennego w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczurów i nie wywoływał uszkodzenia DNA w testach kometkowych u szczurów.

Zaburzenia płodności

Nie przeprowadzono szczególnych badań płodności na zwierzętach w celu oceny działania entrektynybu. Nie obserwowano niekorzystnego wpływu entrektynybu na męskie ani żeńskie narządy reprodukcyjne szczurów i psów w badaniach toksykologicznych z wielokrotnym podaniem dawki, przy ekspozycji stanowiącej w przybliżeniu odpowiednio 2,4-krotność oraz 0,6-krotność ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu dawki zalecanej do stosowania u ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach rozwoju zarodka i płodu prowadzonych na szczurach obserwowano toksyczny wpływ na matkę (zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia pokarmu), a także wady wrodzone płodu (w tym nieprawidłowe zamknięcie się powłok brzusznych oraz wady wrodzone kręgow i żeber) po podaniu entrektynibu w dawce 200 mg/kg mc./dobę, co stanowi około 2-krotność ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki. Zależne od dawki zmniejszenie masy ciała płodu (niska, średnia i wysoka dawka) i zmniejszone kostnienie szkieletu (średnia i wysoka dawka) obserwowano przy ekspozycji odpowiadającej <2-krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki.

Badania toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych

Toksyczne działanie entrektynibu pod wpływem powtarzanej dawki u dorosłych szczurów i psów oraz młodych szczurów obserwowano w ośrodkowym układzie nerwowym (drgawki, nieprawidłowy chód, drżenie) przy ekspozycji $\geq 0,2$ -krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą C_{max} po podaniu zalecanej dawki, na skórze (strupy/rany); stwierdzono również obniżenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek przy ekspozycji $\geq 0,1$ -krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki. Działanie na wątrobę u dorosłych szczurów i psów (podwyższona aktywność ALAT i martwica komórek wątrobowych) obserwowano przy ekspozycji $\geq 0,6$ -krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki. U psów występowała również biegunka przy ekspozycji $\geq 0,1$ -krotności ekspozycji u ludzi według AUC przy zalecanej dawce oraz wydłużenie odstępu QT/QTc przy ekspozycji $\geq 0,1$ -krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą C_{max} po podaniu zalecanej dawki.

Badanie działania toksycznego u młodych szczurów

W 13-tygodniowym badaniu toksykologicznym na młodych osobnikach szczura, zwierzętom podawano entrektynib codziennie, począwszy od 7. do 97. dnia po urodzeniu (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi od noworodka do dorosłości u ludzi). Oprócz działania na OUN, opadnięcia powieki i wpływu na skórę, obserwowano obniżenie parametrów związanych z czerwonymi krwinkami oraz wpływ na wzrost i rozwój w fazie podawania leku i w fazie rekonwalescencji. Wpływ ten obejmował zmniejszenie przyrostu masy ciała i opóźnione dojrzewanie płciowe (przy dawce ≥ 4 mg/kg mc./dobę, około 0,1-krotność ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki). Występowały deficyty w badaniach neurobehawioralnych, w tym w baterii badań obserwacyjnych dotyczących funkcjonowania (zmniejszony rozstaw łap przy lądowaniu, zmniejszona siła chwytu przednich i tylnych łap, która wydawała się ujawniać w późniejszym okresie życia) oraz w odniesieniu do uczenia się i pamięci (po podaniu dawki ≥ 8 mg/kg m.c./dobę, około 0,2-krotność ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki) i zaobserwowano zmniejszenie długości kości udowej (po podaniu dawki ≥ 16 mg/kg mc./dobę, która stanowi około 0,3-krotność ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń granulatu

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kwas winowy (E334)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Sodu fumaran stearylowy
Mannitol (E421)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol polietylenowy 3350

Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rozlytrek granulat powlekany jest pakowany w saszetki wykonane z folii laminowanej z PET/Alu/PE. Każde pudełko tekturowe zawiera 42 saszetki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1460/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w Artykule 9 Rozporządzenia Komisji (WE) Nr 507/2006 i zgodnie z tym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): W celu dalszej charakterystyki skuteczności entrektynybu u pacjentów z wyjściową chorobą w OUN, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedstawić wyniki kontrolowanego badania z randomizacją oceniającego entrektynyb w porównaniu z kriozytynibem w leczeniu pacjentów z <i>ROS1</i> -dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), niepoddawanych wcześniej tego typu terapii. Pierwszorzędnym punktem końcowym będzie czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression-free survival, PFS) w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN w stanie wyjściowym. Raport z badania klinicznego powinien być przedłożony przed:	31 grudnia 2027

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 4 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego potwierdzenia niezależnej od histologii skuteczności entrektynybu u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić analizę zbiorczą dotyczącą zwiększonej liczby pacjentów z fuzją genu <i>NTRK</i> z trwających badań klinicznych STARTRK-2, STARTRK-NG oraz każdego dodatkowego badania klinicznego przeprowadzonego zgodnie z zatwierdzonym protokołem. Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki śródkresowej analizy bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów dorosłych i w populacji dzieci i młodzieży, w tym u młodzieży, z fuzją genu <i>NTRK</i> , które są dostępne zgodnie z planem zintegrowanej analizy statystycznej.	31 marca 2027
W celu dalszego zbadania wpływu obecności lub braku obecności innych zmian molekularnych na skuteczność entrektynybu, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki profilowania genomu guza za pomocą osocza i (lub) tkanek, jeśli są one dostępne na etapie wyjściowym i postępującym, wraz ze skojarzeniem wyników klinicznych w podziale na histologię guza dla pacjentów ze zaktualizowanej analizy zbiorczej.	31 marca 2027

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde
entrektytib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg entrektytibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu oraz w szczelnie zamkniętej butelce, w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1460/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

rozlytrek 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde
entrektytib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg entrektytibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

30 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu oraz w szczelnie zamkniętej butelce, w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde
entrektytib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg entrektytibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i barwnik azowy żółcień pomarańczową FCF (E110). Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

90 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu oraz w szczelnie zamkniętej butelce, w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1460/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

rozlytrek 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde
entrektytib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg entrektytibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i barwnik azowy żółcień pomarańczową FCF (E110). Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

90 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu oraz w szczelnie zamkniętej butelce, w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rozlytrek 50 mg granulat powlekany w saszetce
entrektytib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka granulatu powlekanego zawiera 50 mg entrektytibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat powlekany w saszetce

42 saszetki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1460/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

rozlytrek 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozlytrek 50 mg granulat powlekany w saszetce
entrektytib
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Roche

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde entrektynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Ta ulotka została napisana tak, jakby jej odbiorcą była osoba przyjmująca lek. Jeśli ten lek jest podawany dziecku, należy przyjąć, że w całej treści ulotki słowo „pacjent” odnosi się do dziecka.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rozlytrek i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rozlytrek
3. Jak stosować lek Rozlytrek
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rozlytrek
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Rozlytrek i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Rozlytrek

Lek Rozlytrek jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną entrektynib.

W jakim celu stosuje się lek Rozlytrek

Lek Rozlytrek jest stosowany w leczeniu:

- dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca z guzami litymi (nowotworami) w różnych częściach ciała, które są wywołane obecnością zmiany w genie zwanym „neurotroficzną receptorową kinazą tyrozynową” (*NTRK*) lub
- dorosłych z rakiem płuca zwanym „niedrobnokomórkowym rakiem płuca” (NDRP), który jest wywołany zmianą w genie zwanym „*ROS1*”.

Ten lek jest stosowany w leczeniu nowotworów będących guzami litymi, gdy:

- wykazano w badaniach, że nowotwór charakteryzuje obecność zmiany w genach zwanych „*NTRK*” (patrz „Jak działa lek Rozlytrek” poniżej) i

- nowotwór rozprzestrzenia się w narządzie dotkniętym chorobą lub w innych narządach ciała lub gdy zabieg chirurgiczny w celu usunięcia nowotworu prawdopodobnie doprowadzi do ciężkich powikłań oraz
- pacjent nie otrzymywał wcześniej leków zwanych „inhibitorami *NTRK*”
- a inne leki okazały się nieskuteczne lub są nieodpowiednie dla pacjenta.

Ten lek jest stosowany, gdy występujący u pacjenta rak płuca (NDRP):

- jest „*ROS1*-dodatni” – oznacza to, że komórki nowotworowe posiadają zmianę w genie zwanym „*ROS1*” (patrz punkt „Jak działa lek Rozlytrek” poniżej) oraz
- jest zaawansowany – na przykład nowotwór rozprzestrzenił się do innych części ciała (przerzuty) oraz
- pacjent nie otrzymywał wcześniej leków zwanych „inhibitorami *ROS1*”.

Jak działa lek Rozlytrek

Lek Rozlytrek działa przez blokowanie aktywności wadliwych enzymów. Te wadliwe enzymy powstają w wyniku zmiany w wytwarzających je genach *NTRK* lub *ROS1*. Wadliwe enzymy powodują wzrost komórek nowotworowych.

Lek Rozlytrek może spowolnić lub zatrzymać wzrost nowotworu. Może także pomóc w zmniejszeniu guza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rozlytrek

Kiedy nie przyjmować leku Rozlytrek

- jeśli pacjent ma uczulenie na entrektynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości, należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Rozlytrek.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rozlytrek należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta w ostatnim czasie wystąpiła utrata pamięci, splątanie, omamy lub zmiana stanu umysłowego
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości złamania kości lub stany, które mogą zwiększać ryzyko złamania kości, zwane „osteoporozą” lub „osteopenią”
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające stężenie kwasu moczowego we krwi
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca (stan, w którym serce męczy się podczas pompowania krwi zaopatrującej organizm w tlen) – objawami mogą być: kaszel, uczucie braku tchu lub obrzęki nóg i rąk
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiły zaburzenia pracy serca lub zaburzenia przewodzenia sercowego zwane „wydłużeniem odstępu QTc” – jest to widoczne w badaniu elektrokardiograficznym (EKG), lub w niskich poziomach elektrolitów we krwi
- jeśli u pacjenta występuje dziedziczne zaburzenie zwane „nietolerancją galaktozy”, „wrodzonym niedoborem laktazy” lub „zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy”.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Rozlytrek.

Lek Rozlytrek a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to spowodowane możliwym wpływem leku Rozlytrek na sposób działania niektórych innych leków. Pewne inne leki mogą również wpływać na działanie leku Rozlytrek.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków stosowanych w:

- zakażeniach grzybiczych (leki przeciwgrzybicze) – takich jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol
- zakażeniach AIDS/ HIV – takich jak rytonawir lub sakwinawir
- depresji – takich jak paroksetyna, fluwoksamina lub lek ziołowy stosowany w depresji – ziele dziurawca
- hamowaniu napadów drgawkowych – takich jak fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital
- gruźlicy – takich jak ryfampicyna lub ryfabutyna
- guzach litych i nowotworach krwi – topotekan, lapatynib, mitoksantron, apalutamid lub metotreksat
- w zapaleniu stawów lub autoimmunologicznej chorobie stawów (reumatoidalnym zapaleniu stawów) – metotreksat
- migrenach – ergotamina
- ciężkim bólu – fentanyl
- chorobie psychicznej (psychozach) lub zespole Tourette’a – pimozyd
- nieregularnym rytmie serca – chinidyna
- hamowaniu tworzenia się zakrzepów – warfaryna lub etaksyslan dabigatranu
- refluksie żołądkowym (zgadze) – cyzapryd lub omeprazol
- obniżaniu stężenia cholesterolu we krwi – atorwastatyna, prawastatyna lub rozuwastatyna
- hamowaniu układu odpornościowego lub powstrzymywaniu odrzucenia przez organizm przeszczepionego narządu – sirolimus, takrolimus lub cyklosporyna
- obniżaniu poziomu cukru we krwi – repaglinid lub tolbutamid
- wysokim ciśnieniu krwi – bozentan, felodypina, nifedypina lub werapamil
- stanie zapalnym lub nudnościach - deksametazon

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed przyjęciem leku Rozlytrek.

Stosowanie leku Rozlytrek z jedzeniem i piciem

Nie należy pić soku grejpfrutowego lub jeść grejpfrutów ani gorzkich pomarańczy podczas leczenia tym lekiem. Może to zwiększyć ilość leku we krwi do szkodliwego poziomu.

Antykoncepcja kobiet

Nie wolno zajść w ciążę podczas przyjmowania tego leku, ponieważ może on mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę, musi stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji:

- podczas leczenia oraz
- przez co najmniej 5 tygodni po zakończeniu leczenia.

Nie wiadomo, czy lek Rozlytrek może osłabiać działanie produktów antykoncepcyjnych (tabletek antykoncepcyjnych lub hormonalnych implantów antykoncepcyjnych). Pacjentka powinna stosować inne wiarygodne metody antykoncepcyjne, np. antykoncepcję bariery mechanicznej (taką jak prezerwatywa).

Należy porozmawiać z lekarzem o odpowiednich metodach antykoncepcji do stosowania przez pacjentkę i jej partnera.

Antykoncepcja mężczyzn

Partnerka pacjenta musi unikać zajścia w ciążę podczas stosowania tego leku przez pacjenta, ponieważ lek ten może mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Jeśli partnerka pacjenta jest zdolna do zajścia w ciążę, pacjent musi stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji:

- podczas leczenia oraz
- przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Należy porozmawiać z lekarzem o odpowiednich metodach antykoncepcji do stosowania przez pacjenta i jego partnerkę.

Ciąża

- Nie należy przyjmować leku Rozlytrek jeśli pacjentka jest w ciąży, ponieważ ten lek może mieć szkodliwy wpływ na dziecko.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego leku lub w ciągu 5 tygodni od zażycia ostatniej dawki, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania tego leku, ponieważ nie wiadomo czy lek Rozlytrek może przenikać do mleka kobiecego i mógłby mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów, jazda na rowerze i obsługiwanie maszyn

Lek Rozlytrek może wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwania maszyn. Lek Rozlytrek może spowodować u pacjenta:

- wystąpienie nieostrego widzenia
- uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub utratę świadomości
- wystąpienie zmian stanu psychicznego, splątania lub widzenia rzeczy, których nie ma (halucynacje).

Jeśli działania te wystąpią, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów, jeździć rowerem ani obsługiwać ciężkich maszyn do czasu, gdy poczuje się lepiej. Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą, czy pacjent może prowadzić pojazdy, jeździć na rowerze lub obsługiwać maszyny.

Lek Rozlytrek zawiera:

- **laktozę** - rodzaj cukru. Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że ma nietolerancję pewnych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.
- **żółcień pomarańczową FCF (E110), tylko 200 mg kapsułki twarde.** Jest to barwnik, który może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Rozlytrek

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku przyjąć

U dorosłych:

- Zalecana dawka to 3 kapsułki po 200 mg raz na dobę (całkowita ilość 600 mg).

- Jeśli pacjent poczuje się źle, lekarz może zmniejszyć dawkę leku, przerwać leczenie na krótki czas lub przerwać leczenie całkowicie.

U młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca życia:

- Lekarz prowadzący leczenie dziecka obliczy odpowiednią dawkę, jaką należy przyjmować – będzie ona ustalona na podstawie wzrostu i masy ciała dziecka.
- Lekarz prowadzący leczenie dziecka sprawdzi poprawność dawki i w razie potrzeby ją zmieni.

Lek Rozlytrek jest także dostępny w postaci granulatu powlekanego w saszetce dla pacjentów, którzy nie mogą połknąć kapsułek, ale są w stanie połykać miękkie pokarmy.

Jak przyjmować lek

Lek Rozlytrek może być przyjmowany z pokarmem lub bez.

Lekarz może zalecić pacjentowi przyjmowanie kapsułek Rozlytrek na dwa sposoby:

- Połknięcie każdej kapsułki doustnie w całości. Nie należy rozgryzać ani żuć kapsułek.
- Przyjęcie leku przygotowanego w postaci zawiesiny doustnej (przy użyciu strzykawki doustnej) lub w razie potrzeby podanie go przez sondę pokarmową.

Należy przeczytać „Instrukcję użycia” znajdującą się na końcu tej ulotki

Należy uważnie przeczytać i postępować zgodnie z "**Instrukcją użycia**" umieszczoną na końcu tej ulotki, która dotyczy sposobu przyjmowania lub podawania leku Rozlytrek. W ulotce znajdują się szczegółowe informacje dotyczące przygotowania, odmierzania i przyjmowania lub podawania leku Rozlytrek przygotowanego jako zawiesina doustna:

- doustnie, lub
- przez sondę pokarmową (taką jak zgłębnik żołądkowy lub zgłębnik nosowo-żołądkowy).

Wystąpienie wymiotów po przyjęciu leku Rozlytrek

Dla całych kapsułek

Jeśli bezpośrednio po przyjęciu dawki leku Rozlytrek wystąpią wymioty, należy przyjąć jeszcze jedną dawkę leku.

Dla kapsułek podawanych w postaci zawiesiny doustnej

Jeśli bezpośrednio po podaniu dawki wystąpią częściowe lub całkowite wymioty lub wyplucie, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, aby uzyskać dalszą pomoc.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rozlytrek

Jeśli pacjent przyjmie większą dawkę leku Rozlytrek niż powinien, należy skontaktować się z lekarzem lub natychmiast udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie z lekiem i tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Rozlytrek

- Jeśli do przyjęcia następnej dawki pozostało więcej niż 12 godzin, należy przyjąć pominiętą dawkę zaraz po uświadomieniu sobie tego faktu.
- Jeśli do przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Rozlytrek

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Ważne jest, by przyjmować ten lek codziennie, tak długo, jak zalecił lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Po zażyciu tego leku mogą wystąpić podane niżej działania niepożądane.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy u siebie którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych. Lekarz może zmniejszyć dawkę, przerwać leczenie na krótki czas lub całkowicie przerwać leczenie, jeśli:

- u pacjenta wystąpi kaszel, uczucie braku tchu lub obrzęk nóg lub rąk (zatrzymanie płynów) - takie objawy mogą oznaczać problemy z sercem (zastoinowa niewydolność serca)
- uczucie splątania, zmiany nastroju, zaburzenia pamięci lub widzenie rzeczy, których nie ma (halucynacje)
- zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub nieregularne bądź przyspieszone bicie serca - może to być objaw zaburzeń rytmu serca
- bóle stawów, bóle kości, zniekształcenia lub zmiany ruchomości, ponieważ mogą to być objawy złamań kości
- problemy z nerkami lub zapalenie stawów - u pacjenta może występować wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi

Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku zauważenia któregoś z powyższych działań niepożądanych.

Inne działania niepożądane

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważy u siebie którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób:

- uczucie zmęczenia
- zmiana odczuwania smaku
- uczucie niestabilności lub zawroty głowy
- nieostre widzenie
- opuchnięcie
- biegunka lub zaparcie
- wymioty lub nudności
- trudności z przełykaniem
- zaburzenia czucia objawiające się swędzeniem, mrowieniem lub uczuciem pieczenia
- wysypka
- uczucie braku tchu
- kaszel lub gorączka
- ból głowy
- przyrost masy ciała
- wymioty
- ból lub osłabienie mięśni
- ból, w tym ból pleców, ból karku, ból mięśniowo-szkieletowy, ból w kończynach

- ból brzucha
- ból stawów
- nieprawidłowe, nieprzyjemne odczucia dotyczące rąk i nóg
- utrata koordynacji mięśniowej, zaburzenia równowagi podczas chodzenia
- zaburzenie prawidłowego rytmu snu
- zakażenie płuc
- zakażenie układu moczowego
- niemożność całkowitego opróżnienia pęcherza moczowego
- utrata łaknienia
- niskie ciśnienie krwi
- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek zwanych granulocytami obojętnochłonnymi
- brak wystarczającej liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- zwiększenie aktywności pewnych enzymów wątrobowych we krwi (AspAT/AlAT)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (substancji normalnie usuwanej z moczem przez nerki)

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób:

- zaburzenia nastroju
- odwodnienie
- obecność płynu w okolicy płuc
- omdlenie
- większa wrażliwość skóry na światło słoneczne

Niezbyt często: mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób:

- zmiany pewnych substancji chemicznych we krwi, spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych – może to wywoływać uszkodzenie narządów, w tym nerek, serca i wątroby.
- zapalenie mięśnia sercowego

W przypadku zauważenia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rozlytrek

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać kapsułki w oryginalnym opakowaniu oraz w szczelnie zamkniętej butelce, w celu ochrony przed wilgocią.
- Po przygotowaniu leku jako zawiesiny doustnej należy przechowywać go w temperaturze poniżej 30°C i zużyć w ciągu 2 godzin od przygotowania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rozlytrek

Substancją czynną jest entrekty nib.

Rozlytrek 100 mg: każda kapsułka zawiera 100 mg entrekty nibu

Rozlytrek 200 mg: każda kapsułka zawiera 200 mg entrekty nibu

Pozostałe składniki to:

- *Zawartość kapsułki:* kwas winowy (E334), laktoza (patrz punkt 2 „Lek Rozlytrek zawiera laktozę”), hypromeloza (E464), krospowidon (E1202), celuloza mikrokrystaliczna (E460), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), magnezu stearynian (E470b).
- *Otoczka kapsułki:* hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172; w przypadku kapsułek Rozlytrek 100 mg), żółcień pomarańczowa FCF (E110; w przypadku kapsułek Rozlytrek 200 mg). Patrz punkt 2 „Lek Rozlytrek zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110)”.
- *Tusz drukarski:* szelak, glikol propylenowy, indygo karminy lak glinowy (E132).

Jak wygląda lek Rozlytrek i co zawiera opakowanie

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde to nieprzezroczyste, żółte kapsułki z niebieskim napisem ENT 100 wydrukowanym na korpusie kapsułki.

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde to nieprzezroczyste, pomarańczowe kapsułki z niebieskim napisem ENT 200 wydrukowanym na korpusie kapsułki.

Kapsułki są dostępne w butelkach zawierających:

- 30 kapsułek twardych leku Rozlytrek 100 mg, lub
- 90 kapsułek twardych leku Rozlytrek 200 mg.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrukcja użycia

Rozlytrek

(entrektynib)

Kapsułki do stosowania doustnego

(podawane w całości lub w postaci zawiesiny doustnej)

Ta Instrukcja użycia zawiera informacje dotyczące przygotowania, przyjmowania i podawania leku Rozlytrek w postaci kapsułek.

Kapsułki Rozlytrek mogą być połknięte w całości lub zostać przygotowane jako zawiesina do przyjęcia lub podania doustnego albo przez zgłąbник żołądkowy lub nosowo-żołądkowy.

Przed rozpoczęciem

- **Należy przeczytać tę Instrukcję użycia** przed przyjęciem lub podaniem kapsułek Rozlytrek.
- Należy poprosić osobę z fachowego personelu medycznego o pokazanie jak stosować lek Rozlytrek.
- W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Rozlytrek należy zwrócić się do osoby z fachowego personelu medycznego.

Ważne informacje, które należy znać przed przygotowaniem i przyjęciem lub podaniem leku Rozlytrek

- Osoba z fachowego personelu medycznego pokaże, jak prawidłowo przygotować i przyjąć lub podać dzienną dawkę leku Rozlytrek w postaci kapsułek. Kapsułki Rozlytrek należy zawsze przyjmować lub podawać zgodnie z zaleceniami.
- **Nie** przyjmować ani nie podawać leku Rozlytrek nikomu innemu do czasu przeszkolenia, jak prawidłowo przygotować i przyjąć lub podać lek Rozlytrek.
- Przed i po użyciu leku Rozlytrek należy umyć ręce. **Nie** dotykać oczu, nosa ani ust podczas przygotowania zawiesiny doustnej.
- Przed użyciem sprawdzić termin ważności i obejrzeć produkt pod kątem uszkodzeń. **Nie** używać, jeśli lek jest przeterminowany lub uszkodzony.
- W przypadku całych kapsułek, jeśli bezpośrednio po przyjęciu dawki leku Rozlytrek wystąpią wymioty, należy przyjąć jeszcze jedną dawkę leku.
- W przypadku kapsułek podawanych jako zawiesina doustna, jeśli bezpośrednio po podaniu pacjentowi dawki wystąpią częściowe lub całkowite wymioty lub wyplucie, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, aby uzyskać dalszą pomoc.
- Zawiesinę doustną należy podać **w ciągu 2 godzin** od przygotowania.

Podanie doustne całej kapsułki leku Rozlytrek

Osoba z fachowego personelu medycznego ustali właściwą dawkę dobową leku Rozlytrek dla pacjenta dorosłego lub dziecka.

- Połykać kapsułki w całości z pokarmem lub bez, popijając wodą, zgodnie z zaleceniami osoby z fachowego personelu medycznego.
- Kapsułek nie należy rozkruszać ani rozgryzać.

Podanie leku Rozlytrek w postaci zawiesiny płynnej – doustnie lub przez zglębник nosowy/nosowo-żołądkowy

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć kapsułki w całości, kapsułki Rozlytrek można przygotować w postaci zawiesiny (w wodzie lub mleku) i przyjmować lub podawać doustnie lub przez zglębnik dożołądkowy.

Lekarz poinformuje pacjenta, ile kapsułek należy użyć, ile płynu (wody lub mleka) potrzeba do wymieszania z zawartością kapsułki (kapsułek) oraz ile dokładnie zawiesiny (ml) należy przyjąć lub podać w celu uzyskania prawidłowej dawki leku Rozlytrek.

W **Tabeli 1** przedstawiono przepisaną dawkę, liczbę i moc kapsułek, jaka jest potrzebna, ilość wody lub mleka potrzebne do wymieszania z zawartością kapsułki (kapsułek) oraz ilość zawiesiny wymaganej do podania przepisanej dawki.

Konieczne może być odmierzenie mniejszej ilości zawiesiny niż ilość przygotowana do przyjęcia lub podania prawidłowej przepisanej dawki leku Rozlytrek.

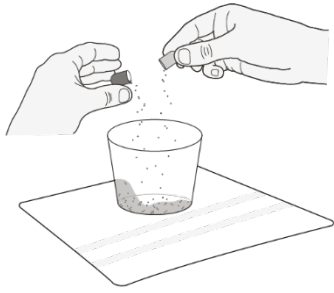
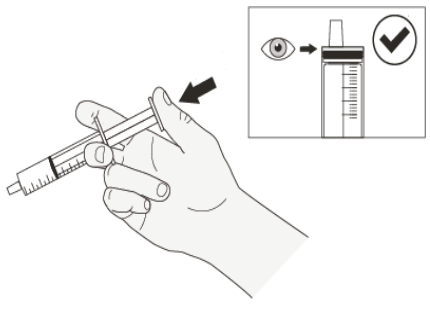
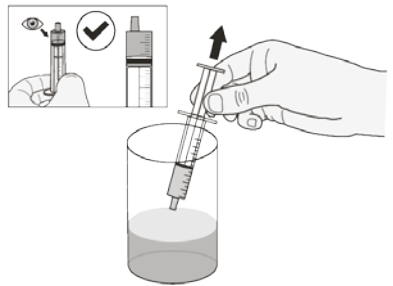
Tabela 1. Przygotowanie zawiesiny dla leku Rozlytrek w postaci kapsulek			
Przepisana dawka leku Rozlytrek, którą należy podać	Liczba potrzebnych kapsulek 100 mg lub 200 mg	Ilość wody lub mleka do zmieszania z zawartością kapsułki (kapsulek) w celu przygotowania zawiesiny	Objętość zawiesiny, którą należy pobrać, aby osiągnąć przepisaną dawkę
20 mg	Jedna 100 mg	5 ml	1 ml
30 mg	Jedna 100 mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	Jedna 100 mg	5 ml	2 ml
50 mg	Jedna 100 mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	Jedna 100 mg	5 ml	3 ml
70 mg	Jedna 100 mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	Jedna 100 mg	5 ml	4 ml
90 mg	Jedna 100 mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	Jedna 100 mg	5 ml	5 ml
110 mg	Jedna 200 mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	Jedna 200 mg	10 ml	6 ml
130 mg	Jedna 200 mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	Jedna 200 mg	10 ml	7 ml
150 mg	Jedna 200 mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	Jedna 200 mg	10 ml	10 ml
300 mg	Trzy 100 mg	15 ml	15 ml
400 mg	Dwie 200 mg	20 ml	20 ml
600 mg	Trzy 200 mg	30 ml	30 ml

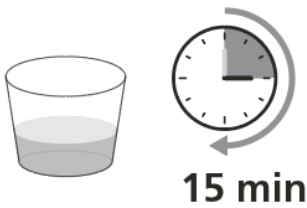
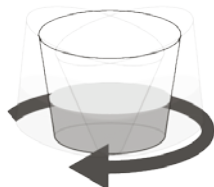
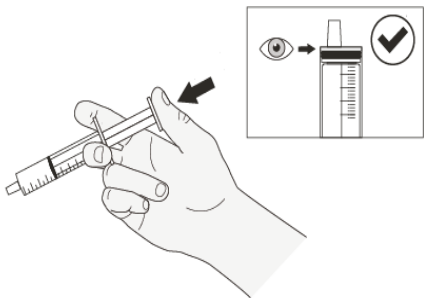
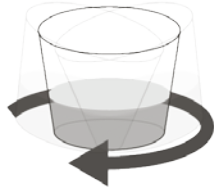
Aby przygotować zawiesinę potrzebne będą:

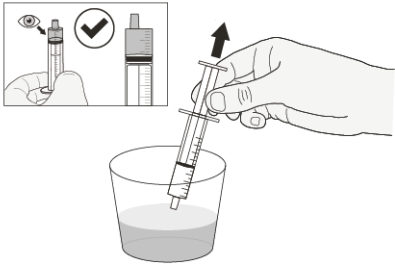
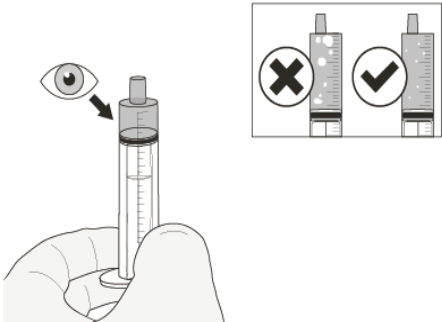
- Kapsułki w liczbie wskazanej przez osobę z fachowego personelu medycznego
- Czysty, pusty kubek (niedołączone do opakowania)
- Szklanka wody lub mleka o temperaturze pokojowej (poniżej 30°C)
- Strzykawka doustna (otrzymana od farmaceuty) z podziałką co 0,5 ml
- Ręcznik papierowy

Przygotowanie zawiesiny leku Rozlytrek

Krok 1. Umyć ręce.	
Krok 2. Odliczyć liczbę kapsulek wskazaną przez osobę z fachowego personelu medycznego w celu przygotowania zawiesiny.	
Krok 3. Postawić czysty, pusty kubek na ręczniku papierowym.	
Krok 4. Opukać kapsułkę, aby poluzować jej zawartość.	
Krok 5. Trzymać kapsułkę nad czystym, pustym kubkiem, aby uniknąć wysypania zawartości.	

Krok 6. Otworzyć kapsułkę przez delikatne uciśnięcie, a następnie delikatne obrócenie obu części kapsułki. Wsypać zawartość kapsułki do czystego kubka (Rysunek A).	 Rysunek A
Krok 7. Opukać obie części kapsułki upewniając się, że cała jej zawartość znalazła się w kubku. • Jeśli zawartość kapsułki rozsypie się poza kubek, należy opróżnić kubek i użyć nowej kapsułki. Przejdź do kroku C1, aby uzyskać instrukcje dotyczące czyszczenia, a następnie rozpocznij od początku od Kroku 1.	
Krok 8. Docisnąć tłok strzykawki do samego dołu, aby usunąć powietrze, które może zalegać w strzykawce (Rysunek B).	 Rysunek B
Krok 9. Przygotować kubek z wodą lub mlekiem o temperaturze pokojowej (poniżej 30°C). Używając strzykawki, należy pobrać dokładną objętość* wody lub mleka o temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) pobranych z kubka (Rysunek C). <i>*Osoba z fachowego personelu medycznego poinformuje pacjenta ile płynu należy użyć.</i> Nie używać żadnych innych płynów.	 Rysunek C
Krok 10. Wstrzyknąć wodę lub mleko ze strzykawki do kubka, w którym znajduje się zawartość kapsułki (kapsulek) (Rysunek D).	 Rysunek D
Krok 11. Odstawić zawiesinę na 15 minut (Rysunek E).	

Uwaga: Ten krok jest ważny, aby otrzymana zawiesina była jednolita, w przeciwnym razie pacjent może nie otrzymać prawidłowej dawki leku.	 Rysunek E
Krok 12. Obrócić kubkiem z zawiesiną kilka razy, aby lek równomiernie wymieszał się z płynem (Rysunek F). Uwaga: W przypadku użycia wody zawiesina będzie mętna.	 Rysunek F
Krok 13. Opuścić tłok strzykawki do samego dołu, aby usunąć z niej całe powietrze (Rysunek G).	 Rysunek G
Krok 14. Ponownie obracać kubek z lekiem przed włożeniem do niego strzykawki (Rysunek H).	 Rysunek H
Krok 15. Natychmiast włożyć strzykawkę do kubka i powoli odciągać tłok, a następnie pobrać właściwą objętość zawiesiny, aby uzyskać przepisaną dawkę leku Rozlytrek (Rysunek I). • Osoba z fachowego personelu medycznego powie pacjentowi, ile leku należy pobrać, aby otrzymać przepisaną dawkę. • Nie czekać przed pobraniem zawiesiny do strzykawki. W przypadku zbyt długiego	

oczekiwania lek może osiąść na dnie naczynia, a pacjent nie otrzyma prawidłowej dawki.	 Rysunek I
Krok 16. Sprawdzić ilość leku w strzykawce (Rysunek J). Trzymając strzykawkę czubkiem skierowanym do góry sprawdzić: • czy została pobrana prawidłowa objętość zawiesiny • czy w strzykawce nie znajdują się duże pęcherzyki powietrza Uwaga: Jeśli pacjent nie pobrał leku w prawidłowej objętości lub jeśli w strzykawce znajdują się duże pęcherzyki powietrza: • ponownie umieścić strzykawkę w kubku • wstrzyknąć lek z powrotem do kubka • następnie ponownie pobrać lek (rozpocząć od Kroku 15). Szybko wstrząsnąć strzykawką. Podać lek Rozlytrek natychmiast po pobraniu leku do strzykawki. Jeśli lek nie zostanie przyjęty w ciągu 2 godzin, usunąć lek ze strzykawki. Przejdź do Kroku C1, aby uzyskać instrukcje dotyczące czyszczenia, a następnie zacznij od Kroku 2, aby ponownie wymieszać nową dawkę.	 Rysunek J

Podanie doustne

Krok A1. Posadzić pacjenta w pozycji wyprostowanej podczas doustnego podawania dawki leku Rozlytrek (**Rysunek K**).

Włożyć strzykawkę do ust pacjenta z końcówką skierowaną na policzek.

Powoli opuszczać tłok do samego końca.

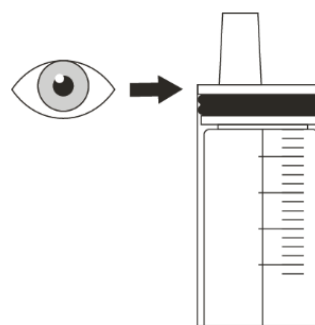
Uwaga: Zbyt szybkie podanie leku Rozlytrek może spowodować zadławienie.



Rysunek K

Krok A2. Sprawdzić, czy w strzykawce doustnej nie ma już żadnej pozostałości leku (**Rysunek L**).

Jeśli w strzykawce doustnej pozostała zawiesina, powtórzyć krok A1.



Rysunek L

Krok A3. Po podaniu przepisanej dawki leku Rozlytrek podać pacjentowi trochę wody.

W przypadku utrzymywania się silnego posmaku można nakarmić dziecko piersią lub podać mu mleko.

Podanie przez zgłębnik nosowy lub nosowo-żołądkowy

Zawiesinę można przyjąć lub podać przez sondę nosowo-żołądkową lub żołądkową założoną przez osobę z fachowego personelu medycznego. Należy sprawdzić rozmiar i wymiary rurki dojelitowej z instrukcją producenta. Należy upewnić się, że rozmiar zgłębnika to co najmniej 8 French lub więcej, aby zapobiec zatkanie zgłębnika po podaniu porcji (ilości zawiesiny) o objętości 3 ml lub większej.

Aby przyjąć lub podać dawki leku Rozlytrek wynoszące 3 ml lub więcej, należy podzielić dawkę i podać ją w co najmniej 2 częściach. Przepłukać zgłębnik taką samą ilością wody lub mleka po podaniu każdej części dawki.

Noworodki i dzieci z ograniczeniami dotyczącymi przyjmowania płynów mogą wymagać zastosowania minimalnej objętości płynu do przepłukania zgłębnika wynoszącej od 1 ml do 3 ml, aby podać produkt leczniczy Rozlytrek. Należy odpowiednio dostosować części dawki.

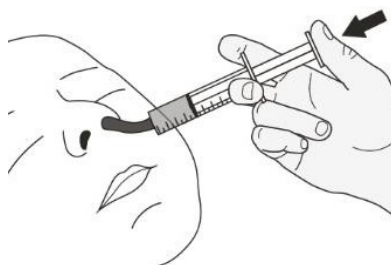
Aby przyjąć lub podać dawki leku Rozlytrek wynoszące 30 ml, należy podzielić dawkę na co najmniej trzy części po 10 ml. Przepłukać zgłębnik taką samą ilością wody lub mleka po podaniu każdej części dawki. Po podaniu leku Rozlytrek zgłębnik należy przepłukać wodą lub mlekiem.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skontaktować się z osobą z fachowego personelu medycznego.

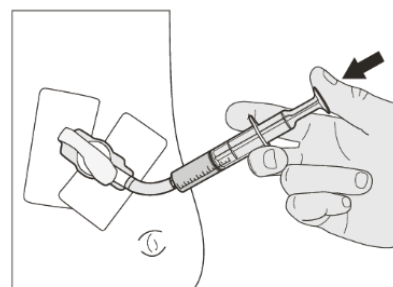
Krok B1

Umieścić końcówkę strzykawki w zgłębniku nosowo-żołądkowym lub żołądkowym.

Powoli naciskać tłok do samego końca, aby podać pełną dawkę leku Rozlytrek (**Rysunek M1 oraz M2**).



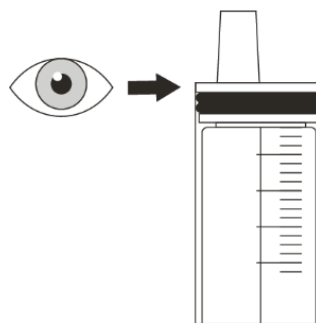
Rysunek M1



Rysunek M2

Krok B2

Sprawdzić, czy w strzykawce nie ma już żadnych pozostałości leku (**Rysunek N**).

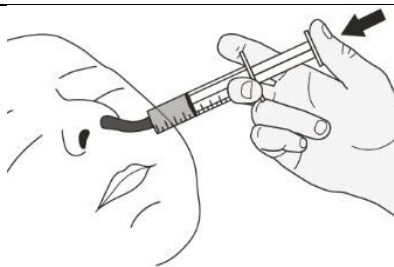


Rysunek N

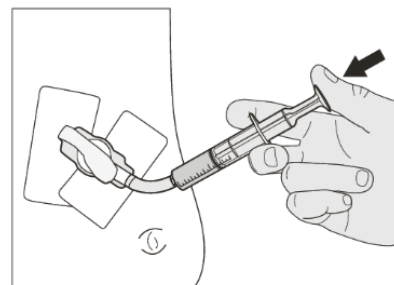
Krok B3

Przepłukać zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy wodą lub mlekiem* bezpośrednio po podaniu przepisanej dawki (**Rysunek O1 oraz O2**).

**Osoba z fachowego personelu medycznego powie pacjentowi jaką ilość wody lub mleka należy użyć do przeplukania zglębniaka.*



Rysunek O1



Rysunek O2

Krok C1

- Umyć ręce i umyć wszystkie przedmioty użyte do podania leku Rozlytrek.
- Wyjąć tłok ze strzykawki.
- Do płukania części strzykawki i kubka użytych do przygotowania zawiesiny należy używać wyłącznie czystej wody. Pozostawić do wyschnięcia przed kolejnym użyciem.
- Po wyschnięciu umieścić tłok z powrotem w cylindrze strzykawki.
- Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady, w tym pozostałą zawiesinę (niepodaną) należy umieścić w pojemniku na odpady i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Pozostałej zawiesiny (niepodanej) nie należy wyrzucać do kanalizacji.
- Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Przechowywanie leku Rozlytrek

- Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C w oryginalnym opakowaniu i w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią.
- Lek Rozlytrek należy wyrzucić w przypadku przechowywania w temperaturze powyżej 30°C i postępować zgodnie z instrukcjami dotyczącymi usuwania opisanymi w Kroku C1 i punkcie 5 ulotki.
- Po przygotowaniu zawiesiny doustnej, przechowywać w temperaturze poniżej 30°C i zużyć w ciągu 2 godzin od przygotowania.
- Lek Rozlytrek należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rozlytrek 50 mg granulat powlekany w saszetce entrektynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Ta ulotka została napisana tak, jakby jej odbiorcą była osoba przyjmująca lek. Jeśli ten lek jest podawany dziecku, należy przyjąć, że w całej treści ulotki słowo „pacjent” odnosi się do dziecka.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rozlytrek i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rozlytrek
3. Jak stosować lek Rozlytrek
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rozlytrek
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Rozlytrek i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Rozlytrek

Lek Rozlytrek jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną entrektynib.

W jakim celu stosuje się lek Rozlytrek

Lek Rozlytrek jest stosowany w leczeniu:

- dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca z guzami litymi (nowotworami) w różnych częściach ciała, które są wywołane obecnością zmiany w genie zwanym „neurotroficzną receptorową kinazą tyrozynową” (*NTRK*) lub
- dorosłych z rakiem płuca zwanym „niedrobnokomórkowym rakiem płuca” (NDRP), który jest wywołany zmianą w genie zwanym „*ROS1*”.

Ten lek jest stosowany w leczeniu nowotworów będących guzami litymi, gdy:

- wykazano w badaniach, że nowotwór charakteryzuje obecność zmiany w genach zwanych „*NTRK*” (patrz „Jak działa lek Rozlytrek” poniżej) i
- nowotwór rozprzestrzenił się w narządzie dotkniętym chorobą lub w innych narządach ciała lub gdy zabieg chirurgiczny w celu usunięcia nowotworu prawdopodobnie doprowadzi do ciężkich powikłań oraz

- pacjent nie otrzymywał wcześniej leków zwanych „inhibitorami *NTRK*”
- a inne leki okazały się nieskuteczne lub są nieodpowiednie dla pacjenta.

Ten lek jest stosowany, gdy występujący u pacjenta rak płuca (NDRP):

- jest „*ROS1*-dodatni” – oznacza to, że komórki nowotworowe posiadają zmianę w genie zwanym „*ROS1*” (patrz punkt „Jak działa lek Rozlytrek” poniżej) oraz
- jest zaawansowany – na przykład nowotwór rozprzestrzenił się do innych części ciała (przerzuty) oraz
- pacjent nie otrzymywał wcześniej leków zwanych „inhibitorami *ROS1*”.

Jak działa lek Rozlytrek

Lek Rozlytrek działa przez blokowanie aktywności wadliwych enzymów. Te wadliwe enzymy powstają w wyniku zmiany w wytwarzających je genach *NTRK* lub *ROS1*. Wadliwe enzymy powodują wzrost komórek nowotworowych.

Lek Rozlytrek może spowolnić lub zatrzymać wzrost nowotworu. Może także pomóc w zmniejszeniu guza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rozlytrek

Kiedy nie przyjmować leku Rozlytrek

- jeśli pacjent ma uczulenie na entrektynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości, należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Rozlytrek.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rozlytrek należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta w ostatnim czasie wystąpiła utrata pamięci, splątanie, omamy lub zmiana stanu umysłowego
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości złamania kości lub stany, które mogą zwiększać ryzyko złamania kości, zwane „osteoporozą” lub „osteopenią”
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające stężenie kwasu moczowego we krwi
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca (stan, w którym serce męczy się podczas pompowania krwi zaopatrującej organizm w tlen) – objawami mogą być: kaszel, uczucie braku tchu lub obrzęki nóg i rąk
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiły zaburzenia pracy serca lub zaburzenia przewodzenia sercowego zwane „wydłużeniem odstępu QTc” – jest to widoczne w badaniu elektrokardiograficznym (EKG), lub w niskich poziomach elektrolitów we krwi
- jeśli u pacjenta występuje dziedziczne zaburzenie zwane „nietolerancją galaktozy”, „wrodzonym niedoborem laktazy” lub „zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy”.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Rozlytrek.

Lek Rozlytrek a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to spowodowane

możliwym wpływem leku Rozlytrek na sposób działania niektórych innych leków. Pewne inne leki mogą również wpływać na działanie leku Rozlytrek.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu któregokolwiek z następujących leków stosowanych w:

- zakażeniach grzybiczych (leki przeciwgrzybicze) – takich jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol
- zakażeniach AIDS/ HIV – takich jak rytonawir lub sakwinawir
- depresji – takich jak paroksetyna, fluwoksamina lub lek ziołowy stosowany w depresji – ziele dziurawca
- hamowaniu napadów drgawkowych – takich jak fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital
- gruźlicy – takich jak ryfampicyna lub ryfabutyna
- guzach litych i nowotworach krwi – topotekan, lapatynib, mitoksantron, apalutamid lub metotreksat
- zapaleniu stawów lub autoimmunologicznej chorobie stawów (reumatoidalnym zapaleniu stawów) – metotreksat
- migrenach – ergotamina
- ciężkim bólu – fentanyl
- chorobie psychicznej (psychozach) lub zespole Tourette’a – pimozyd
- nieregularnym rytmie serca – chinidyna
- hamowaniu tworzenia się zakrzepów – warfaryna lub etaksylan dabigatranu
- refluksie żołądkowej (zgadze) – cyzapryd lub omeprazol
- obniżaniu stężenia cholesterolu we krwi – atorwastatyna, prawastatyna lub rozuwastatyna
- hamowaniu układu odpornościowego lub powstrzymywaniu odrzucenia przez organizm przeszczepionego narządu – sirolimus, takrolimus lub cyklosporyna
- obniżaniu poziomu cukru we krwi – repaglinid lub tolbutamid
- wysokim ciśnieniu krwi – bozentan, felodypina, nifedypina lub werapamil
- stanie zapalnym lub nudnościach - deksametazon

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed przyjęciem leku Rozlytrek.

Stosowanie leku Rozlytrek z jedzeniem i piciem

Nie należy pić soku grejpfrutowego lub jeść grejpfrutów ani gorzkich pomarańczy podczas leczenia tym lekiem. Może to zwiększyć ilość leku we krwi do szkodliwego poziomu.

Antykoncepcja kobiet

Nie wolno zająć w ciążę podczas przyjmowania tego leku, ponieważ może on mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę, musi stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji:

- podczas leczenia oraz
- przez co najmniej 5 tygodni po zakończeniu leczenia.

Nie wiadomo, czy lek Rozlytrek może osłabiać działanie leków antykoncepcyjnych (tabletek antykoncepcyjnych lub hormonalnych implantów antykoncepcyjnych). Pacjentka powinna stosować inne wiarygodne metody antykoncepcyjne, np. antykoncepcję bariery mechanicznej (taką jak prezerwatywa).

Należy porozmawiać z lekarzem o odpowiednich metodach antykoncepcji do stosowania przez pacjentkę i jej partnera.

Antykoncepcja mężczyzn

Partnerka pacjenta musi unikać zajścia w ciążę podczas stosowania tego leku przez pacjenta, ponieważ lek ten może mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Jeśli partnerka pacjenta jest zdolna do zajścia w ciążę, pacjent musi stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji:

- podczas leczenia oraz
- przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Należy porozmawiać z lekarzem o odpowiednich metodach antykoncepcji do stosowania przez pacjenta i jego partnerkę.

Ciąża

- Nie należy przyjmować leku Rozlytrek jeśli pacjentka jest w ciąży, ponieważ ten lek może mieć szkodliwy wpływ na dziecko.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego leku lub w ciągu 5 tygodni od zażycia ostatniej dawki, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania tego leku, ponieważ nie wiadomo czy lek Rozlytrek może przenikać do mleka kobiecego i mógłby mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów, jazda na rowerze i obsługiwanie maszyn

Lek Rozlytrek może wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwania maszyn. Lek Rozlytrek może spowodować u pacjenta:

- wystąpienie nieostrego widzenia
- uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub utratę świadomości
- wystąpienie zmian stanu psychicznego, splątania lub widzenia rzeczy, których nie ma (halucynacje).

Jeśli działania te wystąpią, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów, jeździć rowerem ani obsługiwać ciężkich maszyn do czasu, gdy poczuje się lepiej. Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą, czy pacjent może prowadzić pojazdy, jeździć na rowerze lub obsługiwać maszyny.

Lek Rozlytrek zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 600 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Patrz punkt 6.

3. Jak stosować lek Rozlytrek

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku przyjąć

U dorosłych:

- Zalecana dawka to 12 saszetek raz na dobę (całkowita ilość 600 mg). Każda pojedyncza saszetka to 50 mg.
- Jeśli pacjent poczuje się źle, lekarz może zmniejszyć dawkę leku, przerwać leczenie na krótki czas lub przerwać leczenie całkowicie.

U młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca życia:

- Lekarz prowadzący obliczy odpowiednią dawkę, jaką należy przyjmować – będzie ona ustalona na podstawie wzrostu i masy ciała dziecka.
- Lekarz prowadzący leczenie dziecka sprawdzi poprawność dawki i w razie potrzeby ją zmieni.

Lek Rozlytrek jest także dostępny w postaci kapsułek twardych dla pacjentów, którzy są w stanie połknąć kapsułki w całości. Kapsułki można także przygotować jako zawiesinę doustną dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć miękkiego pokarmu lub wymagają sondy pokarmowej.

Jak przyjmować lek

Lek Rozlytrek w postaci granulatów powlekanych należy przyjmować doustnie – rozsypany na miękkim pokarmie.

- **Nie** należy dzielić zawartości saszetki z granulatami powlekany, aby przygotować mniejszą dawkę.
- Granulat powlekany należy rozsypać na co najmniej jednej łyżeczce miękkiego pokarmu (np. przecieru jabłkowego, jogurtu lub musu) i przyjąć taką mieszaninę w ciągu 20 minut od przygotowania.
- **Nie** należy rozgryzać ani żuć granulatów powlekanych, aby uniknąć gorzkiego smaku.
- Po przyjęciu leku należy popić go wodą.
- Granulatów powlekanych nie należy podawać przez sondę pokarmową – mogłoby to spowodować zatkanie sondy.

Należy przeczytać „Instrukcję użycia” znajdującą się na końcu tej ulotki

Należy uważnie przeczytać i postępować zgodnie z "**Instrukcją użycia**" umieszczoną na końcu tej ulotki, która dotyczy sposobu przyjmowania lub podawania leku Rozlytrek. W ulotce znajdują się szczegółowe informacje dotyczące przygotowania dawki i podania jej z miękkim pokarmem.

Wystąpienie wymiotów po przyjęciu leku Rozlytrek

Jeśli bezpośrednio po podaniu dawki wystąpią częściowe lub całkowite wymioty lub wyplucie, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, aby uzyskać dalszą pomoc.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rozlytrek

Jeśli pacjent przyjmie większą dawkę leku Rozlytrek niż powinien, należy skontaktować się z lekarzem lub natychmiast udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie z lekiem i tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Rozlytrek

- Jeśli do przyjęcia następnej dawki pozostało więcej niż 12 godzin, należy przyjąć pominiętą dawkę zaraz po uświadomieniu sobie tego faktu.
- Jeśli do przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Rozlytrek

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Ważne jest, by przyjmować ten lek codziennie, tak długo, jak zalecił lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Po zażyciu tego leku mogą wystąpić podane niżej działania niepożądane.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy u siebie którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych. Lekarz może zmniejszyć dawkę, przerwać leczenie na krótki czas lub całkowicie przerwać leczenie, jeśli:

- u pacjenta wystąpi kaszel, uczucie braku tchu lub obrzęk nóg lub rąk (zatrzymanie płynów) - takie objawy mogą oznaczać problemy z sercem (zastoinowa niewydolność serca)
- uczucie splątania, zmiany nastroju, zaburzenia pamięci lub widzenie rzeczy, których nie ma (halucynacje)
- zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub nieregularne bądź przyspieszone bicie serca - może to być objaw zaburzeń rytmu serca
- bóle stawów, bóle kości, zniekształcenia lub zmiany ruchomości, ponieważ mogą to być objawy złamań kości
- problemy z nerkami lub zapalenie stawów - u pacjenta może występować wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi

Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku zauważenia któregoś z powyższych działań niepożądanych.

Inne działania niepożądane

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważy u siebie którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób:

- uczucie zmęczenia
- zmiana odczuwania smaku
- uczucie niestabilności lub zawroty głowy
- nieostre widzenie
- opuchnięcie
- biegunka lub zaparcie
- wymioty lub nudności
- trudności z przełykaniem
- zaburzenia czucia objawiające się swędzeniem, mrowieniem lub uczuciem pieczenia
- wysypka
- uczucie braku tchu
- kaszel lub gorączka
- ból głowy
- przyrost masy ciała
- wymioty
- ból lub osłabienie mięśni
- ból, w tym ból pleców, ból karku, ból mięśniowo-szkieletowy, ból w kończynach
- ból brzucha
- ból stawów
- nieprawidłowe, nieprzyjemne odczucia dotyczące rąk i nóg
- utrata koordynacji mięśniowej, zaburzenia równowagi podczas chodzenia
- zaburzenie prawidłowego rytmu snu
- zakażenie płuc

- zakażenie układu moczowego
- niemożność całkowitego opróżnienia pęcherza moczowego
- utrata łaknienia
- niskie ciśnienie krwi
- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek zwanych granulocytami obojętnochłonnymi
- brak wystarczającej liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- zwiększenie aktywności pewnych enzymów wątrobowych we krwi (AspAT/AlAT)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (substancji normalnie usuwanej z moczem przez nerki)

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób:

- zaburzenia nastroju
- odwodnienie
- obecność płynu w okolicy płuc
- omdlenie
- większa wrażliwość skóry na światło słoneczne

Niezbyt często: mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób:

- zmiany pewnych substancji chemicznych we krwi, spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych - może to wywoływać uszkodzenie narządów, w tym nerek, serca i wątroby.
- zapalenie mięśnia sercowego

W przypadku zauważenia któregokolwiek z tych działań niepożądanych należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rozlytrek

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i saszetce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać granulaty powlekane w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.
- Po rozsypaniu leku na miękkim pokarmie należy zużyć go w ciągu 20 minut od przygotowania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rozlytrek

Substancją czynną jest entrektynib. Każda saszetka zawiera 50 mg entrektynibu.

Pozostałe składniki to:

- *Rdzeń granulatu*: celuloza mikrokrystaliczna (E460), kwas winowy (E334), krzemionka, koloidalna, bezwodna (E551), kroskarmeloza sodowa (E468), sodu fumaran stearylowy, mannitol (E421), magnezu stearynian (E470b)
- *Otoczka*: tytanu dwutlenek (E171), talk, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172), glikol polietylenowy 3350, alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)

Jak wygląda lek Rozlytrek i co zawiera opakowanie

Rozlytrek 50 mg granulat to brązowawopomarańczowy lub szarawopomarańczowy granulat powlekany w saszetce. Każde pudełko tekturowe zawiera 42 saszetki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrukcja użycia

Rozlytrek

(entrektynib)

granulat powlekany, podanie doustne

Ta Instrukcja użycia zawiera informacje dotyczące przygotowania, przyjmowania i podawania leku Rozlytrek w postaci granulatu powlekanego.

Przed rozpoczęciem

- **Należy przeczytać tę Instrukcję użycia** przed przyjęciem lub podaniem leku Rozlytrek w postaci granulatu powlekanego.
- Należy poprosić osobę z fachowego personelu medycznego o pokazanie jak stosować lek Rozlytrek.
- W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Rozlytrek należy zwrócić się do osoby z fachowego personelu medycznego.

Ważne informacje, które należy znać przed przygotowaniem i przyjęciem lub podaniem leku Rozlytrek

- Osoba z fachowego personelu medycznego pokaże, jak prawidłowo przygotować i przyjąć lub podać dzienną dawkę leku Rozlytrek w postaci granulatu powlekanego. Granulat powlekany Rozlytrek należy zawsze przyjmować lub podawać zgodnie z zaleceniami lekarza.
- **Nie** przyjmować ani nie podawać leku Rozlytrek nikomu innemu do czasu przeszkolenia, jak prawidłowo przygotować i przyjąć lub podać lek Rozlytrek.
- Przed i po użyciu leku Rozlytrek należy umyć ręce.
- Przed użyciem sprawdzić termin ważności i obejrzeć produkt pod kątem uszkodzeń. **Nie** używać, jeśli lek jest przeterminowany lub uszkodzony.
- Jeśli bezpośrednio po podaniu dawki wystąpią częściowe lub całkowite wymioty albo wyplucie, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, aby uzyskać dalszą pomoc.
- Podać w ciągu 20 minut od przygotowania.

Dawkowanie leku Rozlytrek w postaci granulatu powlekanego

Osoba z fachowego personelu medycznego ustali właściwą dawkę leku Rozlytrek dla pacjenta dorosłego lub dziecka.

- Każda saszetka zawiera 50 mg leku Rozlytrek.
- **Nie** dzielić zawartości saszetki z granulem powlekanym w celu przygotowania mniejszej dawki.
- Lek Rozlytrek w postaci granulatu powlekanego przyjmować doustnie – podawać z miękkim pokarmem. Granulat powlekany należy wysypać na jedną lub więcej łyżeczek miękkiego pokarmu (na przykład przecieru jabłkowego, jogurtu, musu) i przyjąć w ciągu 20 minut od przygotowania.
- **Nie** należy rozkruszać ani żuć granulatu powlekanego, aby uniknąć gorzkiego smaku.
- Lek należy popić wodą.
- **Nie wolno** podawać granulatu powlekanego przez zgiębnik dożołądkowy – może to spowodować zablokowanie przewodu.

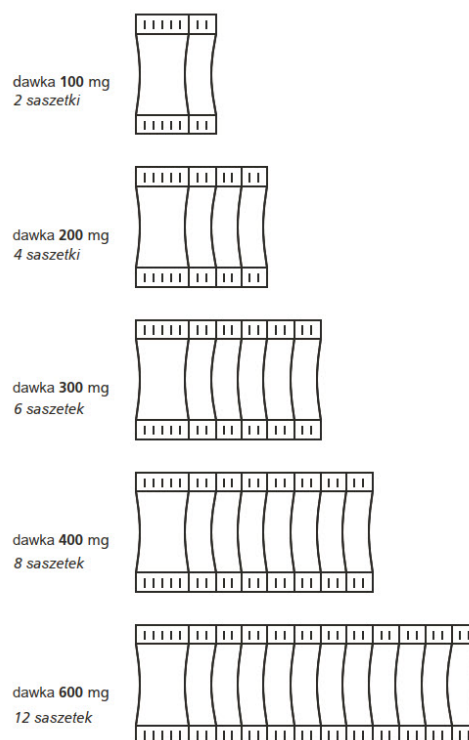
Przygotowanie leku Rozlytrek do podania

Krok 1. Umyć ręce.

Krok 2. Do podania dawki będą potrzebne:

- odpowiednia liczba saszetek potrzebnych do uzyskania przepisanej dawki
- ręcznik papierowy lub czysty talerz
- czysta łyżeczka
- pokarm miękki (na przykład przecier jabłkowy, jogurt lub mus)

Krok 3. Obliczyć liczbę saszetek (po 50 mg każda) potrzebnych do podania przepisanej dawki (**Rysunek A**).



Rysunek A

Krok 4. Opukać palcami saszetkę, aby upewnić się, że granulat powlekany znajduje się po jednej stronie saszetki.

Trzymać saszetkę za bok opakowania, w które opukiwano palcami i otworzyć saszetkę rozrywając ją palcami lub rozcinając nożyczkami (**Rysunek B**).

Uwaga: Należy uważać, by nie przeciąć nożyczkami granulatu powlekanego.



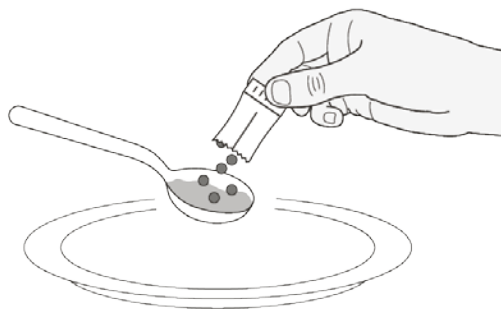
Rysunek B

Krok 5. Nabrać łyżeczkę miękkiego pokarmu i przytrzymać ją nad ręcznikiem papierowym lub czystym talerzem.

Rozsypać zawartość przepisanej liczby saszetek na łyżeczce miękkiego pokarmu nad ręcznikiem papierowym lub talerzem (**Rysunek C**).

Opukać palcami saszetki upewniając się, że cały granulat powlekany został wysypany na pokarm.

Uwaga: W celu podania przepisanej dawki może być konieczne użycie więcej niż 1 łyżeczki miękkiego pokarmu.



Rysunek C

Krok 6. Należy od razu przyjąć lub podać łyżeczkę miękkiego jedzenia z granulatym powlekanym, który został na nią wysypany (**Rysunek D**).

Przyjąć lub podać łyżeczkę miękkiego jedzenia w ciągu 20 minut od wysypania na nią granulatu powlekanego, jeśli nie można przyjąć lub podać łyżeczki od razu.

Uwaga: **Nie** rozgryzać ani **nie** żuć, aby uniknąć gorzkiego smaku. Pozostawienie granulatu powlekanego na miękkim pokarmie przez zbyt długi czas może spowodować rozpuszczenie otoczki granulatu i uwolnienie gorzkiego smaku.

Jeśli lek nie zostanie przyjęty **w ciągu 20 minut**, należy wyrzucić miękki pokarm z wysypanym na nim granulem powlekanym i przygotować nową dawkę (rozpocząć od **Kroku 2**).



Rysunek D

Krok 7. Po podaniu leku Rozlytrek należy podać pacjentowi trochę wody do popicia, aby upewnić się, że granulat powlekany został połknięty (**Rysunek E**).

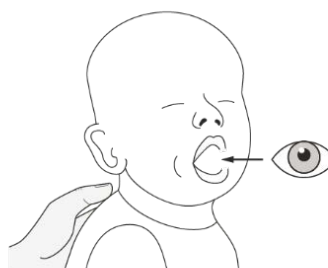
Po przyjęciu leku Rozlytrek pacjenci mogą coś zjeść lub wypić dla poprawy smaku.



Rysunek E

Krok 8. Sprawdzić wnętrze ust pacjenta, aby upewnić się, że cały granulat powlekany został prawidłowo połknięty (**Rysunek F**).

Jeśli granulat powlekany nie został połknięty w całości, podać pacjentowi wodę do popicia.



	Rysunek F
Krok 9. Umyć ręce i przedmioty użyte do podania leku Rozlytrek. Wyrzucić przedmioty jednorazowego użytku zgodnie z lokalnie obowiązującymi przepisami.	

Przechowywanie leku Rozlytrek

- Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C oraz granulat powlekany przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
- Lek Rozlytrek należy wyrzucić w przypadku przechowywania w temperaturze powyżej 30°C i patrz punkt 5 ulotki.
- Lek Rozlytrek należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących entrekty nibu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących zapalenia mięśnia sercowego pochodzących z badań klinicznych, piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych, w tym w dziewięciu przypadkach bliskiego związku czasowego i pozytywnego wyniku zaprzestania podawania leku, komitet PRAC uważa, że występuje co najmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem entrekty nibu a zapaleniem mięśnia sercowego. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających entrekty nib należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących entrekty nibu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną entrekty nib pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.