**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly
Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg entrektinibu.

*Pomocná látka so známym účinkom*
Každá tvrdá kapsula obsahuje 65 mg laktózy.

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg entrektinibu.

*Pomocné látky so známym účinkom*
Každá tvrdá kapsula obsahuje 130 mg laktózy a 0,6 mg azofarbiva pomarančová žltá FCF (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti 2 (dĺžka 18 mm) s nepriehľadným žltým telom a viečkom, s označením ENT 100 vytlačeným modrým atramentom na tele.

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti 0 (dĺžka 21,7 mm) s nepriehľadným oranžovým telom a viečkom, s označením ENT 200 vytlačeným modrým atramentom na tele.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Fúzia génov rodiny *NTRK* (neurotrophic tyrosine receptor kinase)

Rozlytrek v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov starších ako 1 mesiac so solídnymi nádormi, ktorí majú fúziu génov rodiny *NTRK*,

- ktorí majú ochorenie, ktoré je lokálne pokročilé, metastatické alebo ktorého chirurgická resekcia by pravdepodobne viedla k závažnej morbidite a
- ktorí doteraz neboli liečení inhibítorom *NTRK*
- pre ktorých neexistujú žiadne uspokojivé možnosti liečby (pozri časti 4.4 a 5.1).

Fúzia génu *ROS1*

Rozlytrek v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s *ROS1*-pozitívnym pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), ktorí doteraz neboli liečení inhibítormi ROS1.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Rozlytrekom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Výber pacientov

*Fúzia génov rodiny NTRK*
Pre výber pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* je potrebná validovaná analytická metóda. Pred začiatkom liečby Rozlytrekom sa musí stanoviť pozitivita fúzie génov rodiny *NTRK* (pozri časť 5.1).

*Fúzia génu ROS1*
Pre výber dospelých pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC je potrebná validovaná metóda.
Pred začiatkom liečby Rozlytrekom sa musí stanoviť pozitivita *ROS1* (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Rozlytrek je dostupný vo forme tvrdých kapsúl alebo filmom obaleného granulátu.

Lekár má predpísať najvhodnejšiu farmaceutickú formu podľa požadovanej dávky a potrieb pacienta.

- Celé kapsuly sa odporúčajú pre pacientov, ktorí dokážu prehltnúť celé kapsuly, a keď je požadovaná dávka 100 mg alebo násobkom 100 mg. Pacienti, ktorí majú ťažkosti s prehltnutím kapsúl alebo ktorí ich nedokážu prehltnúť alebo u ktorých je potrebné podávanie enterálnej výživy (napr. žalúdočnou alebo nazogastrickou sondou), môžu byť liečení kapsulami Rozlytreku podávanými vo forme perorálnej suspenzie. Pozrite si nižšie uvedenú podčasť Spôsob podávania a časť 6.6.

- Filmom obalený granulát Rozlytreku sa odporúča pre pediatrických pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehltnutím kapsúl alebo ktorí ich nedokážu prehltnúť, ale ktorí dokážu prehĺtať jedlo jemnej konzistencie, a keď je požadovaná dávka 50 mg alebo násobkom 50 mg. Filmom obalený granulát sa má vysypať na jedlo jemnej konzistencie. Pozrite si SPC pre filmom obalený granulát Rozlytreku pre preskripčné informácie.

*Dospelí*
Odporúčaná dávka pre dospelých je 600 mg entrektinibu jedenkrát denne.

*Pediatrická populácia*

*Pediatrická populácia vo veku > 6 mesiacov*
Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku > 6 mesiacov je založená na ploche telesného povrchu (*body surface area*, BSA) (pozri tabuľku 1). Pacienti, ktorí majú ťažkosti s prehltnutím kapsúl alebo ktorí ich nedokážu prehltnúť, ale ktorí dokážu prehĺtať jedlo jemnej konzistencie, môžu byť liečení Rozlytrekom vo forme filmom obaleného granulátu. Pozrite si SPC pre filmom obalený granulát Rozlytreku pre preskripčné informácie.

**Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pre pediatrických pacientov vo veku > 6 mesiacov**

| **Plocha telesného povrchu (*body surface area*, BSA)*** | **Dávka podávaná jedenkrát denne** |
|---|---|
| ≤ 0,42 $m^2$ | 250 mg/$m^{2**}$ |
| 0,43 $m^2$ až 0,50 $m^2$ | 100 mg |
| 0,51 $m^2$ až 0,80 $m^2$ | 200 mg |
| 0,81 $m^2$ až 1,10 $m^2$ | 300 mg |
| 1,11 $m^2$ až 1,50 $m^2$ | 400 mg |
| ≥ 1,51 $m^2$ | 600 mg |

*Kategórie BSA a odporúčané dávkovanie v tabuľke 1 sú založené na expozíciách veľmi podobných tej, ktorá sa dosiahne pri cieľovej dávke 300 mg/$m^2$.
**Aby sa umožnilo zvýšenie dávky o 10 mg, môže sa použiť perorálna suspenzia pripravená z kapsúl. Pozrite si nižšie uvedenú podčasť Spôsob podávania a časť 6.6.

*Pediatrickí pacienti vo veku > 1 mesiac až ≤ 6 mesiacov*
Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku > 1 mesiac až ≤ 6 mesiacov je 250 mg/$m^2$ BSA entrektinibu jedenkrát denne, za použitia kapsúl na prípravu perorálnej suspenzie.

Kapsuly podávané vo forme perorálnej suspenzie (perorálne alebo enterálne použitie) umožňujú zvýšenie dávky o 10 mg. Denná dávka, ktorá sa má podávať, má byť zaokrúhlená na najbližšie 10 mg zvýšenie, ako je opísané v nižšie uvedenej podčasti Spôsob podávania a časti 6.6.

*Dĺžka trvania liečby*
Odporúča sa liečiť pacientov Rozlytrekom až do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity.

*Odložené alebo vynechané dávky*
Ak dôjde k vynechaniu plánovanej dávky Rozlytreku, pacienti ju môžu užiť neskôr, pokiaľ do užitia ďalšej dávky nezostáva menej ako 12 hodín.

V prípade celých kapsúl platí, že ak dôjde k vracaniu ihneď po užití dávky Rozlytreku, pacienti môžu túto dávku znovu užiť.

V prípade kapsúl podávaných vo forme perorálnej suspenzie osobami inými než je zdravotnícky pracovník (napr. opatrovateľmi alebo rodičmi) platí, že ak ihneď po užití podanej dávky dôjde k jej čiastočnému alebo úplnému vyvráteniu/vypľutiu, opatrovatelia majú ďalší postup prekonzultovať so zdravotníckym pracovníkom.

*Úpravy dávky*

Zvládnutie nežiaducich reakcií si môže vyžiadať dočasné prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie liečby Rozlytrekom, a to v prípade špecifických nežiaducich reakcií (pozri tabuľku 3) alebo na základe lekárovho zhodnotenia bezpečnosti alebo znášanlivosti liečby u pacienta.

*Dospelí*
U dospelých sa dávka Rozlytreku môže znížiť najviac dvakrát podľa znášanlivosti liečby (pozri tabuľku 2). Liečba Rozlytrekom sa má natrvalo ukončiť, ak pacienti nie sú schopní tolerovať dávku 200 mg jedenkrát denne.

*Pediatrická populácia*
U pediatrických pacientov starších ako 1 mesiac sa dávka Rozlytreku môže znížiť najviac dvakrát podľa znášanlivosti liečby (pozri tabuľku 2).

**Tabuľka 2: Schéma zníženia dávky pre dospelých a pediatrických pacientov**

<table>
<tr><th>Začiatočná dávka podávaná jedenkrát denne</th><th>Prvé zníženie dávky</th><th>Druhé zníženie dávky</th><th rowspan="7">Liečbu Rozlytrekom natrvalo ukončite u pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať Rozlytrek po dvoch zníženiach dávky.</th></tr>
<tr><td>250 mg/m$^2$</td><td>Znížte dávku podávanú jedenkrát denne na dve tretiny začiatočnej dávky*</td><td>Znížte dávku podávanú jedenkrát denne na jednu tretinu začiatočnej dávky*</td></tr>
<tr><td>100 mg</td><td>50 mg alebo 100 mg jedenkrát denne, podľa schémy**</td><td>50 mg jedenkrát denne</td></tr>
<tr><td>200 mg</td><td>150 mg jedenkrát denne</td><td>100 mg jedenkrát denne</td></tr>
<tr><td>300 mg</td><td>200 mg jedenkrát denne</td><td>100 mg jedenkrát denne</td></tr>
<tr><td>400 mg</td><td>300 mg jedenkrát denne</td><td>200 mg jedenkrát denne</td></tr>
<tr><td>600 mg</td><td>400 mg jedenkrát denne</td><td>200 mg jedenkrát denne</td></tr>
<tr><td colspan="4">* Aby sa umožnilo zvýšenie dávky o 10 mg, môže sa použiť perorálna suspenzia pripravená z kapsúl. Pozrite si nižšie uvedenú podčasť Spôsob podávania a časť 6.6.<br>** Pondelok (100 mg), utorok (50 mg), streda (100 mg), štvrtok (50 mg), piatok (100 mg), sobota (50 mg) a nedeľa (100 mg).</td></tr>
</table>

Odporúčania na úpravu dávky Rozlytreku u dospelých a pediatrických pacientov v prípade špecifických nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 3 (pozri časti 4.4 a 4.8).

**Tabuľka 3: Odporúčané úpravy dávky Rozlytreku pri nežiaducich reakciách u dospelých a pediatrických pacientov**

| Nežiaduca reakcia | Závažnosť* | Úprava dávkovania |
|---|---|---|
| **Kongestívne srdcové zlyhávanie** | Symptomatické pri miernej až stredne intenzívnej aktivite alebo námahe vrátane prípadov, keď je indikovaná intervencia (2. alebo 3. stupeň) | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň<br>• Liečbu znovu začnite zníženou dávkou |
| | Závažné s príznakmi v pokoji, pri minimálnej aktivite alebo námahe alebo v prípade, keď je indikovaná intervencia (4. stupeň) | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň<br>• Liečbu znovu začnite zníženou dávkou alebo liečbu ukončite, ak je to klinicky vhodné |
| **Kognitívne poruchy** | Netolerovateľné, ale stredne závažné zmeny narušajúce vykonávanie aktivít každodenného života (netolerovateľné, 2. stupeň) | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou podľa klinickej potreby |
| | Závažné zmeny obmedzujúce vykonávanie aktivít každodenného života (3. stupeň) | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite zníženou dávkou |
| | Udalosť, pri ktorej je indikovaná urgentná intervencia (4. stupeň) | • Pri dlhotrvajúcich, závažných alebo netolerovateľných udalostiach liečbu Rozlytrekom ukončite, ak je to klinicky vhodné |
| **Hyperurikémia** | Symptomatická alebo 4. stupňa | • Začnite podávať liek znižujúci hladinu urátu<br>• Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k zmierneniu prejavov alebo príznakov<br>• Liečbu Rozlytrekom znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou |
| **Predĺženie QT intervalu** | QTc interval 481 až 500 ms | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k návratu do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou |
| | QTc interval dlhší ako 500 ms | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým sa QTc interval neupraví na hodnotu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou, ak sa zistia a korigujú faktory, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu<br>• Liečbu znovu začnite zníženou dávkou, ak sa nezistia iné faktory, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu |
| | Torsade de pointes; polymorfná komorová tachykardia; prejavy/príznaky závažnej arytmie | • Liečbu Rozlytrekom natrvalo ukončite |

| Nežiaduca reakcia | Závažnosť* | Úprava dávkovania |
|---|---|---|
| **Vzostupy hladín transamináz** | 3. stupeň | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou, ak dôjde k úprave stavu do 4 týždňov<br>• Liečbu natrvalo ukončite, ak nežiaduca reakcia neodznie do 4 týždňov<br>• Liečbu znovu začnite zníženou dávkou pri opakovaných udalostiach 3. stupňa, ktoré odznejú do 4 týždňov |
| | 4. stupeň | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite zníženou dávkou, ak dôjde k úprave stavu do 4 týždňov<br>• Liečbu natrvalo ukončite, ak nežiaduca reakcia neodznie do 4 týždňov<br>• Liečbu natrvalo ukončite pri opakovaných udalostiach 4. stupňa |
| | Hladina ALT alebo AST vyššia ako 3-násobok ULN a zároveň hladina celkového bilirubínu vyššia ako 2-násobok ULN (pri neprítomnosti cholestázy alebo hemolýzy) | • Liečbu Rozlytrekom natrvalo ukončite |
| **Anémia alebo neutropénia** | 3. alebo 4. stupeň | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 2. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou podľa klinickej potreby |
| **Iné klinicky významné nežiaduce reakcie** | 3. alebo 4. stupeň | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nežiaduca reakcia neodznie alebo sa nezmierni na 1. stupeň alebo nevráti do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou, ak nežiaduca reakcia odznie do 4 týždňov<br>• Zvážte trvalé ukončenie liečby, ak nežiaduca reakcia neodznie do 4 týždňov<br>• Liečbu natrvalo ukončite pri opakovaných udalostiach 4. stupňa |

*Závažnosť je definovaná podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria*, CTCAE) Národného onkologického inštitútu (*National Cancer Institute*, NCI), verzia 4.0

*Silné alebo stredne silné inhibítory CYP3A*
U dospelých a pediatrických pacientov starších ako 1 mesiac sa má vyhnúť súbežnému použitiu silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A (pozri časť 4.4).

Ak sa u dospelých nedá vyhnúť súbežnému podávaniu silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A, počas liečby Rozlytrekom sa má ich použitie obmedziť na 14 dní a dávka Rozlytreku sa má znížiť takto:

- na 100 mg jedenkrát denne pri použití so silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5)
- na 200 mg jedenkrát denne pri použití so stredne silnými inhibítormi CYP3A.

Po vysadení súbežne podávaných silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A sa môže znovu podávať dávka Rozlytreku, ktorá bola užívaná pred nasadením silného alebo stredne silného inhibítora CYP3A. Pri inhibítoroch CYP3A4 s dlhým polčasom môže byť potrebné vymývacie (*wash-out*) obdobie (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

*Starší ľudia*
U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

*Porucha funkcie pečene*
U pacientov s miernou (Child-Pugh A), stredne závažnou (Child-Pugh B) alebo závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má starostlivo sledovať funkcia pečene a nežiaduce reakcie (pozri tabuľku 3).

*Porucha funkcie obličiek*
U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Entrektinib nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*
Bezpečnosť a účinnosť entrektinibu u pediatrických pacientov vo veku 1 mesiac a mladších neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Rozlytrek je určený na perorálne použitie alebo enterálne použitie (napr. žalúdočnou alebo nazogastrickou sondou).

Rozlytrek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2), ale nemá sa užívať s grapefruitom, s grapefruitovou šťavou ani so sevilskými pomarančmi (pozri časť 4.5).

Tvrdé kapsuly sa majú prehltnúť vcelku. Kapsuly sa nemajú drviť ani hrýzť.

*Kapsuly podávané vo forme perorálnej suspenzie*
Podrobné informácie týkajúce sa prípravy perorálnej suspenzie z kapsúl, pozri časť 6.6.

Rozlytrek sa má užiť ihneď po príprave vo forme perorálnej suspenzie. Ak sa suspenzia nepoužije do 2 hodín, zlikvidujte ju (pozri časť 6.4).

Pacient má po užití perorálnej suspenzie vypiť vodu, aby sa zaistilo prehltnutie všetkého lieku. Ak je potrebné podávanie enterálnej výživy (napr. žalúdočnou alebo nazogastrickou sondou), podajte perorálnu suspenziu cez sondu. Po podaní Rozlytreku sa má sonda prepláchnuť vodou alebo mliekom. Pri podávaní lieku cez sondu na enterálnu výživu sa riaďte návodom na jej použitie od výrobcu, pozri časť 6.6.

Podrobné pokyny týkajúce sa podávania perorálnej suspenzie pripravenej z kapsúl sú uvedené v návode na použitie na konci písomnej informácie pre používateľa.

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť pri rôznych typoch nádorov

Prínos Rozlytreku bol stanovený v klinických skúšaniach s jednou liečebnou skupinou, ktoré zahŕňali relatívne malú vzorku pacientov, ktorých nádory vykazujú fúziu génov rodiny *NTRK*. Priaznivé účinky Rozlytreku boli preukázané na základe miery celkovej odpovede na liečbu a trvania odpovede na liečbu u obmedzeného počtu typov nádorov. Účinok sa môže kvantitatívne líšiť v závislosti od typu nádoru, ako aj súbežne sa vyskytujúcich zmien v genóme (pozri časť 5.1). Z týchto dôvodov sa Rozlytrek má používať, iba ak neexistujú žiadne uspokojivé možnosti liečby (t.j. pri ktorých nebol preukázaný klinický prínos alebo ak takéto možnosti liečby boli vyčerpané).

Kognitívne poruchy

V klinických skúšaniach s Rozlytrekom boli hlásené kognitívne poruchy vrátane zmätenosti, zmien duševného stavu, poruchy pamäti a halucinácií (pozri časť 4.8). U pacientov starších ako 65 rokov sa zaznamenal vyšší výskyt týchto nežiaducich udalostí ako u mladších pacientov. U pacientov sa má sledovať možný výskyt prejavov kognitívnych zmien.

Podľa závažnosti kognitívnych porúch sa má liečba Rozlytrekom upraviť tak, ako je to opísané v tabuľke 3 v časti 4.2.

Pacienti majú byť informovaní o možnom vzniku kognitívnych zmien počas liečby Rozlytrekom. Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich objavia kognitívne poruchy, nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým príznaky nevymiznú (pozri časť 4.7).

Zlomeniny

Zlomeniny boli hlásené u 29,7 % (27/91) pediatrických pacientov liečených Rozlytrekom v klinických skúšaniach (pozri časť 4.8). Zlomeniny kostí sa väčšinou vyskytli u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov a boli lokalizované v dolnej končatine (predovšetkým v oblasti stehnovej kosti, píšťaly (tibia), chodidla a ihlice (fibuly)). U dospelých aj pediatrických pacientov sa niektoré zlomeniny vyskytli v súvislosti s pádom alebo iným poranením postihnutej oblasti. U 14 pediatrických pacientov sa vyskytla viac ako jedna zlomenina. Zlomeniny sa zahojili u väčšiny pediatrických pacientov (pozri časť 4.8). U 5 pediatrických pacientov bola liečba Rozlytrekom prerušená z dôvodu zlomeniny. Šiesti pediatrickí pacienti ukončili liečbu z dôvodu zlomenín.

Pacienti s prejavmi alebo príznakmi zlomenín (napr. bolesť, abnormálna chôdza, zmeny pohyblivosti, deformita) majú byť urýchlene vyšetrení.

Hyperurikémia

U pacientov liečených entrektinibom bola pozorovaná hyperurikémia. Hladiny kyseliny močovej v sére sa majú vyšetriť pred začiatkom liečby Rozlytrekom a v pravidelných intervaloch počas liečby. U pacientov sa má sledovať možný výskyt prejavov a príznakov hyperurikémie. Má sa začať liečba liekmi znižujúcimi hladinu urátu, ak je to klinicky indikované, a liečba Rozlytrekom sa má pri prejavoch a príznakoch hyperurikémie prerušiť. Dávka Rozlytreku sa má upraviť podľa závažnosti tak, ako je to opísané v tabuľke 3 v časti 4.2.

Kongestívne srdcové zlyhávanie

V klinických skúšaniach s Rozlytrekom bolo u 5,4 % pacientov hlásené kongestívne srdcové zlyhávanie (KSZ) (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa pozorovali u pacientov, ktorí srdcové ochorenie mali alebo nemali v anamnéze, a u 63,0 % týchto pacientov ustúpili po začatí vhodnej klinickej liečby a/alebo po znížení dávky Rozlytreku/prerušení liečby Rozlytrekom.

U pacientov s príznakmi alebo známymi rizikovými faktormi KSZ sa má pred začiatkom liečby Rozlytrekom vyšetriť ejekčná frakcia ľavej komory (EFĽK). Pacienti liečení Rozlytrekom majú byť pozorne sledovaní a pacienti s klinickými prejavmi a príznakmi KSZ, zahŕňajúcimi dýchavičnosť alebo edém, majú byť vyšetrení a liečení tak, ako je to klinicky vhodné.

Podľa závažnosti KSZ sa má liečba Rozlytrekom upraviť tak, ako je to opísané v tabuľke 3 v časti 4.2.

Predĺženie QTc intervalu

U pacientov, ktorí boli liečení Rozlytrekom v klinických skúšaniach, bolo pozorované predĺženie QTc intervalu (pozri časť 4.8).

U pacientov, ktorí majú pred začiatkom liečby QTc interval dlhší ako 450 ms, u pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QTc intervalu a u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, sa má vyhnúť použitiu Rozlytreku.

U pacientov s nerovnováhou elektrolytov alebo so závažným ochorením srdca vrátane nedávno prekonaného infarktu myokardu, kongestívneho srdcového zlyhávania, nestabilnej angíny pektoris a bradyarytmií sa má vyhnúť použitiu Rozlytreku. Ak podľa názoru ošetrujúceho lekára možné prínosy Rozlytreku u pacienta s ktorýmkoľvek z týchto stavov prevažujú možné riziká, má sa vykonávať dodatočné monitorovanie a má sa zvážiť konzultácia u špecialistu.

Odporúča sa urobiť EKG vyšetrenie a stanoviť hladiny elektrolytov pred začiatkom liečby a po 1 mesiaci liečby Rozlytrekom. Odporúča sa aj pravidelné monitorovanie EKG a hladín elektrolytov podľa klinickej potreby počas celej liečby Rozlytrekom.

Podľa závažnosti predĺženia QTc intervalu sa má liečba Rozlytrekom upraviť tak, ako je to opísané v tabuľke 3 v časti 4.2.

Ženy vo fertilnom veku

Rozlytrek môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby a až do 5 týždňov po užití poslednej dávky Rozlytreku.

Pacienti, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby Rozlytrekom a 3 mesiace po užití poslednej dávky (pozri časti 4.6 a 5.3).

Liekové interakcie

Súbežné podávanie Rozlytreku so silným alebo stredne silným inhibítorom CYP3A zvyšuje plazmatické koncentrácie entrektinibu (pozri časť 4.5), čo by mohlo zvýšiť frekvenciu alebo závažnosť nežiaducich reakcií. Súbežnému podávaniu Rozlytreku so silným alebo stredne silným inhibítorom CYP3A sa má vyhnúť. Ak sa u dospelých pacientov súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, dávka Rozlytreku sa má znížiť (pozri časť 4.2).

Počas liečby Rozlytrekom sa má vyhnúť požívaniu grapefruitu, grapefruitových výrobkov a sevilských pomarančov.

Súbežné podávanie Rozlytreku so silným alebo stredne silným induktorom CYP3A alebo P-gp znižuje plazmatické koncentrácie entrektinibu (pozri časť 4.5), čo môže znížiť účinnosť Rozlytreku a má sa mu vyhnúť.

Intolerancia laktózy

Rozlytrek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Pomarančová žltá FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly obsahujú pomarančovú žltú FCF (E110), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky entrektinibu na iné lieky

*Účinok entrektinibu na substráty CYP*
Entrektinib je slabý inhibítor CYP3A4. Súbežné podávanie entrektinibu 600 mg jedenkrát denne s perorálnym midazolamom (citlivým substrátom CYP3A) u pacientov zvýšilo AUC midazolamu o 50 %, ale znížilo $C_{max}$ midazolamu o 21 %. Odporúča sa opatrnosť, keď sa entrektinib podáva spolu s citlivými substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým rozmedzím (napr. s cisapridom, cyklosporínom, ergotamínom, fentanylom, pimozidom, chinidínom, takrolimusom, alfentanilom a sirolimusom) z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich reakcií na liek.

*Účinok entrektinibu na substráty P-gp*
*In vitro* údaje naznačujú, že entrektinib má schopnosť inhibície P-glykoproteínu (P-gp).

Súbežné podanie jednorazovej 600 mg dávky entrektinibu s digoxínom (citlivým substrátom P-gp) zvýšilo $C_{max}$ digoxínu o 28 % a jeho AUC o 18 %. Renálny klírens digoxínu bol pri podávaní samotného digoxínu a pri súbežnom podávaní digoxínu s entrektinibom podobný, čo svedčí o minimálnom účinku entrektinibu na renálny klírens digoxínu.

Účinok entrektinibu na absorpciu digoxínu sa nepovažuje za klinicky významný, ale nie je známe, či môže mať entrektinib väčší účinok na citlivejšie perorálne substráty P-gp, akým je dabigatran etexilát.

*Účinok entrektinibu na substráty BCRP*
V *in vitro* štúdiách sa pozorovala inhibícia BCRP. Klinický význam tejto inhibície nie je známy, ale odporúča sa opatrnosť, keď sa citlivé perorálne substráty BCRP (napr. metotrexát, mitoxantrón, topotekán, lapatinib) podávajú súbežne s entrektinibom z dôvodu rizika zvýšenej absorpcie.

*Účinok entrektinibu na substráty iných transportérov*
*In vitro* údaje preukazujú, že entrektinib má schopnosť slabej inhibície transportného polypeptidu organických aniónov (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP)1B1. Klinický význam tejto

inhibície nie je známy, ale odporúča sa opatrnosť, keď sa citlivé perorálne substráty OATP1B1 (napr. atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín, repaglinid, bosentan) podávajú súbežne s entrektinibom z dôvodu rizika zvýšenej absorpcie.

*Účinok entrektinibu na substráty enzýmov regulovaných PXR*
*In vitro* štúdie preukazujú, že entrektinib môže indukovať enzýmy regulované pregnanovým X receptorom (*pregnane X receptor*, PXR) (napr. rodinu CYP2C a UGT). Súbežné podávanie entrektinibu so substrátmi CYP2C8, CYP2C9 alebo CYP2C19 (napr. s repaglinidom, warfarínom, tolbutamidom alebo omeprazolom) môže znížiť ich expozíciu.

*Perorálne kontraceptíva*
V súčasnosti nie je známe, či entrektinib môže znížiť účinnosť systémovo účinkujúcej hormonálnej antikoncepcie. Preto sa odporúča, aby ženy, ktoré používajú systémovo účinkujúcu hormonálnu antikoncepciu, navyše používali bariérovú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Účinky iných liekov na entrektinib

Na základe *in vitro* údajov je CYP3A4 hlavným enzýmom, ktorý sprostredkuje metabolizmus entrektinibu a tvorbu jeho hlavného aktívneho metabolitu M5.

*Účinok induktorov CYP3A alebo P-gp na entrektinib*
Súbežné podávanie opakovaných perorálnych dávok rifampínu, silného induktora CYP3A, s jednorazovou perorálnou dávkou entrektinibu znížilo $AUC_{inf}$ entrektinibu o 77 % a jeho $C_{max}$ o 56 %.

Súbežnému podávaniu entrektinibu s induktormi CYP3A/P-gp (zahŕňajúcimi, ale neobmedzujúcimi sa na karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutín, rifampicín, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*], apalutamid, ritonavir, dexametazón) sa má vyhnúť.

Ak sa súbežnému podávaniu Rozlytreku s dexametazónom nedá vyhnúť, odporúčané dávky dexametazónu má stanoviť zdravotnícky pracovník.

*Účinok inhibítorov CYP3A alebo P-gp na entrektinib*
Súbežné podanie itrakonazolu, silného inhibítora CYP3A4, s jednorazovou perorálnou dávkou entrektinibu zvýšilo $AUC_{inf}$ entrektinibu o 600 % a jeho $C_{max}$ o 173 %. Na základe fyziologicky založeného farmakokinetického (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) modelovania sa účinok podobnej veľkosti očakáva u detí vo veku 2 rokov.

Súbežnému podávaniu silných a stredne silných inhibítorov CYP3A (zahŕňajúcich, ale neobmedzujúcich sa na ritonavir, sachinavir, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol, grapefruit alebo sevilské pomaranče) sa má vyhnúť. Ak sa súbežnému použitiu silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 nedá vyhnúť, je potrebná úprava dávky entrektinibu (pozri časť 4.2).

Hoci sa neočakáva výrazný účinok inhibítorov P-gp na farmakokinetiku entrektinibu, odporúča sa opatrnosť, keď sa silné alebo stredne silné inhibítory P-gp (napr. verapamil, nifedipín, felodipín, fluvoxamín, paroxetín) podávajú súbežne s entrektinibom z dôvodu rizika zvýšenej expozície entrektinibu (pozri časť 5.2).

*Účinok liekov, ktoré zvyšujú hodnotu pH žalúdka, na entrektinib*
Súbežné podanie inhibítora protónovej pumpy (*proton pump inhibitor*, PPI) lanzoprazolu s jednorazovou 600 mg dávkou entrektinibu znížilo AUC entrektinibu o 25 % a jeho $C_{max}$ o 23 %.

Nie sú potrebné žiadne úpravy dávky, keď sa entrektinib podáva súbežne s PPI alebo s inými liekmi, ktoré zvyšujú hodnotu pH žalúdka (napr. s antagonistami H2-receptorov alebo s antacidami).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Pacientky vo fertilnom veku majú pred začiatkom liečby Rozlytrekom podstúpiť tehotenský test vykonaný pod lekárskym dohľadom.

Pacientky vo fertilnom veku musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby a aspoň 5 týždňov po užití poslednej dávky Rozlytreku.

V súčasnosti nie je známe, či entrektinib môže znížiť účinnosť systémovo účinkujúcej hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5). Preto sa má ženám, ktoré používajú systémovo účinkujúcu hormonálnu antikoncepciu, odporučiť, aby navyše používali bariérovú metódu antikoncepcie.

Pacienti, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby a aspoň 3 mesiace po užití poslednej dávky Rozlytreku (pozri časť 5.3).

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití entrektinibu u gravidných žien. Na základe štúdií na zvieratách a jeho mechanizmu účinku môže entrektinib spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene (pozri časti 4.4 a 5.3).

Rozlytrek sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Pacientky, ktoré sú liečené Rozlytrekom, majú byť informované o možnom poškodení plodu. Pacientkam sa má odporučiť, aby kontaktovali lekára, ak otehotnejú.

Dojčenie

Nie je známe, či sa entrektinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.
Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené.
Dojčenie má byť počas liečby Rozlytrekom ukončené.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách hodnotiace vplyv entrektinibu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rozlytrek má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich počas liečby Rozlytrekom objavia kognitívne nežiaduce reakcie, synkopa, rozmazané videnie alebo závrat, nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým tieto príznaky nevymiznú (pozri časti 4.4 a 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (≥ 20 %) boli únava, zápcha, hnačka, závrat, dysgeúzia, edém, zvýšená telesná hmotnosť, anémia, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, nauzea, dyzestézia, bolesť, vracanie, pyrexia, artralgia, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy a dyspnoe, kognitívne poruchy, kašeľ

a zvýšená hladina alanínaminotransferázy. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie (≥ 2 %) boli pľúcna infekcia (5,3 %), zlomeniny (4,1 %), dyspnoe (3,6 %), zhoršenie kognitívnych funkcií (2,9 %), pleurálny výpotok (2,5 %) a pyrexia (2,5 %). K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 6,0 % pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 4 sú zhrnuté nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reactions*, ADR) vyskytujúce sa u 762 dospelých a 91 pediatrických pacientov, ktorí boli liečení Rozlytrekom v troch klinických skúšaniach u dospelých (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2) a v jednom klinickom skúšaní u pediatrických pacientov (STARTRK-NG) a v jednom klinickom skúšaní u dospelých a pediatrických pacientov (TAPISTRY). Medián trvania expozície bol 8,6 mesiaca.

V tabuľke 5 sú zahrnutí pediatrickí pacienti z troch klinických štúdií; STARTRK-NG, STARTRK-2 a TAPISTRY. Medián trvania expozície bol 11,1 mesiaca. Pediatrické údaje v opise vybraných nežiaducich reakcií odzrkadľujú expozíciu Rozlytreku v tejto rozšírenej pediatrickej populácii pre analýzu bezpečnosti (n = 91). Bezpečnostný profil pozorovaný v rozšírenej pediatrickej populácii sa zhodoval so známym pediatrickým bezpečnostným profilom zisteným v integrovanej populácii pre analýzu bezpečnosti uvedeným nižšie v tabuľke 4.

Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Použité boli nasledovné kategórie frekvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000). V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej frekvencie.

**Tabuľka 4**: **Nežiaduce reakcie na liek vyskytujúce sa u dospelých a pediatrických pacientov, ktorí boli liečení Rozlytrekom v klinických skúšaniach (n = 853)**

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduca reakcia | Všetky stupne závažnosti (%) | Kategória frekvencie (všetky stupne závažnosti) | ≥ 3. stupeň závažnosti (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Infekcie a nákazy** | Infekcia močových ciest | 15,7 | Veľmi časté | 2,7 |
| | Pľúcna infekcia[1] | 14,4 | Veľmi časté | 6,1* |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému** | Anémia | 33,4 | Veľmi časté | 9,7 |
| | Neutropénia[2] | 15,8 | Veľmi časté | 6,1 |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** | Zvýšená telesná hmotnosť | 34,1 | Veľmi časté | 10,6 |
| | Hyperurikémia | 16,4 | Veľmi časté | 2,3 |
| | Znížená chuť do jedla | 13,0 | Veľmi časté | 0,7 |
| | Dehydratácia | 6,6 | Časté | 1,1 |
| | Syndróm z rozpadu nádoru | 0,2 | Menej časté | 0,2* |
| **Poruchy nervového systému** | Závrat[3] | 36,5 | Veľmi časté | 1,9 |
| | Dysgeúzia | 35,8 | Veľmi časté | 0,2 |
| | Dyzestézia[4] | 24,9 | Veľmi časté | 0,4 |
| | Kognitívne poruchy[5] | 23,3 | Veľmi časté | 3,6 |
| | Periférna senzorická neuropatia[6] | 16,2 | Veľmi časté | 1,1 |
| | Bolesť hlavy | 16,1 | Veľmi časté | 0,6 |
| | Ataxia[7] | 15,1 | Veľmi časté | 1,5 |
| | Poruchy spánku[8] | 12,8 | Veľmi časté | 0,4 |
| | Poruchy nálady[9] | 9,4 | Časté | 0,6 |
| | Synkopa | 5,0 | Časté | 3,5 |
| **Poruchy oka** | Rozmazané videnie[10] | 11,7 | Veľmi časté | 0,2 |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | Kongestívne srdcové zlyhávanie[11] | 5,4 | Časté | 2,5* |
| | Predĺžený QTc interval na elektrokardiograme | 3,6 | Časté | 0,9 |
| | Myokarditída | 0,2 | Menej časté | 0,1 |
| **Poruchy ciev** | Hypotenzia[12] | 15,9 | Veľmi časté | 2,3 |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | Dyspnoe | 23,8 | Veľmi časté | 4,9* |
| | Kašeľ | 21,1 | Veľmi časté | 0,4 |
| | Pleurálny výpotok | 6,0 | Časté | 2,2 |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** | Zápcha | 42,3 | Veľmi časté | 0,4 |
| | Hnačka | 37,9 | Veľmi časté | 2,2 |
| | Nauzea | 30,0 | Veľmi časté | 0,6 |
| | Vracanie | 25,1 | Veľmi časté | 1,1 |
| | Bolesť brucha | 11,6 | Veľmi časté | 0,6 |
| | Dysfágia | 10,7 | Veľmi časté | 0,6 |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** | Zvýšená hladina AST | 21,1 | Veľmi časté | 2,9 |

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduca reakcia | Všetky stupne závažnosti (%) | Kategória frekvencie (všetky stupne závažnosti) | ≥ 3. stupeň závažnosti (%) |
|---|---|---|---|---|
| | Zvýšená hladina ALT | 20,2 | Veľmi časté | 3,2 |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | Vyrážka[13] | 13,4 | Veľmi časté | 1,2 |
| | Fotosenzitívna reakcia | 1,9 | Časté | 0 |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** | Artralgia | 21,0 | Veľmi časté | 0,7 |
| | Myalgia | 19,7 | Veľmi časté | 0,8 |
| | Zlomeniny[14] | 11,3 | Veľmi časté | 3,4 |
| | Svalová slabosť | 10,4 | Veľmi časté | 1,3 |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi | 31,5 | Veľmi časté | 1,2 |
| | Retencia moču[15] | 10,4 | Veľmi časté | 0,6 |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | Únava[16] | 43,5 | Veľmi časté | 5,0 |
| | Edém[17] | 34,3 | Veľmi časté | 1,8 |
| | Bolesť[18] | 25,6 | Veľmi časté | 1,5 |
| | Pyrexia | 23,8 | Veľmi časté | 0,9 |

* 3. až 5. stupeň vrátane fatálnych nežiaducich reakcií (zahŕňajúcich 4 reakcie pneumónie, 3 reakcie dyspnoe, 1 reakciu srdcového zlyhávania a 1 reakciu syndrómu z rozpadu nádoru).

[1] Pľúcna infekcia (bronchitída, infekcia dolných dýchacích ciest, pľúcna infekcia, pneumónia, infekcia dýchacích ciest, infekcia horných dýchacích ciest)

[2] Neutropénia (neutropénia, znížený počet neutrofilov)

[3] Závrat (závrat, vertigo, posturálny závrat)

[4] Dyzestézia (parestézia, hyperestézia, hypestézia, dyzestézia)

[5] Kognitívne poruchy (kognitívna porucha, stav zmätenosti, porucha pamäti, porucha pozornosti, amnézia, zmeny duševného stavu, halucinácie, delírium, dezorientácia, mozgová hmla, hyperkinetická porucha resp. ADHD (attention deficit hyperactivity disorder - porucha pozornosti s hyperaktivitou), zrakové halucinácie, sluchové halucinácie, zhoršenie duševného zdravia, duševná porucha)

[6] Periférna senzorická neuropatia (neuralgia, periférna neuropatia, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia)

[7] Ataxia (ataxia, porucha rovnováhy, poruchy chôdze)

[8] Poruchy spánku (hypersomnia, insomnia, porucha spánku, somnolencia)

[9] Poruchy nálady (úzkosť, afektívna labilita, afektívna porucha, agitácia, depresívna nálada, euforická nálada, zmenená nálada, výkyvy nálady, podráždenosť, depresia, pretrvávajúca depresívna porucha, psychomotorické spomalenie)

[10] Rozmazané videnie (diplopia, rozmazané videnie, zhoršené videnie)

[11] Kongestívne srdcové zlyhávanie (akútne zlyhanie pravej komory, srdcové zlyhávanie, kongestívne srdcové zlyhávanie, chronické zlyhanie pravej komory, znížená ejekčná frakcia, pľúcny edém)

[12] Hypotenzia (hypotenzia, ortostatická hypotenzia)

[13] Vyrážka (vyrážka, makulopapulózna vyrážka, pruritická vyrážka, erytematózna vyrážka, papulózna vyrážka)

[14] Zlomeniny (zlomenina acetabula, zlomenina členka, avulzná zlomenina, burzitída, poranenie chrupky, zlomenina kľúčnej kosti, kompresívna zlomenina, zlomenina krčka stehnovej kosti, zlomenina stehnovej kosti, zlomenina ihlice (fibuly), zlomenina nohy, zlomenina, zlomenina krížovej kosti, zlomeniny ruky, zlomenina bedra, zlomenina ramennej kosti, zlomenina bedrovej kosti, zlomenina čeľuste, poranenie kĺbu, zlomenina končatiny, zlomenina dolnej končatiny, zlomenina driekového stavca, osteoporotická zlomenina, patologická zlomenina, zlomenina panvy, zlomenina rebra, kompresívna zlomenina chrbtice, zlomenina chrbtice, spondylolistéza, zlomenina hrudnej kosti, stresová zlomenina, roztrhnutie synoviálnej blany, zlomenina hrudníkového stavca, zlomenina píšťaly (tibia), zlomenina lakťovej kosti, zlomenina zápästia)

[15] Retencia moču (retencia moču, inkontinencia moču, ťažkosti so začatím močenia, porucha močenia, nutkanie na močenie)

[16] Únava (únava, asténia)

[17] Edém (edém tváre, retencia tekutín, generalizovaný edém, lokalizovaný edém, edém, periférny edém, periférny opuch)

[18] Bolesť (bolesť chrbta, bolesť šije, muskuloskeletálna bolesť hrudníka, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine)

**Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie na liek vyskytujúce sa u pediatrických pacientov, ktorí boli liečení Rozlytrekom v klinických skúšaniach (n = 91)**

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Dojčatá a batoľatá[1] (n = 21) | Deti[2] (n = 55) | Dospievajúci[3] (n = 15) | Všetci pediatrickí pacienti (n = 91) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Infekcie a nákazy** | Veľmi časté | Pľúcna infekcia (28,6 %), infekcia močových ciest (23,8 %) | Infekcia močových ciest (23,6 %), pľúcna infekcia (16,4 %) | | Infekcia močových ciest (19,8 %), pľúcna infekcia (17,6 %) |
| | Časté | | | Pľúcna infekcia (6,7 %) | |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému** | Veľmi časté | Anémia (61,9 %), neutropénia (47,6 %) | Anémia (34,5 %), neutropénia (27,3 %) | Anémia (33,3 %), neutropénia (33,3 %) | Anémia (40,7 %), neutropénia (33,0 %) |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** | Veľmi časté | Zvýšená telesná hmotnosť (23,8 %), znížená chuť do jedla (14,3 %) | Zvýšená telesná hmotnosť (38,5 %), znížená chuť do jedla (29,1 %), dehydratácia (12,7 %) | Zvýšená telesná hmotnosť (53,3 %), znížená chuť do jedla (13,3 %), hyperurikémia (13,3 %) | Zvýšená telesná hmotnosť (38,5 %), znížená chuť do jedla (23,1 %) |
| | Časté | Dehydratácia (4,8 %), hyperurikémia (4,8 %) | Hyperurikémia (3,6 %) | | Dehydratácia (8,8 %), hyperurikémia (5,5 %) |
| **Poruchy nervového systému** | Veľmi časté | | Bolesť hlavy (32,7 %), poruchy nálady (16,4 %), poruchy spánku (16,4 %), závrat (14,5 %), ataxia (10,9 %) | Dysgeúzia (20,0 %), poruchy nálady (13,3 %), kognitívne poruchy (13,3 %), dyzestézia (13,3 %) | Bolesť hlavy (20,9 %), poruchy nálady (14,3 %), poruchy spánku (13,2 %) |
| | Časté | Poruchy nálady (9,5 %), poruchy spánku (9,5 %), kognitívne poruchy (9,5 %), ataxia (4,8 %), | Kognitívne poruchy (9,1 %), dysgeúzia (9,1 %), dyzestézia (5,5 %), synkopa (5,5 %), periférna senzorická | Bolesť hlavy (6,7 %), poruchy spánku (6,7 %), periférna senzorická neuropatia (6,7 %), synkopa (6,7 %) | Kognitívne poruchy (9,9 %), závrat (8,8 %), dysgeúzia (8,8 %), ataxia (7,7 %), dyzestézia (5,5 %), periférna senzorická |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | periférna senzorická neuropatia (4,8 %), synkopa (4,8 %) | neuropatia (5,5 %) | | neuropatia (5,5 %), synkopa (5,5 %) |
| **Poruchy oka** | Časté | | Rozmazané videnie (7,3 %) | Rozmazané videnie (6,7 %) | Rozmazané videnie (5,5 %) |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | Časté | Kongestívne srdcové zlyhávanie (9,5 %), predĺžený QT interval na elektro-kardiograme (9,5 %) | Kongestívne srdcové zlyhávanie (5,5 %), predĺžený QT interval na elektro-kardiograme (5,5 %) | | Kongestívne srdcové zlyhávanie (5,5 %), predĺžený QTc interval na elektrokardio-grame (5,5 %) |
| **Poruchy ciev** | Časté | Hypotenzia (9,5 %) | Hypotenzia (7,3 %) | Hypotenzia (6,7 %) | Hypotenzia (7,7 %) |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | Veľmi časté | Kašeľ (42,9 %) | Kašeľ (40,0 %) | Kašeľ (20,0 %), dyspnoe (13,3 %) | Kašeľ (37,4 %) |
| | Časté | Dyspnoe (4,8 %) | Dyspnoe (9,1 %), pleurálny výpotok (5,5 %) | Pleurálny výpotok (6,7 %) | Dyspnoe (8,8 %), pleurálny výpotok (4,4 %) |
| **Poruchy gastrointestinál-neho traktu** | Veľmi časté | Vracanie (47,6 %), hnačka (42,9 %), zápcha (42,9 %) | Vracanie (43,6 %), hnačka (43,6 %), zápcha (36,4 %), nauzea (34,5 %), bolesť brucha (25,5 %) | Nauzea (40,0 %), zápcha (33,3 %), vracanie (20,0 %), hnačka (20,0 %), bolesť brucha (13,3 %) | Vracanie (40,7 %), hnačka (39,6 %), zápcha (37,4 %), nauzea (28,6 %), bolesť brucha (19,8 %) |
| | Časté | Bolesť brucha (9,5 %), nauzea (4,8 %) | | | |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** | Veľmi časté | Zvýšená hladina ALT (47,6 %), zvýšená hladina AST (42,9 %) | Zvýšená hladina AST (29,1 %), zvýšená hladina ALT (25,5 %) | Zvýšená hladina AST (53,3 %), zvýšená hladina ALT (46,7 %) | Zvýšená hladina AST (36,3 %), Zvýšená hladina ALT (34,1 %) |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | Veľmi časté | Vyrážka (38,1 %) | Vyrážka (21,8 %) | | Vyrážka (22,0 %) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** | Veľmi časté | | Zlomeniny (40,0 %), artralgia (16,4 %) | Zlomeniny (20,0 %), svalová slabosť (13,3 %), myalgia (13,3 %) | Zlomeniny (29,7 %), artralgia (11,0 %) |
| | Časté | Zlomeniny (9,5 %) | Svalová slabosť (7,3 %), myalgia (7,3 %) | Artralgia (6,7 %) | Svalová slabosť (6,6 %), myalgia (6,6 %) |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** | Veľmi časté | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi (19,0 %) | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi (34,5 %), retencia moču (18,2 %) | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi (46,7 %) | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi (33,0 %), retencia moču (14,3 %) |
| | Časté | Retencia moču (9,5 %) | | Retencia moču (6,7 %) | |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | Veľmi časté | Pyrexia (61,9 %) | Pyrexia (50,9 %), únava (40,0 %), bolesť (30,9 %), edém (14,5 %) | Bolesť (33,3 %), pyrexia (33,3 %) únava (20,0 %) | Únava (28,6 %), bolesť (26,4 %), pyrexia (50,5 %), edém (11,0 %) |
| | Časté | Bolesť (9,5 %), edém (9,5 %), únava (4,8 %) | | | |

% sa vzťahuje na všetky stupne závažnosti
[1]Dojčatá/batoľatá (vo veku ≥ 28 dní až < 24 mesiacov): Hlásené reakcie ≥ 3. stupňa závažnosti boli neutropénia, zvýšená telesná hmotnosť, pľúcna infekcia, anémia, zvýšená hladina AST, bolesť brucha a infekcia močových ciest
[2]Deti (vo veku ≥ 24 mesiacov až < 12 rokov): Hlásené reakcie ≥ 3. stupňa závažnosti boli neutropénia, zvýšená telesná hmotnosť, zlomeniny, pľúcna infekcia, anémia, zvýšená hladina ALT, synkopa, zvýšená hladina AST, ataxia, dyspnoe, bolesť brucha, kongestívne srdcové zlyhávanie, únava, bolesť hlavy, bolesť, pyrexia, infekcia močových ciest, artralgia, kognitívne poruchy, zápcha, kašeľ, znížená chuť do jedla, dehydratácia, hypotenzia, svalová slabosť, edém a vracanie
[3]Dospievajúci (vo veku ≥ 12 až < 18 rokov): Hlásené reakcie ≥ 3. stupňa závažnosti boli neutropénia, zvýšená telesná hmotnosť, zlomenina, pľúcna infekcia a bolesť hlavy

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Kognitívne poruchy*
V klinických skúšaniach bola hlásená celá škála kognitívnych symptómov (pozri časť 4.4). Zahŕňali udalosti hlásené ako kognitívne poruchy (6,4 %), stav zmätenosti (6,2 %), porucha pamäti (4,9 %), porucha pozornosti (4,1 %), amnézia (2,3 %), zmeny duševného stavu (0,9 %), halucinácie (0,8 %), delírium (0,8 %), dezorientácia (0,5 %), mozgová hmla (0,4 %), hyperkinetická porucha resp. ADHD (attention deficit hyperactivity disorder - porucha pozornosti s hyperaktivitou) (0,2 %), zrakové halucinácie (0,2 %), sluchové halucinácie (0,1 %), zhoršenie duševného zdravia (0,1 %) a duševná porucha (0,1 %). Kognitívne poruchy 3. stupňa závažnosti boli hlásené u 3,6 % pacientov.
U dospelých pacientov, ktorí mali postihnutie centrálneho nervového systému (CNS) pri zaradení do štúdie (t.j. pred začiatkom skúšanej liečby), bola frekvencia týchto nežiaducich reakcií vyššia (30 %) v porovnaní s pacientmi bez postihnutia CNS (22,6 %). Medián času do nástupu kognitívnych porúch bol 0,95 mesiaca. V pediatrickej populácii sa u 2,2 % (2/91) pacientov vyskytla porucha pozornosti

1. stupňa závažnosti a u 2,2 % (2/91) pacientov sa vyskytla porucha pozornosti 2. stupňa závažnosti.

*Zlomeniny*
Zlomeniny utrpelo 9,1 % (69/762) dospelých pacientov a 29,7 % (27/91) pediatrických pacientov. Vo všeobecnosti nebola dostatočne vyhodnotená prítomnosť nádorových buniek v mieste zlomeniny; u niektorých dospelých pacientov však boli hlásené rádiologické abnormality pravdepodobne svedčiace o prítomnosti nádorových buniek. U dospelých aj pediatrických pacientov sa najčastejšie vyskytovali zlomeniny bedra alebo iné zlomeniny dolnej končatiny (napr. stehnovej kosti alebo predkolenia) a niektoré zlomeniny sa vyskytli v súvislosti s pádom alebo iným poranením.

U dospelých bol medián času do vzniku zlomeniny 8,11 mesiaca (rozmedzie: 0,26 mesiaca až 45,34 mesiaca). Liečba Rozlytrekom bola prerušená u 26,1 % dospelých, ktorí utrpeli zlomeniny. U 18 dospelých pacientov bola liečba Rozlytrekom prerušená a u 2 dospelých pacientov bola liečba Rozlytrekom ukončená z dôvodu zlomenín. Dávka Rozlytreku bola znížená u 2 dospelých pacientov z dôvodu zlomenín.

Celkovo bolo hlásených 52 zlomenín, považovaných za nežiaduce udalosti, u 27 pediatrických pacientov, pričom u 14 pacientov sa vyskytla viac ako jedna zlomenina. U pediatrických pacientov sa zlomeniny väčšinou vyskytli u pacientov mladších ako 12 rokov. Zlomeniny sa zahojili u 85,2 % (23/27) pediatrických pacientov. U pediatrických pacientov bol medián času do vzniku zlomeniny 4,3 mesiaca (rozmedzie: 2,0 mesiace až 28,65 mesiaca). Dvanásti pacienti mali zlomeniny 2. stupňa závažnosti a 10 pacienti mali zlomeniny 3. stupňa závažnosti. Sedem zo zlomenín 3. stupňa bolo závažných. Liečba Rozlytrekom bola prerušená u 18,5 % (5/27) pediatrických pacientov, ktorí mali zlomeniny. U šiestich pediatrických pacientov bola liečba Rozlytrekom ukončená z dôvodu zlomenín. Dávka Rozlytreku bola znížená u jedného pediatrického pacienta.

*Ataxia*
Ataxia (zahŕňajúca udalosti ako ataxia, porucha rovnováhy a poruchy chôdze) bola hlásená u 15,1 % pacientov. Medián času do nástupu ataxie bol 0,5 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 65,48 mesiaca) a medián jej trvania bol 0,7 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 11,99 mesiaca). U väčšiny (55,8 %) pacientov došlo k ústupu ataxie. Nežiaduce reakcie súvisiace s ataxiou boli častejšie pozorované u starších pacientov (24,2 %) v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov (11,8 %).

*Synkopa*
Synkopa bola hlásená u 5,0 % pacientov. U niektorých pacientov bola synkopa hlásená spolu so sprievodnou hypotenziou, dehydratáciou alebo predlžením QTc intervalu a u iných pacientov neboli hlásené žiadne ďalšie súvisiace sprievodné stavy.

*Predĺženie QTc intervalu*
U 47 (7,2 %) pacientov z 853 pacientov, ktorí dostávali entrektinib v klinických skúšaniach a ktorým sa urobilo aspoň jedno elektrokardiografické (EKG) vyšetrenie v priebehu skúšanej liečby, došlo k predĺženiu QTcF intervalu o > 60 ms po začatí liečby entrektinibom a 27 (4,1 %) pacientov malo QTcF interval > 500 ms (pozri časť 4.4).

*Periférna senzorická neuropatia*
Periférna senzorická neuropatia bola hlásená u 16,2 % pacientov. Medián času do jej nástupu bol 0,71 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 81,97 mesiaca) a medián jej trvania bol 0,9 mesiaca (rozmedzie: 0,07 mesiaca až 41 mesiacov). U 48,6 % pacientov došlo k ústupu periférnej neuropatie.

*Poruchy oka*
Poruchy oka hlásené v klinických skúšaniach zahŕňali rozmazané videnie (9 %), zhoršené videnie (1,9 %) a diplopiu (1,8 %). Medián času do nástupu porúch oka bol 1,9 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 49,61 mesiaca). Medián trvania porúch oka bol 1,2 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 14,98 mesiaca). U 54 % pacientov došlo k ústupu porúch oka, ktoré boli nežiaducimi reakciami.

Pediatrická populácia

Celkový bezpečnostný profil Rozlytreku v pediatrickej populácii je vo všeobecnosti podobný bezpečnostnému profilu u dospelých.

Bezpečnosť Rozlytreku u pediatrických pacientov bola stanovená na základe údajov získaných u 91 pediatrických pacientov naprieč 3 klinickými skúšaniami (STARTRK-NG, STARTRK-2 a TAPISTRY). Dvadsaťjeden (21) z týchto pacientov bolo vo veku 28 dní až < 2 roky, 55 pacientov bolo vo veku ≥ 2 až < 12 rokov, 15 pacientov bolo vo veku ≥ 12 až < 18 rokov.

Nežiaduce reakcie a laboratórne abnormality 3. alebo 4. stupňa závažnosti, ktoré sa vyskytovali častejšie (výskyt zvýšený aspoň o 5 %) u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými pacientmi, boli neutropénia (19,8 % oproti 4,5 %), zvýšená telesná hmotnosť (18,7 % oproti 9,6 %), zlomeniny kostí (11 % oproti 2,5 %) a pľúcna infekcia (11 % oproti 5,5 %). U 91 pacientov v rozšírenej pediatrickej populácii pre analýzu bezpečnosti neboli pozorované žiadne udalosti 5. stupňa závažnosti. Udalosti 3. až 4. stupňa závažnosti, ktoré sa vyskytli s frekvenciou ≥ 5 %, boli neutropénia (19,8 %), zvýšená telesná hmotnosť (18,7 %), zlomeniny (11 %), pľúcna infekcia (11 %) a anémia (8,8 %).

Bezpečnostný profil v každej vekovej skupine (dojčatá a batoľatá, deti a dospievajúci) je podobný celkovému bezpečnostnému profilu Rozlytreku u pediatrických pacientov.

Starší ľudia

Medzi 853 pacientmi, ktorí dostávali entrektinib v klinických skúšaniach, bolo 227 (26,6 %) pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 53 (6,2 %) pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Celkový bezpečnostný profil entrektinibu u starších pacientov je podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u pacientov mladších ako 65 rokov. Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali častejšie (aspoň 5% zvýšenie incidencie) u starších pacientov v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov, boli závrat (44,9 % oproti 33,4 %), zvýšená hladina kreatinínu v krvi (35,7 % oproti 30 %), hypotenzia (19,8 % oproti 14,5 %) a ataxia (24,2 % oproti 11,8 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### 4.9 Predávkovanie

Pacienti, u ktorých dôjde k predávkovaniu, majú byť pozorne sledovaní a má sa začať podporná liečba. Nie sú známe antidotá pre entrektinib.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX14

Mechanizmus účinku

Entrektinib je inhibítor tropomyozínových receptorových tyrozínkináz TRKA, TRKB a TRKC (kódovaných génmi rodiny *NTRK* [*neurotrophic tyrosine receptor kinase;* neurotrofické receptorové tyrozínkinázy], a to *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3* v uvedenom poradí), proteínovej tyrozínkinázy ROS protoonkogénu 1 (*ROS1* [*proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS*]) a kinázy anaplastického lymfómu (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK), s hodnotami $IC_{50}$ rovnými 0,1 až 2 nmol/l. Hlavný

aktívny metabolit entrektinibu, M5, vykazoval v podmienkach *in vitro* podobnú účinnosť a aktivitu proti TRK, ROS1 a ALK.

Fúzne proteíny, ktoré obsahujú kinázové domény TRK, ROS1 alebo ALK, podnecujú tumorogénny potenciál prostredníctvom hyperaktivácie downstreamových signálnych dráh, čo vedie k nekontrolovateľnej proliferácii buniek. Entrektinib vykazoval v podmienkach *in vitro* a *in vivo* inhibíciu nádorových bunkových línií odvodených od viacerých typov nádorov, vrátane subkutánnych a intrakraniálnych nádorov, prechovávajúcich fúzie génov *NTRK*, *ROS1* a *ALK*.

Predchádzajúce liečby inými liekmi, ktoré inhibujú rovnaké kinázy, môžu spôsobiť rezistenciu na entrektinib. Preukázalo sa, že mutácie v kinázovej doméne TRK, ktoré súvisia s rezistenciou a ktoré boli identifikované po ukončení liečby entrektinibom, boli *NTRK1* (G595R, G667C) a *NTRK3* (G623R, G623E a G623K). Mutácie v kinázovej doméne ROS1, ktoré súvisia s rezistenciou a ktoré boli identifikované po ukončení liečby entrektinibom, zahŕňajú G2032R, F2004C a F2004I.

Molekulárne príčiny primárnej rezistencie na entrektinib nie sú známe. Preto nie je známe, či prítomnosť súbežne sa vyskytujúceho onkogénneho „drivera“ navyše k fúzii génov rodiny *NTRK* ovplyvňuje účinnosť inhibície TRK.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Solídne nádory s pozitivitou fúzie génov rodiny NTRK*

*Účinnosť u dospelých pacientov*
Účinnosť Rozlytreku bola hodnotená v združenej podskupine dospelých pacientov s neresekovateľnými alebo metastatickými nádormi s fúziou génov rodiny *NTRK*, ktorí boli zaradení do jedného z troch multicentrických otvorených klinických skúšaní s jednou liečebnou skupinou (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2) alebo do multicentrického multikohortového, otvoreného klinického skúšania TAPISTRY. Pre zahrnutie pacientov do združenej podskupiny sa vyžadovalo, aby mali potvrdené solídne nádory s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK*; merateľné ochorenie podľa Kritérií hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), verzia 1.1; aby boli od prvého hodnotenia nádoru po začatí liečby sledovaní aspoň 12 mesiacov a aby nedostali žiadnu predchádzajúcu liečbu inhibítorom TRK (pacienti, o ktorých bolo známe, že majú súbežne sa vyskytujúce riadiace („driver“) mutácie, boli z klinických skúšaní vylúčení). Pacienti s primárnymi nádormi CNS boli hodnotení osobitne pomocou Kritérií hodnotenia odpovede na liečbu pri neuro-onkologických ochoreniach (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO). Pacienti užívali Rozlytrek 600 mg perorálne jedenkrát denne až do vzniku neprijateľnej toxicity alebo do progresie ochorenia. Primárnymi cieľovými ukazovateľmi účinnosti boli miera objektívnej odpovede na liečbu (*objective response rate*, ORR) a trvanie odpovede na liečbu (*duration of response*, DOR) posúdené pomocou zaslepeného nezávislého centrálneho hodnotenia (*Blinded Independent Central Review*, BICR) podľa RECIST, verzia 1.1.

Účinnosť bola hodnotená u 242 dospelých pacientov so solídnymi nádormi s fúziou génov rodiny *NTRK*, ktorí boli zaradení do týchto klinických skúšaní. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli: 47,5 % pacientov bolo mužského pohlavia, medián veku bol 58 rokov (rozmedzie 19 rokov až 92 rokov), 37,2 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starší a 9,9 % pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starší, 49,4 % populácie bolo belošského (kaukazského) pôvodu, 36,5 % bolo ázijského pôvodu, 3,3 % bolo hispánskeho alebo latinoamerického pôvodu a 61,9 % pacientov nikdy nefajčilo. Výkonnostný stav podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) pri zaradení do štúdie bol rovný 0 (42,1 %), 1 (50 %) alebo 2 (7,9 %). Väčšina pacientov (95,5 %) mala metastatické ochorenie [najčastejšími miestami metastáz boli pľúca (62,8 %), lymfatické uzliny (49,2 %), pečeň (33,1 %), kosť (31 %) a mozog (16,5 %)], 4,5 % pacientov malo lokálne pokročilé ochorenie. 76,9 % pacientov kvôli nádoru podstúpilo chirurgický zákrok a 52,5 % pacientov podstúpilo rádioterapiu. 71,5 % pacientov podstúpilo predchádzajúcu systémovú liečbu nádorového ochorenia zahŕňajúcu chemoterapiu (61,6 %) a 37,2 % pacientov nedostalo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu metastatického ochorenia. Najčastejšími nádorovými ochoreniami boli karcinóm pľúc (24,8 %), sarkóm (19 %), nádory slinných žliaz (15,7 %), karcinóm štítnej žľazy (13,6 %), kolorektálny karcinóm (7 %) a karcinóm prsníka (7 %). Celkový medián trvania sledovania bol 35,1 mesiaca.

Výsledky účinnosti u pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* sú zhrnuté v tabuľke 6.

**Tabuľka 6: Celková účinnosť podľa BICR u dospelých so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK***

| **Cieľový ukazovateľ účinnosti** | **Rozlytrek n = 242** |
|---|---|
| **Primárne cieľové ukazovatele** *(posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)* | |
| Miera objektívnej odpovede na liečbu<br>Počet odpovedí na liečbu<br>ORR% (95 % IS*)<br>Úplná odpoveď na liečbu, n (%)<br>Čiastočná odpoveď na liečbu, n (%) | <br>152/242<br>62,8 % (56,4; 68,9)<br>41 (16,9 %)<br>111 (45,9 %) |
| Trvanie odpovede na liečbu**<br>Počet (%) pacientov s udalosťami<br>Medián, mesiace (95 % IS)<br>6 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)<br>9 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)<br>12 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS) | <br>86/152 (56,6 %)<br>22 (16,6; 30,4)<br>85 % (80; 91)<br>78 % (71; 84)<br>69 % (62; 77) |
| *Intervaly spoľahlivosti (IS) sú vypočítané pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.<br>**Medián a výskyt pacientov bez udalostí sú založené na odhadoch podľa Kaplana-Meiera. | |

Miera objektívnej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu podľa typu nádoru u dospelých pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* je uvedená nižšie v tabuľke 7.

**Tabuľka 7: Účinnosť podľa typu nádoru u dospelých so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK***

| Typ nádoru | Pacienti (n = 242) | ORR | | DOR |
|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | 95 % IS | Rozmedzie (mesiace) |
| Sarkóm | 46 | 29 (63,0) | (47,6; 76,8) | 2,8; 68,6* |
| Nemalobunkový karcinóm pľúc | 60 | 38 (63,3) | (49,9; 75,4) | 3,1; 71,6 |
| Karcinóm slinných žliaz (MASC) | 38 | 32 (84,2) | (68,8; 94,0) | 2,8; 73,5* |
| Karcinóm prsníka (sekrečný) | 12 | 10 (83,3) | (51,6; 97,9) | 5,5; 69,9* |
| Karcinóm prsníka (nesekrečný) | 2 | NE, PR | NA | 4,2 |
| Karcinóm prsníka (NOS) | 2 | NE, NE | NA | NA |
| Karcinóm prsníka (duktálny) | 1 | PD | NA | NA |
| Karcinóm štítnej žľazy | 33 | 20 (60,6) | (42,1; 77,1) | 5,6; 60,7 |
| Kolorektálny karcinóm | 17 | 6 (35,3) | (14,2; 61,7) | 5,6*; 24,0* |
| Neuroendokrinné karcinómy | 8 | 5 (62,5) | (24,5; 91,5) | 7,4; 31,1 |
| Hlava a krk | 5 | 3 (60,0) | (14,7; 94,7) | 4,0; 56,5* |
| Pankreatický karcinóm | 6 | 4 (66,7) | (22,3; 95,7) | 5,6*; 12,9 |
| Rakovina bez špecifikovanej lokalizácie | 3 | 1 (33,3) | (0,8; 90,6) | 9,1 |
| Karcinóm vaječníka | 1 | Non CR/PD | NA | NA |
| Karcinóm endometria | 1 | PR | NA | 38,2 |
| Cholangiokarcinóm | 1 | PR | NA | 9,3 |
| Gastrointestinálny karcinóm (iné) | 1 | CR | NA | 30,4 |
| Gastrointestinálny karcinóm (nie CRC) | 1 | PD | NA | NA |
| Neuroblastóm | 1 | NE | NA | NA |
| Karcinóm prostaty | 1 | PD | NA | NA |
| Karcinóm penisu | 1 | PD | NA | NA |
| Nádor nadobličky | 1 | PD | NA | NA |

*Cenzurované
ORR: miera objektívnej odpovede na liečbu (*Objective Response Rate*); DOR: trvanie odpovede na liečbu (*Duration of Response*); MASC: sekrečný karcinóm (slinných žliaz) mamárneho typu (*mammary analogue secretory carcinoma*); NA: neaplikovateľné z dôvodu malého počtu odpovedí na liečbu alebo chýbajúcej odpovede na liečbu; NOS (bližšie nešpecifikovaný); CRC: kolorektálny karcinóm (*colorectal cancer*); CR: úplná odpoveď na liečbu (*complete response*); PR: čiastočná odpoveď na liečbu (*partial response*); PD: progresia ochorenia (*progressive disease*); NE = nie je možné odhadnúť.

Z dôvodu zriedkavosti karcinómov s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* boli skúmaní pacienti s rôznymi typmi nádorov a počet pacientov s niektorými typmi nádorov bol obmedzený, čo zapríčiňuje neistotu pri odhade ORR pri jednotlivých typoch nádorov. ORR v celej populácii nemusí odzrkadľovať očakávanú odpoveď na liečbu pri špecifickom type nádoru.

ORR u 122 pacientov, ktorí mali širokú molekulárnu charakterizáciu nádorov pred začiatkom liečby Rozlytrekom, bola 59,8 % (95 % IS: 50,6; 68,6); ORR u 97 z týchto pacientov, ktorí mali ďalšie zmeny v genóme navyše k fúzii génov rodiny *NTRK*, bola 55,7 % (95 % IS: 45,2; 65,8) a ORR u 25 pacientov bez ďalších zmien v genóme bola 76 % (95 % IS: 54,9; 90,6).

*Intrakraniálna odpoveď na liečbu*
Posúdenie pomocou BICR viedlo k vytvoreniu podskupiny 36 dospelých pacientov, ktorí mali metastázy v CNS pri zaradení do štúdie, vrátane 20 pacientov s merateľnými léziami v CNS. Intrakraniálna (*intracranial*, IC) odpoveď na liečbu posúdená pomocou BICR podľa RECIST, verzia 1.1 bola hlásená u 14 z týchto 20 pacientov (7 CR a 7 PR), pričom ORR bola 70 % (95 % IS: 45,7; 88,1) a medián DOR bol 19,7 mesiaca (95 % IS: 7,4; 26,6). Piati z týchto 20 pacientov podstúpili ožarovanie intrakraniálnych lézií v priebehu 2 mesiacov pred začiatkom liečby Rozlytrekom.

*Primárny nádor CNS*
V troch klinických skúšaniach bolo celkovo 16 dospelých pacientov s primárnymi nádormi CNS, ktorí boli liečení Rozlytrekom a boli sledovaní minimálne 12 mesiacov. Dvaja z 16 dospelých pacientov dosiahli objektívnu odpoveď na liečbu posúdenú pomocou BICR podľa RANO.

*Účinnosť u pediatrických pacientov*
Účinnosť Rozlytreku bola hodnotená u 44 u pediatrických pacientov so solídnymi nádormi ktoré majú fúziu génov rodiny *NTRK*, zaradených do STARTRK-NG alebo TAPISTRY.

Pre zahrnutie pacientov do analýzy sa vyžadovalo, aby mali potvrdené solídne nádory s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK*, aby boli sledovaní aspoň 6 mesiacov, aby nedostali žiadnu predchádzajúcu liečbu inhibítorom TRK, aby užili aspoň jednu dávku entrektinibu a aby mali merateľné alebo hodnotiteľné ochorenie pri zaradení do štúdie. Pacienti dostávali Rozlytrek v dávkach od 20 mg do 600 mg jedenkrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola potvrdená ORR posúdená pomocou BICR podľa RECIST, verzia 1.1, pre extrakraniálne nádory a podľa RANO pre primárne nádory CNS. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali trvanie potvrdenej odpovede na liečbu posúdené pomocou BICR a čas do prvej potvrdenej objektívnej odpovede na liečbu (CR alebo PR).

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli: 45,4 % pacientov bolo mužského pohlavia, medián veku bol 4 roky (rozmedzie: 2 mesiace až 15 rokov), 52,3 % populácie bolo belošského (kaukazského) pôvodu, 34,1 % bolo ázijského pôvodu a 9,1 % bolo hispánskeho alebo latinoamerického pôvodu, pričom medián BSA bol 0,73 $m^2$ (rozmedzie: 0,2 – 1,9 $m^2$).
Pri zaradení do štúdie malo 23,8 % pacientov metastatické ochorenie, 76,2 % pacientov malo lokálne pokročilé ochorenie a 43,2 % pacientov nepodstúpilo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu nádorového ochorenia. Väčšina pacientov podstúpila liečbu nádorového ochorenia zahŕňajúcu chirurgický zákrok (n = 24), rádioterapiu (n = 8) a/alebo systémovú liečbu (n = 25). Miesta metastáz zahŕňali iné (4 pacienti), mozog (3 pacienti) a pľúca (3 pacienti). 45,5 % pacientov malo primárne nádory CNS. Celkový medián trvania sledovania bol 24,2 mesiacov.

Výsledky účinnosti u pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* sú zhrnuté v tabuľke 8.

**Tabuľka 8: Celková účinnosť podľa BICR u pediatrických pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK***

| Cieľové ukazovatele účinnosti | Rozlytrek<br>n = 44 |
|---|---|
| ***Primárne cieľové ukazovatele**** | |
| Miera objektívnej odpovede na liečbu<br>Počet odpovedí na liečbu<br>ORR% (95 % IS***)<br>Úplná odpoveď na liečbu, n (%)<br>Čiastočná odpoveď na liečbu, n (%) | <br>32/44<br>72,7 % (57,21; 85,04)<br>20 (45,5 %)<br>12 (27,3 %) |
| ***Sekundárne cieľové ukazovatele**** | |
| DOR*<br>Počet (%) pacientov s udalosťami<br>Medián, mesiace (95 % IS)<br>6 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)<br>9 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)<br>12 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS) | <br>6/32 (18,8 %)<br>NE (25,4; NE)<br>97 % (90; 100)<br>97 % (90; 100)<br>84 % (70; 99) |

NE = nie je možné odhadnúť.
*Medián a výskyt pacientov bez udalostí sú založené na odhadoch podľa Kaplana-Meiera.
** Zahŕňa pacientov s merateľným alebo hodnotiteľným ochorením. Analýza BICR podľa RECIST, verzia 1.1, pre solídne nádory (24 pacientov) a podľa kritérií RANO pre primárne nádory CNS (20 pacientov).
***Intervaly spoľahlivosti (IS) sú vypočítané pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.

Miera objektívnej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu podľa typu nádoru u pediatrických pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* je uvedená nižšie v tabuľke 9.

**Tabuľka 9: Účinnosť podľa typu nádoru u pediatrických pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK***

| Typ nádoru | Pacienti (n = 44) | ORR | | DOR |
|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | 95 % IS | Rozmedzie (mesiace) |
| Primárny nádor CNS | 20 | 10 (50,0) | (27,2; 72,8) | 5,5; 42,3* |
| Infantilný fibrosarkóm | 11 | 10 (90,9) | (58,7; 99,8) | 5,7*; 24,0* |
| Zhubný nádor vretenovobunkového typu | 8 | 8 (100,0) | (63,1; 100) | 5,4*; 23,0* |
| Sarkóm (iné) | 2 | PR; Non-CR/Non-PD | NA | 3,7* |
| Melanóm | 1 | CR | NA | 42,4* |
| Karcinóm obličky | 1 | PR | NA | 9,2* |
| Karcinóm štítnej žľazy | 1 | CR | NA | 11,1* |

* Cenzurované
ORR: miera objektívnej odpovede na liečbu (*Objective Response Rate*); DOR: trvanie odpovede na liečbu (*Duration of Response*); NA: neaplikovateľné z dôvodu malého počtu odpovedí na liečbu alebo chýbajúcej odpovede na liečbu; CR: úplná odpoveď na liečbu (*complete response*); PR: čiastočná odpoveď na liečbu (*partial response*); PD: progresia ochorenia (*progressive disease*)

Z dôvodu zriedkavosti karcinómov s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* boli skúmaní pacienti s rôznymi typmi nádorov a počet pacientov s niektorými typmi nádorov bol obmedzený, čo zapríčiňuje neistotu pri odhade ORR pri jednotlivých typoch nádorov. ORR v celej populácii nemusí odzrkadľovať očakávanú odpoveď na liečbu pri špecifickom type nádoru.

*ROS1-pozitívny NSCLC*

Účinnosť Rozlytreku bola hodnotená v združenej podskupine pacientov s *ROS1*-pozitívnym metastatickým NSCLC, ktorí užívali Rozlytrek 600 mg perorálne jedenkrát denne a boli zaradení do jednej z troch multicentrických otvorených klinických skúšaní s jednou liečebnou skupinou (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2). Pre zahrnutie pacientov do združenej podskupiny sa vyžadovalo, aby mali histologicky potvrdený, recidivujúci alebo metastatický, *ROS1*-pozitívny NSCLC, výkonnostný stav podľa ECOG ≤ 2, merateľné ochorenie podľa RECIST, verzia 1.1, aby boli sledovaní ≥ 6 mesiacov a aby nedostali žiadnu predchádzajúcu liečbu inhibítorom ROS1. U všetkých pacientov sa posúdila prítomnosť lézií v CNS pri zaradení do štúdie.

Primárnymi cieľovými ukazovateľmi účinnosti boli ORR a DOR posúdené pomocou BICR podľa RECIST, verzia 1.1. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS), celkové prežívanie (*overall survival*, OS) a u pacientov, ktorí mali metastázy v CNS pri zaradení do štúdie - IC-ORR (miera objektívnej intrakraniálnej odpovede na liečbu) a IC-DOR (trvanie intrakraniálnej odpovede na liečbu) (tiež posúdené pomocou BICR s použitím RECIST, verzia 1.1).

Účinnosť bola hodnotená u 161 pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli: 35,4 % pacientov bolo mužského pohlavia, medián veku bol 54 rokov (rozmedzie 20 rokov až 86 rokov), 24,2 % pacientov bolo starších ako 65 rokov a 4,3 % pacientov boli staršie ako 75 rokov, 44,1 % populácie bolo belošského (kaukazského) pôvodu, 45,3 % bolo ázijského pôvodu, 4,3 % bolo černošského pôvodu, 2,6 % bolo hispánskeho alebo latinoamerického pôvodu a 62,7 % pacientov nikdy nefajčilo. Výkonnostný stav podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) pri zaradení do štúdie bol rovný 0 (41 %), 1 (49,1 %) alebo 2 (9,9 %). Väčšina pacientov (98,1 %) mala metastatické ochorenie [najčastejšími miestami metastáz boli lymfatické uzliny (69,6 %), pľúca (50,3 %) a mozog (32,9 %)], 1,9 % pacientov malo lokálne pokročilé ochorenie a 37,3 % pacientov nedostalo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu metastatického ochorenia. Pozitivita *ROS1* bola stanovená pomocou NGS u 83 % pacientov, pomocou FISH u 9 % pacientov a pomocou RT-PCR u 8 % pacientov. Celkový medián trvania sledovania od užitia prvej dávky bol 15,8 mesiaca.

Výsledky účinnosti u pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC sú zhrnuté v tabuľke 10.

**Tabuľka 10: Celková účinnosť podľa BICR u pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC**

| Cieľový ukazovateľ účinnosti | Rozlytrek<br>n = 161 |
|---|---|
| ***Primárne cieľové ukazovatele*** *(posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)* | |
| Miera objektívnej odpovede na liečbu<br>Počet odpovedí na liečbu<br>ORR% (95 % IS***)<br>Úplná odpoveď na liečbu, n (%)<br>Čiastočná odpoveď na liečbu, n (%) | <br>108/161<br>67,1 % (59,25; 74,27)<br>14 (8,7 %)<br>94 (58,4 %) |
| Trvanie odpovede na liečbu*<br>Počet (%) pacientov s udalosťami<br>Rozmedzie (mesiace)<br>6 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)<br>9 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)<br>12 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS) | <br>48/108 (44,4 %)<br>1,8**; 42,3**<br>83 % (76; 90)<br>75 % (67; 84)<br>63 % (53; 73) |
| ***Sekundárne cieľové ukazovatele*** *(posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)* | |
| PFS*<br>Počet (%) pacientov s udalosťami<br>6-mesačné PFS (95 % IS) | <br>82/161 (50,9 %)<br>77 % (70; 84) |
| 9-mesačné PFS (95 % IS) | 66 % (58; 74) |
| 12-mesačné PFS (95 % IS) | 55 % (47; 64) |
| Celkové prežívanie* | |
| Počet (%) pacientov s udalosťami | 38/161 (23,6 %) |
| 6-mesačné OS (95 % IS) | 91 % (87; 96) |
| 9-mesačné OS (95 % IS) | 86 % (81; 92) |
| 12-mesačné OS (95 % IS) | 81 % (74; 87) |
| * Výskyt pacientov bez udalostí je založený na odhadoch podľa Kaplana-Meiera.<br>** Cenzurované<br>***Intervaly spoľahlivosti (IS) sú vypočítané pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy. | |

U pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC, u ktorých bolo možné hodnotiť účinnosť a ktorí boli sledovaní ≥ 12 mesiacov (n = 94), bola ORR 73,4 % (95 % IS: 63,3; 82), medián DOR bol 16,5 mesiaca (95 % IS: 14,6; 28,6) a medián PFS bol 16,8 mesiaca (95 % IS: 12; 21,4).

*Intrakraniálna odpoveď na liečbu*
Posúdenie pomocou BICR viedlo k vytvoreniu podskupiny 46 pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC, ktorí mali metastázy v CNS pri zaradení do štúdie, vrátane 24 pacientov s merateľnými léziami v CNS. Intrakraniálna odpoveď na liečbu posúdená pomocou BICR podľa RECIST, verzia 1.1 bola hlásená u 19 z týchto 24 pacientov (3 CR a 16 PR), pričom ORR bola 79,2 % (95 % IS: 57,8; 92,9). Percento pacientov (95 % IS) s DOR ≥ 6 mesiacov, ≥ 9 mesiacov a ≥ 12 mesiacov bolo v uvedenom poradí 76 % (56; 97), 62 % (38; 86) a 55 % (29; 80) (odhady podľa Kaplana-Meiera). Deväť z týchto 24 pacientov podstúpilo ožarovanie intrakraniálnych lézií v priebehu 2 mesiacov pred začiatkom liečby Rozlytrekom.

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre entrektinibu a jeho hlavného aktívneho metabolitu (M5) boli charakterizované u pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* a s *ROS1*-pozitívnym NSCLC a u zdravých osôb. Farmakokinetika entrektinibu a M5 je lineárna a nie je závislá od dávky ani od času. Po každodennom podávaní Rozlytreku sa rovnovážny stav dosiahne do jedného týždňa pri entrektinibe a do dvoch týždňov pri M5.

Na základe *in vitro* údajov je entrektinib slabým substrátom P-gp. Presná miera prispenia P-gp v podmienkach *in vivo* nie je známa. M5 je substrátom P-gp. Entrektinib nie je substrátom BCRP, ale M5 je substrátom BCRP. Entrektinib a M5 nie sú substrátmi OATP1B1 ani OATP1B3.

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej 600 mg dávky Rozlytreku pacientom s NSCLC s pozitivitou fúzie génov rodiny *NRTK* a pacientom s *ROS1*-pozitívnym NSCLC spolu s jedlom sa entrektinib rýchlo absorboval a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ($t_{max}$) sa dosiahol po približne 4 až 6 hodinách. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa rovnovážny stav po podávaní entrektinibu v dávke 600 mg jedenkrát denne dosiahol do 5 dní.

Nepozoroval sa žiadny klinicky významný vplyv jedla na biologickú dostupnosť entrektinibu.

U zdravých dospelých osôb boli hodnoty AUC a $C_{max}$ Rozlytreku vo forme filmom obaleného granulátu podobné príslušným hodnotám kapsúl. Kapsuly Rozlytreku podané vo forme suspenzie s vodou alebo mliekom perorálne, alebo cez žalúdočnú alebo nazogastrickú sondu, majú za následok podobné hodnoty AUC a $C_{max}$ ako kapsuly prehltnuté vcelku.

Distribúcia

Entrektinib a jeho hlavný aktívny metabolit M5 sa vo vysokej miere viažu na ľudské plazmatické bielkoviny, nezávisle od koncentrácie liečiva. V ľudskej plazme mali entrektinib a M5 podobnú väzbu na bielkoviny a pri klinicky významnej koncentrácii sa viazali vo > 99 %.

Po jednorazovej perorálnej dávke entrektinibu bol geometrický priemer distribučného objemu (Vz/F) 600 l, čo poukazuje na rozsiahlu distribúciu liečiva. Pri entrektinibe sa preukázal pomer rovnovážnych koncentrácií v mozgu a v plazme rovný 0,4 až 2,2 u viacerých druhov zvierat (myši, potkany a psy) pri klinicky významných systémových expozíciách.

Biotransformácia

Entrektinib sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A4 (~76 %). Niekoľko ďalších izoenzýmov CYP a UGT1A4 sa na metabolizme podieľa v nevýznamnej miere, odhaduje sa, že celkovo v < 25 %. Aktívny metabolit M5 (tvorený prostredníctvom CYP3A4) a priamy N-glukuronidový konjugát M11 (tvorený prostredníctvom UGT1A4) boli identifikované ako dva hlavné cirkulujúce metabolity.

Eliminácia

Na základe populačného FK modelu sa odhadlo, že priemerná kumulácia v rovnovážnom stave po podávaní 600 mg dávky jedenkrát denne bola 1,89 (± 0,381) pri entrektinibe a 2,01 (± 0,437) pri M5. Po podaní jednorazovej dávky [$^{14}$C]-značeného entrektinibu sa 83 % izotopom značenej látky vylúčilo stolicou (36 % dávky vo forme nezmeneného entrektinibu a 22 % vo forme M5) a minimálna časť sa vylúčila močom (3 %).

Entrektinib a M5 predstavujú približne 73 % izotopom značnej látky v systémovej cirkulácii pri $C_{max}$ a približne polovicu celkovej izotopom značenej látky pri $AUC_{inf}$.

Na základe populačnej FK analýzy sa odhadlo, že zdanlivý klírens CL/F (klírens/frakcia vstrebaného liečiva) bol 19,6 l/h pri entrektinibe a 52,4 l/h pri M5. Eliminačný polčas entrektinibu bol odhadnutý na 20 hodín a M5 na 40 hodín.

Linearita/nelinearita

Entrektinib má lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí dávok od 100 mg do 600 mg.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

*Pediatrická populácia*

Farmakokinetika entrektinibu bola hodnotená u 78 pediatrických pacientov starších ako jeden mesiac. Pacientom vo veku > 1 mesiac do ≤ 6 mesiacov bola podávaná dávka 250 mg/m$^2$; pacientom vo veku > 6 mesiacov bola podávaná dávka 300 mg/m$^2$ na základe piatich kategórií BSA, s maximálnou dávkou 600 mg pre deti s plochou telesného povrchu (BSA) ≥ 1,51 m$^2$.

Údaje získané z populačných farmakokinetických analýz ukazujú, že u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších podávanie Rozlytreku v dávke 300 mg jedenkrát denne pri BSA v rozmedzí 0,81 m$^2$ až 1,10 m$^2$, podávanie Rozlytreku v dávke 400 mg jedenkrát denne pri BSA v rozmedzí 1,11 m$^2$ až 1,50 m$^2$ a podávanie Rozlytreku v dávke 600 mg jedenkrát denne pri BSA v rozmedzí ≥ 1,51 m$^2$ vedie k systémovej expozícii podobnej tej, ktorá sa dosiahla u dospelých liečených Rozlytrekom v dávke 600 mg jedenkrát denne.

Údaje získané z non-kompartmentovej analýzy u pacientov vo veku od 1 mesiaca do < 6 rokov preukázali, že systémová expozícia daná súčtom expozícií entrektinibu a M5 u pediatrických pacientov, ktorí dostávali 250 mg/m$^2$ alebo 300 mg/m$^2$ Rozlytreku jedenkrát denne, bola spravidla nižšia ako priemerná systémová expozícia u dospelých pacientov liečených 600 mg Rozlytreku jedenkrát denne. Odporúčaná dávka v tejto vekovej kategórii je založená na údajoch o účinnosti a bezpečnosti.

*Starší ľudia*

Na základe farmakokinetickej analýzy sa u pacientov starších ako 65 rokov a mladších dospelých nepozorovali žiadne rozdiely v expozícii entrektinibu.

*Porucha funkcie obličiek*

Močom sa v nezmenenej forme vylučuje zanedbateľné množstvo entrektinibu a aktívneho metabolitu M5 (~3 % dávky), čo svedčí o tom, že renálny klírens zohráva nevýznamnú úlohu v eliminácii entrektinibu. Na základe populačných farmakokinetických analýz farmakokinetika entrektinibu nie je významne ovplyvnená pri poruche funkcie obličiek. Vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku entrektinibu nie je známy.

*Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika entrektinibu sa skúmala u osôb s miernou (Child-Pugh A), stredne závažnou (Child-Pugh B) alebo závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 100 mg entrektinibu kombinovaná hodnota $AUC_{last}$ entrektinibu a M5 nepreukázala žiadnu relevantnú zmenu v skupinách s poruchou funkcie pečene v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou. Geometrický priemerný pomer $AUC_{last}$ (90 % IS) bol 1,30 (0,889; 1,89) v skupine s miernou, 1,24 (0,886; 1,73) v skupine so stredne závažnou a 1,39 (0,988; 1,95) v skupine so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou pečene. Pre neviazaný entrektinib a M5 bol geometrický priemerný pomer $AUC_{last\ (fu)}$ (90 % IS) 1,91 (1,21; 3,02) v skupine s miernou, 1,57 (1,06; 2,31) v skupine so stredne závažnou a 2,34 (1,57; 3,48) v skupine so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou pečene. Hoci vplyv poruchy funkcie pečene na FK parametre neviazaných

foriem sa vo všeobecnosti uberal podobným smerom ako celkové FK parametre, vzhľadom na vysokú nešpecifickú väzbu v pufri a vysokú variabilitu je potrebné výsledky interpretovať opatrne.

Okrem toho sa tiež pozorovalo, že variabilita systémovej expozície bola vysoká a pozorované expozície sa prekrývali vo všetkých skupinách štúdie (pozri časť 4.2).

*Vplyv telesnej hmotnosti, rasy a pohlavia*

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike entrektinibu na základe pohlavia, rasy (ázijská, čiernošská a belošská) a telesnej hmotnosti (4 kg až 130 kg).

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity stanovujúce karcinogénny potenciál entrektinibu.

Genotoxicita

Entrektinib nebol mutagénny *in vitro* v bakteriálnom teste reverzných mutácií (Amesov test), ale vykazoval potenciál vyvolať abnormálnu segregáciu chromozómov (aneugenicitu) v kultivovaných ľudských lymfocytoch z periférnej krvi. Entrektinib nebol klastogénny ani aneugénny v *in vivo* mikronukleovom teste na potkanoch a nespôsobil poškodenie DNA v kometovom teste na potkanoch.

Poškodenie fertility

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách zamerané na hodnotenie vplyvu entrektinibu. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní vykonaných na potkanoch a psoch sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky entrektinibu na samčie a samičie reprodukčné orgány pri expozícii približne 2,4-násobne (u potkanov) a 0,6-násobne (u psov) prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe AUC.

Reprodukčná toxicita

V štúdii embryo-fetálneho vývinu vykonanej na potkanoch boli pozorované toxické účinky na samice (znížený prírastok telesnej hmotnosti a znížený príjem potravy) a malformácie plodu (vrátane defektov uzáveru brušnej steny a malformácií stavcov a rebier) pri podávaní entrektinibu v dávke 200 mg/kg/deň, ktorá predstavuje približne 2-násobok expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC. V závislosti od vzťahu dávka-odpoveď bola pozorovaná znížená telesná hmotnosť plodu (pri nízkej, strednej a vysokej dávke) a spomalená osifikácia kostí (pri strednej a vysokej dávke) pri expozíciách zodpovedajúcich < 2-násobku expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní

V štúdiách s opakovaným podávaním vykonaných na dospelých potkanoch a psoch a na juvenilných potkanoch boli v súvislosti s entrektinibom pozorované toxické účinky na centrálny nervový systém (kŕče, abnormálna chôdza, tremor) pri expozícii ≥ 0,2-násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe $C_{max}$, kožu (chrasty/ranky) a znížené hodnoty parametrov červených krviniek pri expozícii ≥ 0,1-násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe AUC. U dospelých potkanov a psov boli pozorované účinky na pečeň (zvýšená hladina ALT a hepatocelulárna nekróza) pri expozícii ≥ 0,6-násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí a stanovenú na základe AUC. U psov bola pozorovaná aj hnačka pri expozícii ≥ 0,1-násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe AUC a predĺženie QT/QTc intervalu pri expozícii ≥ 0,1-násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe $C_{max}$.

Štúdia toxicity na juvenilných potkanoch

V 13-týždňovej štúdii toxicity na juvenilných potkanoch bol zvieratám podávaný liek každý deň od 7. do 97. postnatálneho dňa (čo približne zodpovedá obdobiu od novorodenca do dospelosti u ľudí). Okrem účinkov na CNS, ptózy a účinkov na kožu boli pozorované znížené hodnoty parametrov červených krviniek a účinky na rast a vývin vo fáze podávania lieku a vo fáze zotavovania sa po liečbe, ktoré zahŕňali znížený prírastok telesnej hmotnosti a oneskorené sexuálne dozrievanie (pri ≥ 4 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 0,1-násobku expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC). Pozorované boli deficity zistené neurobehaviorálnymi testmi zahŕňajúcimi tzv. funkčnú pozorovaciu batériu (*functional observational battery*, FOB - séria testov hodnotiacich senzorické, motorické a autonómne funkcie) (menšie roztiahnutie prstov na nohách po dopade, znížená sila úchopu predných a zadných končatín, ktoré sa zrejme prejavujú v neskoršom veku) a testmi učenia a pamäti (pri ≥ 8 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 0,2-násobku expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC) a menšiu dĺžku stehnovej kosti (pri ≥ 16 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 0,3-násobku expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Kyselina vínna (E334)
Laktóza
Hypromelóza (E464)
Krospovidón (E1202)
Mikrokryštalická celulóza (E460)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
Stearát horečnatý (E470b)

Obal kapsuly

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železa (E172 - 100 mg tvrdá kapsula)
Pomarančová žltá FCF (E110 - 200 tvrdá kapsula)

Atrament na potlač

Šelak (E904)
Propylénglykol (E1520)
Hliníkový lak indigokarmínu (E132)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

Perorálnu suspenziu pripravenú z kapsúl použite ihneď. Ak sa perorálna suspenzia nepoužije do 2 hodín, zlikvidujte ju.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Perorálnu suspenziu pripravenú z kapsúl uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C a použite ju do 2 hodín.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly

HDPE fľaše obsahujúce 30 tvrdých kapsúl, s detským bezpečnostným a poistným uzáverom a silikagélovým vysúšadlom integrovaným vo viečku.

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly

HDPE fľaše obsahujúce 90 tvrdých kapsúl, s detským bezpečnostným a poistným uzáverom a silikagélovým vysúšadlom integrovaným vo viečku.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava perorálnej suspenzie

Kapsula (kapsuly) sa má (majú) opatrne otvoriť a obsah sa má zmiešať s pitnou vodou alebo mliekom izbovej teploty, aby sa pripravila perorálna suspenzia (pozri tabuľku 11). Počas prípravy perorálnej suspenzie sa nedotýkajte svojich očí, nosa ani úst.

Pred podaním prvej dávky má zdravotnícky pracovník pacientovi alebo opatrovateľovi povedať presný objem vody alebo mlieka, ktorý sa má pridať k obsahu kapsuly (kapsúl), aby sa pripravila perorálna suspenzia, a presný objem perorálnej suspenzie, ktorý sa má odobrať, aby sa získala odporúčaná dávka uvedená v časti 4.2 a tabuľke 11.

Pacientovi alebo opatrovateľovi poskytnite pomôcku na odmeranie (napr. perorálnu striekačku). K dispozícii má byť striekačka (so stupnicou s dielikmi po 0,5 ml) a pohár (čistý a prázdny) dostatočne veľký na obsiahnutie objemu suspenzie, ktorý sa má pripraviť. Striekačka a pohár nie sú súčasťou balenia lieku.

Striekačka a pohár sa môžu používať opakovane v súlade s návodom na ich použitie od výrobcu. Zdravotnícky pracovník má pacientovi alebo opatrovateľovi povedať, že striekačka a pohár sa majú používať výhradne na prípravu suspenzie Rozlytreku a majú sa uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí alebo iných osôb, ktoré nie sú opatrovateľmi alebo rodičmi.

Perorálna suspenzia sa má užiť ihneď. Ak sa suspenzia nepoužije do 2 hodín, zlikvidujte ju.

**Tabuľka 11: Príprava perorálnej suspenzie z kapsúl Rozlytreku**

| **Predpísaná dávka Rozlytreku, ktorá sa má podať** | **Potrebný počet 100 mg alebo 200 mg kapsúl** | **Množstvo vody alebo mlieka, ktoré sa má zmiešať s obsahom kapsuly (kapsúl) na prípravu suspenzie** | **Množstvo suspenzie, ktoré sa má odobrať, aby sa získala predpísaná dávka** |
|---|---|---|---|
| 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 | Tri 100 mg | 15 ml | 15 ml |
| 400 mg | Dve 200 mg | 20 ml | 20 ml |
| 600 mg | Tri 200 mg | 30 ml | 30 ml |

Potrebné pokyny týkajúce sa prípravy perorálnej suspenzie z kapsúl a jej podania sú uvedené v návode na použitie na konci písomnej informácie pre používateľa.

Návod na použitie sondy na enterálnu výživu

- Priemer a rozmery sondy na enterálnu výživu si overte v návode na jej použitie od výrobcu.
- Pri podávaní cez sondu na enterálnu výživu odoberte suspenziu pomocou striekačky.
- Dávka s objemom 3 ml alebo vyšším sa má rozdeliť aspoň do dvoch čiastkových dávok a sonda sa má prepláchnuť po podaní každej z nich.
    - — Na podanie 3 ml alebo vyššej dávky rozdelenej do čiastkových dávok sa má použiť sonda na enterálnu výživu, ktorá má priemer 8 Fr (jednotiek French) alebo väčší.
    - — Medzi podaním jednotlivých čiastkových dávok sa má sonda prepláchnuť vodou alebo mliekom, ktorých objem je rovnaký ako je objem podanej čiastkovej dávky.
    - — U novorodencov a detí s obmedzeným príjmom tekutín môžu byť pri podávaní Rozlytreku potrebné preplachy s čo najmenším objemom 1 ml až 3 ml. Objem čiastkových dávok má byť upravený podľa ich objemu.
- Dávka s objemom 30 ml sa má rozdeliť aspoň do troch (10 ml) čiastkových dávok. Medzi podaním jednotlivých čiastkových dávok sa má sonda prepláchnuť 10 ml vody alebo mlieka.
- Po podaní Rozlytreku sa má sonda prepláchnuť vodou alebo mliekom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku vrátane zvyšnej suspenzie (nepodanej) sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Zvyšná suspenzia (nepodaná) sa nemá likvidovať odpadovou vodou. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. júla 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. júna 2026

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Rozlytrek 50 mg filmom obalený granulát vo vrecúšku

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecúško obsahuje 50 mg entrektinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalený granulát.

Hnedasto oranžový alebo sivasto oranžový filmom obalený granulát (s priemerom približne 2 mm) vo vrecúšku.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Fúzia génov rodiny *NTRK* (neurotrophic tyrosine receptor kinase)

Rozlytrek v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov starších ako 1 mesiac so solídnymi nádormi, ktorí majú fúziu génov rodiny *NTRK*,

- ktorí majú ochorenie, ktoré je lokálne pokročilé, metastatické alebo ktorého chirurgická resekcia by pravdepodobne viedla k závažnej morbidite a
- ktorí doteraz neboli liečení inhibítorom *NTRK*
- pre ktorých neexistujú žiadne uspokojivé možnosti liečby (pozri časti 4.4 a 5.1).

Fúzia génu *ROS1*

Rozlytrek v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s *ROS1*-pozitívnym pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), ktorí doteraz neboli liečení inhibítormi ROS1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Rozlytrekom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Výber pacientov

*Fúzia génov rodiny NTRK*
Pre výber pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* je potrebná validovaná analytická metóda. Pred začiatkom liečby Rozlytrekom sa musí stanoviť pozitivita fúzie génov rodiny *NTRK* (pozri časť 5.1).

*Fúzia génu ROS1*
Pre výber dospelých pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC je potrebná validovaná metóda.
Pred začiatkom liečby Rozlytrekom sa musí stanoviť pozitivita *ROS1* (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Rozlytrek je dostupný vo forme tvrdých kapsúl alebo filmom obaleného granulátu.

Lekár má predpísať najvhodnejšiu farmaceutickú formu podľa požadovanej dávky a potrieb pacienta.

- Filmom obalený granulát Rozlytreku sa odporúča pre pediatrických pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehltnutím kapsúl alebo ktorí ich nedokážu prehltnúť, ale ktorí dokážu prehltať jedlo jemnej konzistencie, a keď je požadovaná dávka 50 mg alebo násobkom 50 mg. Filmom obalený granulát sa má vysypať na jedlo jemnej konzistencie.

- Pacienti, ktorí majú ťažkosti s prehltnutím kapsúl alebo ktorí ich nedokážu prehltnúť alebo u ktorých je potrebné podávanie enterálnej výživy (napr. žalúdočnou alebo nazogastrickou sondou), môžu byť liečení kapsulami Rozlytreku podávanými vo forme perorálnej suspenzie. Pozrite si SPC pre tvrdé kapsuly Rozlytreku pre preskripčné informácie.

*Dospelí*
Odporúčaná dávka pre dospelých je 600 mg entrektinibu jedenkrát denne.

*Pediatrická populácia*

*Pediatrická populácia vo veku > 6 mesiacov*
Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku > 6 mesiacov je založená na ploche telesného povrchu (*body surface area*, BSA) (pozri tabuľku 1).

**Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pre pediatrických pacientov vo veku > 6 mesiacov**

| **Plocha telesného povrchu (*body surface area*, BSA)*** | **Dávka podávaná jedenkrát denne / Počet vrecúšok (granulátu)** |
|---|---|
| ≤ 0,42 $m^2$ | 250 mg/$m^{2**}$ |
| 0,43 $m^2$ až 0,50 $m^2$ | 100 mg (2 vrecúška) |
| 0,51 $m^2$ až 0,80 $m^2$ | 200 mg (4 vrecúška) |
| 0,81 $m^2$ až 1,10 $m^2$ | 300 mg (6 vrecúšok) |
| 1,11 $m^2$ až 1,50 $m^2$ | 400 mg (8 vrecúšok) |
| ≥ 1,51 $m^2$ | 600 mg (12 vrecúšok) |

*Kategórie BSA a odporúčané dávkovanie v tabuľke 1 sú založené na expozíciách veľmi podobných tej, ktorá sa dosiahne pri cieľovej dávke 300 mg/$m^2$.
**Aby sa umožnilo zvýšenie dávky o 10 mg, môže sa použiť perorálna suspenzia pripravená z kapsúl. Pozrite si SPC pre kapsuly Rozlytreku pre preskripčné informácie.

*Pediatrickí pacienti vo veku > 1 mesiac až ≤ 6 mesiacov*
Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku > 1 mesiac až ≤ 6 mesiacov je 250 mg/$m^2$ BSA entrektinibu jedenkrát denne, za použitia kapsúl na prípravu perorálnej suspenzie.

Kapsuly podávané vo forme perorálnej suspenzie (perorálne alebo enterálne použitie) umožňujú zvýšenie dávky o 10 mg. Denná dávka, ktorá sa má podávať, má byť zaokrúhlená na najbližšie 10 mg zvýšenie. Pozrite si SPC pre tvrdé kapsuly Rozlytreku pre preskripčné informácie.

*Dĺžka trvania liečby*
Odporúča sa liečiť pacientov Rozlytrekom až do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity.

*Odložené alebo vynechané dávky*
Ak dôjde k vynechaniu plánovanej dávky Rozlytreku, pacienti ju môžu užiť neskôr, pokiaľ do užitia ďalšej dávky nezostáva menej ako 12 hodín.

Keď je Rozlytrek podávaný osobami inými než je zdravotnícky pracovník (napr. opatrovateľmi alebo rodičmi) a ihneď po užití podanej dávky dôjde k jej čiastočnému alebo úplnému vyvráteniu/vypľutiu, opatrovatelia majú ďalší postup prekonzultovať so zdravotníckym pracovníkom.

*Úpravy dávky*

Zvládnutie nežiaducich reakcií si môže vyžiadať dočasné prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie liečby Rozlytrekom, a to v prípade špecifických nežiaducich reakcií (pozri tabuľku 3) alebo na základe lekárovho zhodnotenia bezpečnosti alebo znášanlivosti liečby u pacienta.

*Dospelí*
U dospelých sa dávka Rozlytreku môže znížiť najviac dvakrát podľa znášanlivosti liečby (pozri tabuľku 2). Liečba Rozlytrekom sa má natrvalo ukončiť, ak pacienti nie sú schopní tolerovať dávku 200 mg jedenkrát denne.

*Pediatrická populácia*
U pediatrických pacientov starších ako 1 mesiac sa dávka Rozlytreku môže znížiť najviac dvakrát podľa znášanlivosti liečby (pozri tabuľku 2).

**Tabuľka 2: Schéma zníženia dávky pre dospelých a pediatrických pacientov**

| **Začiatočná dávka podávaná jedenkrát denne** | **Prvé zníženie dávky** | **Druhé zníženie dávky** | Liečbu Rozlytrekom natrvalo ukončite u pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať Rozlytrek po dvoch zníženiach dávky. |
|---|---|---|---|
| 250 mg/m$^2$ | Znížte dávku podávanú jedenkrát denne na dve tretiny začiatočnej dávky* | Znížte dávku podávanú jedenkrát denne na jednu tretinu začiatočnej dávky* | |
| 100 mg | 50 mg alebo 100 mg jedenkrát denne, podľa schémy** | 50 mg jedenkrát denne | |
| 200 mg | 150 mg jedenkrát denne | 100 mg jedenkrát denne | |
| 300 mg | 200 mg jedenkrát denne | 100 mg jedenkrát denne | |
| 400 mg | 300 mg jedenkrát denne | 200 mg jedenkrát denne | |
| 600 mg | 400 mg jedenkrát denne | 200 mg jedenkrát denne | |

* Aby sa umožnilo zvýšenie dávky o 10 mg, môže sa použiť perorálna suspenzia pripravená z kapsúl. Pozrite si SPC pre tvrdé kapsuly Rozlytreku pre preskripčné informácie.
** Pondelok (100 mg), utorok (50 mg), streda (100 mg), štvrtok (50 mg), piatok (100 mg), sobota (50 mg) a nedeľa (100 mg).

Odporúčania na úpravu dávky Rozlytreku u dospelých a pediatrických pacientov v prípade špecifických nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 3 (pozri časti 4.4 a 4.8).

**Tabuľka 3: Odporúčané úpravy dávky Rozlytreku pri nežiaducich reakciách u dospelých a pediatrických pacientov**

| Nežiaduca reakcia | Závažnosť* | Úprava dávkovania |
|---|---|---|
| **Kongestívne srdcové zlyhávanie** | Symptomatické pri miernej až stredne intenzívnej aktivite alebo námahe vrátane prípadov, keď je indikovaná intervencia (2. alebo 3. stupeň) | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň<br>• Liečbu znovu začnite zníženou dávkou |
| | Závažné s príznakmi v pokoji, pri minimálnej aktivite alebo námahe alebo v prípade, keď je indikovaná intervencia (4. stupeň) | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň<br>• Liečbu znovu začnite zníženou dávkou alebo liečbu ukončite, ak je to klinicky vhodné |
| **Kognitívne poruchy** | Netolerovateľné, ale stredne závažné zmeny narušajúce vykonávanie aktivít každodenného života (netolerovateľné, 2. stupeň) | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou podľa klinickej potreby |
| | Závažné zmeny obmedzujúce vykonávanie aktivít každodenného života (3. stupeň) | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite zníženou dávkou |
| | Udalosť, pri ktorej je indikovaná urgentná intervencia (4. stupeň) | • Pri dlhotrvajúcich, závažných alebo netolerovateľných udalostiach liečbu Rozlytrekom ukončite, ak je to klinicky vhodné |
| **Hyperurikémia** | Symptomatická alebo 4. stupňa | • Začnite podávať liek znižujúci hladinu urátu<br>• Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k zmierneniu prejavov alebo príznakov<br>• Liečbu Rozlytrekom znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou |

| Nežiaduca reakcia | Závažnosť* | Úprava dávkovania |
|---|---|---|
| **Predĺženie QT intervalu** | QTc interval 481 až 500 ms | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k návratu do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou |
| | QTc interval dlhší ako 500 ms | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým sa QTc interval neupraví na hodnotu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou, ak sa zistia a korigujú faktory, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu<br>• Liečbu znovu začnite zníženou dávkou, ak sa nezistia iné faktory, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu |
| | Torsade de pointes; polymorfná komorová tachykardia; prejavy/príznaky závažnej arytmie | • Liečbu Rozlytrekom natrvalo ukončite |
| **Vzostupy hladín transamináz** | 3. stupeň | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou, ak dôjde k úprave stavu do 4 týždňov<br>• Liečbu natrvalo ukončite, ak nežiaduca reakcia neodznie do 4 týždňov<br>• Liečbu znovu začnite zníženou dávkou pri opakovaných udalostiach 3. stupňa, ktoré odznejú do 4 týždňov |
| | 4. stupeň | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite zníženou dávkou, ak dôjde k úprave stavu do 4 týždňov<br>• Liečbu natrvalo ukončite, ak nežiaduca reakcia neodznie do 4 týždňov<br>• Liečbu natrvalo ukončite pri opakovaných udalostiach 4. stupňa |
| | Hladina ALT alebo AST vyššia ako 3-násobok ULN a zároveň hladina celkového bilirubínu vyššia ako 2-násobok ULN (pri neprítomnosti cholestázy alebo hemolýzy) | • Liečbu Rozlytrekom natrvalo ukončite |
| **Anémia alebo neutropénia** | 3. alebo 4. stupeň | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 2. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou podľa klinickej potreby |

| Nežiaduca reakcia | Závažnosť* | Úprava dávkovania |
|---|---|---|
| **Iné klinicky významné nežiaduce reakcie** | 3. alebo 4. stupeň | • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nežiaduca reakcia neodznie alebo sa nezmierni na 1. stupeň alebo nevráti do stavu pred liečbou<br>• Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou, ak nežiaduca reakcia odznie do 4 týždňov<br>• Zvážte trvalé ukončenie liečby, ak nežiaduca reakcia neodznie do 4 týždňov<br>• Liečbu natrvalo ukončite pri opakovaných udalostiach 4. stupňa |
| *Závažnosť je definovaná podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria*, CTCAE) Národného onkologického inštitútu (*National Cancer Institute*, NCI), verzia 4.0 | | |

*Silné alebo stredne silné inhibítory CYP3A*
U dospelých a pediatrických pacientov starších ako 1 mesiac sa má vyhnúť súbežnému použitiu silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A (pozri časť 4.4).

Ak sa u dospelých nedá vyhnúť súbežnému podávaniu silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A, počas liečby Rozlytrekom sa má ich použitie obmedziť na 14 dní a dávka Rozlytreku sa má znížiť takto:
- na 100 mg jedenkrát denne pri použití so silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5)
- na 200 mg jedenkrát denne pri použití so stredne silnými inhibítormi CYP3A.

Po vysadení súbežne podávaných silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A sa môže znovu podávať dávka Rozlytreku, ktorá bola užívaná pred nasadením silného alebo stredne silného inhibítora CYP3A. Pri inhibítoroch CYP3A4 s dlhým polčasom môže byť potrebné vymývacie (*wash-out*) obdobie (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

*Starší ľudia*
U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

*Porucha funkcie pečene*
U pacientov s miernou (Child-Pugh A), stredne závažnou (Child-Pugh B) alebo závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má starostlivo sledovať funkcia pečene a nežiaduce reakcie (pozri tabuľku 3).

*Porucha funkcie obličiek*
U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Entrektinib nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*
Bezpečnosť a účinnosť entrektinibu u pediatrických pacientov vo veku 1 mesiac a mladších neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Rozlytrek je určený na perorálne použitie.

Rozlytrek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2), ale nemá sa užívať s grapefruitom, s grapefruitovou šťavou ani so sevilskými pomarančmi (pozri časť 4.5).

Filmom obalený granulát sa má vysypať na jednu alebo viac lyžíc jedla jemnej konzistencie (napríklad jablkové pyré, jogurt, puding) a užiť do 20 minút od zmiešania.

Pacient má po užití filmom obaleného granulátu vypiť vodu, aby sa zaistilo prehltnutie všetkého lieku.

Pacienti majú byť poučení, aby nedrvili ani nehrýzli filmom obalený granulát, aby zabránili horkej chuti.

Obsah vrecúška s filmom obaleným granulátom sa nemá deliť, aby sa pripravila menšia dávka.

Podrobné pokyny týkajúce sa podávania filmom obaleného granulátu sú uvedené v návode na použitie na konci písomnej informácie pre používateľa.

Filmom obalený granulát nie je vhodný na podanie cez sondu na enterálnu výživu, pretože by mohol upchať sondu. Pozrite si SPC pre tvrdé kapsuly Rozlytreku pre podávanie cez sondu na enterálnu výživu (napr. žalúdočnú alebo nazogastrickú sondu).

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť pri rôznych typoch nádorov

Prínos Rozlytreku bol stanovený v klinických skúšaniach s jednou liečebnou skupinou, ktoré zahŕňali relatívne malú vzorku pacientov, ktorých nádory vykazujú fúziu génov rodiny *NTRK*. Priaznivé účinky Rozlytreku boli preukázané na základe miery celkovej odpovede na liečbu a trvania odpovede na liečbu u obmedzeného počtu typov nádorov. Účinok sa môže kvantitatívne líšiť v závislosti od typu nádoru, ako aj súbežne sa vyskytujúcich zmien v genóme (pozri časť 5.1). Z týchto dôvodov sa Rozlytrek má používať, iba ak neexistujú žiadne uspokojivé možnosti liečby (t.j. pri ktorých nebol preukázaný klinický prínos alebo ak takéto možnosti liečby boli vyčerpané).

Kognitívne poruchy

V klinických skúšaniach s Rozlytrekom boli hlásené kognitívne poruchy vrátane zmätenosti, zmien duševného stavu, poruchy pamäti a halucinácií (pozri časť 4.8). U pacientov starších ako 65 rokov sa zaznamenal vyšší výskyt týchto nežiaducich udalostí ako u mladších pacientov. U pacientov sa má sledovať možný výskyt prejavov kognitívnych zmien.

Podľa závažnosti kognitívnych porúch sa má liečba Rozlytrekom upraviť tak, ako je to opísané v tabuľke 3 v časti 4.2.

Pacienti majú byť informovaní o možnom vzniku kognitívnych zmien počas liečby Rozlytrekom. Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich objavia kognitívne poruchy, nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým príznaky nevymiznú (pozri časť 4.7).

Zlomeniny

Zlomeniny boli hlásené u 29,7 % (27/91) pediatrických pacientov liečených Rozlytrekom v klinických skúšaniach (pozri časť 4.8). Zlomeniny kostí sa väčšinou vyskytli u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov a boli lokalizované v dolnej končatine (predovšetkým v oblasti stehnovej kosti, píšťaly (tibia), chodidla a ihlice (fibuly)). U dospelých aj pediatrických pacientov sa niektoré zlomeniny vyskytli v súvislosti s pádom alebo iným poranením postihnutej oblasti.

U 14 pediatrických pacientov sa vyskytla viac ako jedna zlomenina. Zlomeniny sa zahojili u väčšiny pediatrických pacientov (pozri časť 4.8). U 5 pediatrických pacientov bola liečba Rozlytrekom prerušená z dôvodu zlomeniny. Šiesti pediatrickí pacienti ukončili liečbu z dôvodu zlomenín.

Pacienti s prejavmi alebo príznakmi zlomenín (napr. bolesť, abnormálna chôdza, zmeny pohyblivosti, deformita) majú byť urýchlene vyšetrení.

Hyperurikémia

U pacientov liečených entrektinibom bola pozorovaná hyperurikémia. Hladiny kyseliny močovej v sére sa majú vyšetriť pred začiatkom liečby Rozlytrekom a v pravidelných intervaloch počas liečby. U pacientov sa má sledovať možný výskyt prejavov a príznakov hyperurikémie. Má sa začať liečba liekmi znižujúcimi hladinu urátu, ak je to klinicky indikované, a liečba Rozlytrekom sa má pri prejavoch a príznakoch hyperurikémie prerušiť. Dávka Rozlytreku sa má upraviť podľa závažnosti tak, ako je to opísané v tabuľke 3 v časti 4.2.

Kongestívne srdcové zlyhávanie

V klinických skúšaniach s Rozlytrekom bolo u 5,4 % pacientov hlásené kongestívne srdcové zlyhávanie (KSZ) (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa pozorovali u pacientov, ktorí srdcové ochorenie mali alebo nemali v anamnéze, a u 63,0 % týchto pacientov ustúpili po začatí vhodnej klinickej liečby a/alebo po znížení dávky Rozlytreku/prerušení liečby Rozlytrekom.

U pacientov s príznakmi alebo známymi rizikovými faktormi KSZ sa má pred začiatkom liečby Rozlytrekom vyšetriť ejekčná frakcia ľavej komory (EFĽK). Pacienti liečení Rozlytrekom majú byť pozorne sledovaní a pacienti s klinickými prejavmi a príznakmi KSZ, zahŕňajúcimi dýchavičnosť alebo edém, majú byť vyšetrení a liečení tak, ako je to klinicky vhodné.

Podľa závažnosti KSZ sa má liečba Rozlytrekom upraviť tak, ako je to opísané v tabuľke 3 v časti 4.2.

Predĺženie QTc intervalu

U pacientov, ktorí boli liečení Rozlytrekom v klinických skúšaniach, bolo pozorované predĺženie QTc intervalu (pozri časť 4.8).

U pacientov, ktorí majú pred začiatkom liečby QTc interval dlhší ako 450 ms, u pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QTc intervalu a u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, sa má vyhnúť použitiu Rozlytreku.

U pacientov s nerovnováhou elektrolytov alebo so závažným ochorením srdca vrátane nedávno prekonaného infarktu myokardu, kongestívneho srdcového zlyhávania, nestabilnej angíny pektoris a bradyarytmií sa má vyhnúť použitiu Rozlytreku. Ak podľa názoru ošetrujúceho lekára možné prínosy Rozlytreku u pacienta s ktorýmkoľvek z týchto stavov prevažujú možné riziká, má sa vykonávať dodatočné monitorovanie a má sa zvážiť konzultácia u špecialistu.

Odporúča sa urobiť EKG vyšetrenie a stanoviť hladiny elektrolytov pred začiatkom liečby a po 1 mesiaci liečby Rozlytrekom. Odporúča sa aj pravidelné monitorovanie EKG a hladín elektrolytov podľa klinickej potreby počas celej liečby Rozlytrekom.

Podľa závažnosti predĺženia QTc intervalu sa má liečba Rozlytrekom upraviť tak, ako je to opísané v tabuľke 3 v časti 4.2.

Ženy vo fertilnom veku

Rozlytrek môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby a až do 5 týždňov po užití poslednej dávky Rozlytreku.

Pacienti, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby Rozlytrekom a 3 mesiace po užití poslednej dávky (pozri časti 4.6 a 5.3).

Liekové interakcie

Súbežné podávanie Rozlytreku so silným alebo stredne silným inhibítorom CYP3A zvyšuje plazmatické koncentrácie entrektinibu (pozri časť 4.5), čo by mohlo zvýšiť frekvenciu alebo závažnosť nežiaducich reakcií. Súbežnému podávaniu Rozlytreku so silným alebo stredne silným inhibítorom CYP3A sa má vyhnúť. Ak sa u dospelých pacientov súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, dávka Rozlytreku sa má znížiť (pozri časť 4.2).

Počas liečby Rozlytrekom sa má vyhnúť požívaniu grapefruitu, grapefruitových výrobkov a sevilských pomarančov.

Súbežné podávanie Rozlytreku so silným alebo stredne silným induktorom CYP3A alebo P-gp znižuje plazmatické koncentrácie entrektinibu (pozri časť 4.5), čo môže znížiť účinnosť Rozlytreku a má sa mu vyhnúť.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 600 mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky entrektinibu na iné lieky

*Účinok entrektinibu na substráty CYP*
Entrektinib je slabý inhibítor CYP3A4. Súbežné podávanie entrektinibu 600 mg jedenkrát denne s perorálnym midazolamom (citlivým substrátom CYP3A) u pacientov zvýšilo AUC midazolamu o 50 %, ale znížilo $C_{max}$ midazolamu o 21 %. Odporúča sa opatrnosť, keď sa entrektinib podáva spolu s citlivými substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým rozmedzím (napr. s cisapridom, cyklosporínom, ergotamínom, fentanylom, pimozidom, chinidínom, takrolimusom, alfentanilom a sirolimusom) z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich reakcií na liek.

*Účinok entrektinibu na substráty P-gp*
*In vitro* údaje naznačujú, že entrektinib má schopnosť inhibície P-glykoproteínu (P-gp).

Súbežné podanie jednorazovej 600 mg dávky entrektinibu s digoxínom (citlivým substrátom P-gp) zvýšilo $C_{max}$ digoxínu o 28 % a jeho AUC o 18 %. Renálny klírens digoxínu bol pri podávaní samotného digoxínu a pri súbežnom podávaní digoxínu s entrektinibom podobný, čo svedčí o minimálnom účinku entrektinibu na renálny klírens digoxínu.

Účinok entrektinibu na absorpciu digoxínu sa nepovažuje za klinicky významný, ale nie je známe, či môže mať entrektinib väčší účinok na citlivejšie perorálne substráty P-gp, akým je dabigatran etexilát.

*Účinok entrektinibu na substráty BCRP*
V *in vitro* štúdiách sa pozorovala inhibícia BCRP. Klinický význam tejto inhibície nie je známy, ale odporúča sa opatrnosť, keď sa citlivé perorálne substráty BCRP (napr. metotrexát, mitoxantrón, topotekán, lapatinib) podávajú súbežne s entrektinibom z dôvodu rizika zvýšenej absorpcie.

*Účinok entrektinibu na substráty iných transportérov*
*In vitro* údaje preukazujú, že entrektinib má schopnosť slabej inhibície transportného polypeptidu organických aniónov (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP)1B1. Klinický význam tejto inhibície nie je známy, ale odporúča sa opatrnosť, keď sa citlivé perorálne substráty OATP1B1 (napr. atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín, repaglinid, bosentan) podávajú súbežne s entrektinibom z dôvodu rizika zvýšenej absorpcie.

*Účinok entrektinibu na substráty enzýmov regulovaných PXR*
*In vitro* štúdie preukazujú, že entrektinib môže indukovať enzýmy regulované pregnanovým X receptorom (*pregnane X receptor*, PXR) (napr. rodinu CYP2C a UGT). Súbežné podávanie entrektinibu so substrátmi CYP2C8, CYP2C9 alebo CYP2C19 (napr. s repaglinidom, warfarínom, tolbutamidom alebo omeprazolom) môže znížiť ich expozíciu.

*Perorálne kontraceptíva*
V súčasnosti nie je známe, či entrektinib môže znížiť účinnosť systémovo účinkujúcej hormonálnej antikoncepcie. Preto sa odporúča, aby ženy, ktoré používajú systémovo účinkujúcu hormonálnu antikoncepciu, navyše používali bariérovú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Účinky iných liekov na entrektinib

Na základe *in vitro* údajov je CYP3A4 hlavným enzýmom, ktorý sprostredkuje metabolizmus entrektinibu a tvorbu jeho hlavného aktívneho metabolitu M5.

*Účinok induktorov CYP3A alebo P-gp na entrektinib*
Súbežné podávanie opakovaných perorálnych dávok rifampínu, silného induktora CYP3A, s jednorazovou perorálnou dávkou entrektinibu znížilo $AUC_{inf}$ entrektinibu o 77 % a jeho $C_{max}$ o 56 %.

Súbežnému podávaniu entrektinibu s induktormi CYP3A/P-gp (zahŕňajúcimi, ale neobmedzujúcimi sa na karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutín, rifampicín, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*], apalutamid, ritonavir, dexametazón) sa má vyhnúť.

Ak sa súbežnému podávaniu Rozlytreku s dexametazónom nedá vyhnúť, odporúčané dávky dexametazónu má stanoviť zdravotnícky pracovník.

*Účinok inhibítorov CYP3A alebo P-gp na entrektinib*
Súbežné podanie itrakonazolu, silného inhibítora CYP3A4, s jednorazovou perorálnou dávkou entrektinibu zvýšilo $AUC_{inf}$ entrektinibu o 600 % a jeho $C_{max}$ o 173 %. Na základe fyziologicky založeného farmakokinetického (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) modelovania sa účinok podobnej veľkosti očakáva u detí, ktoré majú ešte len 2 roky.

Súbežnému podávaniu silných a stredne silných inhibítorov CYP3A (zahŕňajúcich, ale neobmedzujúcich sa na ritonavir, sachinavir, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol, grapefruit alebo sevilské pomaranče) sa má vyhnúť. Ak sa súbežnému použitiu silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 nedá vyhnúť, je potrebná úprava dávky entrektinibu (pozri časť 4.2).

Hoci sa neočakáva výrazný účinok inhibítorov P-gp na farmakokinetiku entrektinibu, odporúča sa opatrnosť, keď sa silné alebo stredne silné inhibítory P-gp (napr. verapamil, nifedipín, felodipín, fluvoxamín, paroxetín) podávajú súbežne s entrektinibom z dôvodu rizika zvýšenej expozície entrektinibu (pozri časť 5.2).

*Účinok liekov, ktoré zvyšujú hodnotu pH žalúdka, na entrektinib*
Súbežné podanie inhibítora protónovej pumpy (*proton pump inhibitor*, PPI) lanzoprazolu s jednorazovou 600 mg dávkou entrektinibu znížilo AUC entrektinibu o 25 % a jeho $C_{max}$ o 23 %.

Nie sú potrebné žiadne úpravy dávky, keď sa entrektinib podáva súbežne s PPI alebo s inými liekmi, ktoré zvyšujú hodnotu pH žalúdka (napr. s antagonistami H2-receptorov alebo s antacidami).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Pacientky vo fertilnom veku majú pred začiatkom liečby Rozlytrekom podstúpiť tehotenský test vykonaný pod lekárskym dohľadom.

Pacientky vo fertilnom veku musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby a aspoň 5 týždňov po užití poslednej dávky Rozlytreku.

V súčasnosti nie je známe, či entrektinib môže znížiť účinnosť systémovo účinkujúcej hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5). Preto sa má ženám, ktoré používajú systémovo účinkujúcu hormonálnu antikoncepciu, odporučiť, aby navyše používali bariérovú metódu antikoncepcie.

Pacienti, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby a aspoň 3 mesiace po užití poslednej dávky Rozlytreku (pozri časť 5.3).

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití entrektinibu u gravidných žien. Na základe štúdií na zvieratách a jeho mechanizmu účinku môže entrektinib spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene (pozri časti 4.4 a 5.3).

Rozlytrek sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Pacientky, ktoré sú liečené Rozlytrekom, majú byť informované o možnom poškodení plodu. Pacientkam sa má odporučiť, aby kontaktovali lekára, ak otehotnejú.

Dojčenie

Nie je známe, či sa entrektinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby Rozlytrekom ukončené.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách hodnotiace vplyv entrektinibu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rozlytrek má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich počas liečby Rozlytrekom objavia kognitívne nežiaduce reakcie, synkopa, rozmazané videnie alebo závrat, nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým tieto príznaky nevymiznú (pozri časti 4.4 a 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (≥ 20 %) boli únava, zápcha, hnačka, závrat, dysgeúzia, edém, zvýšená telesná hmotnosť, anémia, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, nauzea, dyzestézia, bolesť, vracanie, pyrexia, artralgia, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy a dyspnoe, kognitívne poruchy, kašeľ a zvýšená hladina alanínaminotransferázy. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie (≥ 2 %) boli pľúcna infekcia (5,3 %), zlomeniny (4,1 %), dyspnoe (3,6 %), zhoršenie kognitívnych funkcií (2,9 %), pleurálny výpotok (2,5 %) a pyrexia (2,5 %). K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 6,0 % pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 4 sú zhrnuté nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reactions*, ADR) vyskytujúce sa u 762 dospelých a 91 pediatrických pacientov, ktorí boli liečení Rozlytrekom v troch klinických skúšaniach u dospelých (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2), v jednom klinickom skúšaní u pediatrických pacientov (STARTRK-NG) a v jednom klinickom skúšaní u dospelých a pediatrických pacientov (TAPISTRY). Medián trvania expozície bol 8,6 mesiaca.

V tabuľke 5 sú zahrnutí pediatrickí pacienti z troch klinických štúdií; STARTRK-NG, STARTRK-2 a TAPISTRY. Medián trvania expozície bol 11,1 mesiaca. Pediatrické údaje v opise vybraných nežiaducich reakcií odzrkadľujú expozíciu Rozlytreku v tejto rozšírenej pediatrickej populácii pre analýzu bezpečnosti (n = 91). Bezpečnostný profil pozorovaný v rozšírenej pediatrickej populácii sa zhodoval so známym pediatrickým bezpečnostným profilom zisteným v integrovanej populácii pre analýzu bezpečnosti uvedeným nižšie v tabuľke 4.

Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Použité boli nasledovné kategórie frekvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000). V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej frekvencie.

**Tabuľka 4**: **Nežiaduce reakcie na liek vyskytujúce sa u dospelých a pediatrických pacientov, ktorí boli liečení Rozlytrekom v klinických skúšaniach (n = 853)**

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduca reakcia | Všetky stupne závažnosti (%) | Kategória frekvencie (všetky stupne závažnosti) | ≥ 3. stupeň závažnosti (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Infekcie a nákazy** | Infekcia močových ciest | 15,7 | Veľmi časté | 2,7 |
| | Pľúcna infekcia[1] | 14,4 | Veľmi časté | 6,1* |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému** | Anémia | 33,4 | Veľmi časté | 9,7 |
| | Neutropénia[2] | 15,8 | Veľmi časté | 6,1 |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** | Zvýšená telesná hmotnosť | 34,1 | Veľmi časté | 10,6 |
| | Hyperurikémia | 16,4 | Veľmi časté | 2,3 |
| | Znížená chuť do jedla | 13,0 | Veľmi časté | 0,7 |
| | Dehydratácia | 6,6 | Časté | 1,1 |
| | Syndróm z rozpadu nádoru | 0,2 | Menej časté | 0,2* |
| **Poruchy nervového systému** | Závrat[3] | 36,5 | Veľmi časté | 1,9 |
| | Dysgeúzia | 35,8 | Veľmi časté | 0,2 |
| | Dyzestézia[4] | 24,9 | Veľmi časté | 0,4 |
| | Kognitívne poruchy[5] | 23,3 | Veľmi časté | 3,6 |
| | Periférna senzorická neuropatia[6] | 16,2 | Veľmi časté | 1,1 |
| | Bolesť hlavy | 16,1 | Veľmi časté | 0,6 |
| | Ataxia[7] | 15,1 | Veľmi časté | 1,5 |
| | Poruchy spánku[8] | 12,8 | Veľmi časté | 0,4 |
| | Poruchy nálady[9] | 9,4 | Časté | 0,6 |
| | Synkopa | 5,0 | Časté | 3,5 |
| **Poruchy oka** | Rozmazané videnie[10] | 11,7 | Veľmi časté | 0,2 |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | Kongestívne srdcové zlyhávanie[11] | 5,4 | Časté | 2,5* |
| | Predĺžený QTc interval na elektrokardiograme | 3,6 | Časté | 0,9 |
| | Myokarditída | 0,2 | Menej časté | 0,1 |
| **Poruchy ciev** | Hypotenzia[12] | 15,9 | Veľmi časté | 2,3 |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | Dyspnoe | 23,8 | Veľmi časté | 4,9* |
| | Kašeľ | 21,1 | Veľmi časté | 0,4 |
| | Pleurálny výpotok | 6,0 | Časté | 2,2 |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** | Zápcha | 42,3 | Veľmi časté | 0,4 |
| | Hnačka | 37,9 | Veľmi časté | 2,2 |
| | Nauzea | 30,0 | Veľmi časté | 0,6 |
| | Vracanie | 25,1 | Veľmi časté | 1,1 |
| | Bolesť brucha | 11,6 | Veľmi časté | 0,6 |
| | Dysfágia | 10,7 | Veľmi časté | 0,6 |

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduca reakcia | Všetky stupne závažnosti (%) | Kategória frekvencie (všetky stupne závažnosti) | ≥ 3. stupeň závažnosti (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** | Zvýšená hladina AST | 21,1 | Veľmi časté | 2,9 |
| | Zvýšená hladina ALT | 20,2 | Veľmi časté | 3,2 |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | Vyrážka[13] | 13,4 | Veľmi časté | 1,2 |
| | Fotosenzitívna reakcia | 1,9 | Časté | 0 |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** | Artralgia | 21,0 | Veľmi časté | 0,7 |
| | Myalgia | 19,7 | Veľmi časté | 0,8 |
| | Zlomeniny[14] | 11,3 | Veľmi časté | 3,4 |
| | Svalová slabosť | 10,4 | Veľmi časté | 1,3 |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi | 31,5 | Veľmi časté | 1,2 |
| | Retencia moču[15] | 10,4 | Veľmi časté | 0,6 |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | Únava[16] | 43,5 | Veľmi časté | 5,0 |
| | Edém[17] | 34,3 | Veľmi časté | 1,8 |
| | Bolesť[18] | 25,6 | Veľmi časté | 1,5 |
| | Pyrexia | 23,8 | Veľmi časté | 0,9 |

* 3. až 5. stupeň vrátane fatálnych nežiaducich reakcií (zahŕňajúcich 4 reakcie pneumónie, 3 reakcie dyspnoe, 1 reakciu srdcového zlyhávania a 1 reakciu syndrómu z rozpadu nádoru).

[1] Pľúcna infekcia (bronchitída, infekcia dolných dýchacích ciest, pľúcna infekcia, pneumónia, infekcia dýchacích ciest, infekcia horných dýchacích ciest)

[2] Neutropénia (neutropénia, znížený počet neutrofilov)

[3] Závrat (závrat, vertigo, posturálny závrat)

[4] Dyzestézia (parestézia, hyperestézia, hypestézia, dyzestézia)

[5] Kognitívne poruchy (kognitívna porucha, stav zmätenosti, porucha pamäti, porucha pozornosti, amnézia, zmeny duševného stavu, halucinácie, delírium, dezorientácia, mozgová hmla, hyperkinetická porucha resp. ADHD (attention deficit hyperactivity disorder - porucha pozornosti s hyperaktivitou), zrakové halucinácie, sluchové halucinácie, zhoršenie duševného zdravia, duševná porucha)

[6] Periférna senzorická neuropatia (neuralgia, periférna neuropatia, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia)

[7] Ataxia (ataxia, porucha rovnováhy, poruchy chôdze)

[8] Poruchy spánku (hypersomnia, insomnia, porucha spánku, somnolencia)

[9] Poruchy nálady (úzkosť, afektívna labilita, afektívna porucha, agitácia, depresívna nálada, euforická nálada, zmenená nálada, výkyvy nálady, podráždenosť, depresia, pretrvávajúca depresívna porucha, psychomotorické spomalenie)

[10] Rozmazané videnie (diplopia, rozmazané videnie, zhoršené videnie)

[11] Kongestívne srdcové zlyhávanie (akútne zlyhanie pravej komory, srdcové zlyhávanie, kongestívne srdcové zlyhávanie, chronické zlyhanie pravej komory, znížená ejekčná frakcia, pľúcny edém)

[12] Hypotenzia (hypotenzia, ortostatická hypotenzia)

[13] Vyrážka (vyrážka, makulopapulózna vyrážka, pruritická vyrážka, erytematózna vyrážka, papulózna vyrážka)

[14] Zlomeniny (zlomenina acetabula, zlomenina členka, avulzná zlomenina, burzitída, poranenie chrupky, zlomenina kľúčnej kosti, kompresívna zlomenina, zlomenina krčka stehnovej kosti, zlomenina stehnovej kosti, zlomenina ihlice (fibuly), zlomenina nohy, zlomenina, zlomenina krížovej kosti, zlomeniny ruky, zlomenina bedra, zlomenina ramennej kosti, zlomenina bedrovej kosti, zlomenina čeľuste, poranenie kĺbu, zlomenina končatiny, zlomenina dolnej končatiny, zlomenina driekového stavca, osteoporotická zlomenina, patologická zlomenina, zlomenina panvy, zlomenina rebra, kompresívna zlomenina chrbtice, zlomenina chrbtice, spondylolistéza, zlomenina hrudnej kosti, stresová zlomenina, roztrhnutie synoviálnej blany, zlomenina hrudníkového stavca, zlomenina píšťaly (tibia), zlomenina lakťovej kosti, zlomenina zápästia)

[15] Retencia moču (retencia moču, inkontinencia moču, ťažkosti so začatím močenia, porucha močenia, nutkanie na močenie)

[16] Únava (únava, asténia)

[17] Edém (edém tváre, retencia tekutín, generalizovaný edém, lokalizovaný edém, edém, periférny edém, periférny opuch)

[18] Bolesť (bolesť chrbta, bolesť šije, muskuloskeletálna bolesť hrudníka, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine)

**Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie na liek vyskytujúce sa u pediatrických pacientov, ktorí boli liečení Rozlytrekom v klinických skúšaniach (n = 91)**

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Dojčatá a batoľatá[1] (n = 21) | Deti[2] (n = 55) | Dospievajúci[3] (n = 15) | Všetci pediatrickí pacienti (n = 91) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Infekcie a nákazy** | Veľmi časté | Pľúcna infekcia (28,6 %), infekcia močových ciest (23,8 %) | Infekcia močových ciest (23,6 %), pľúcna infekcia (16,4 %) | | Infekcia močových ciest (19,8 %), pľúcna infekcia (17,6 %) |
| | Časté | | | Pľúcna infekcia (6,7 %) | |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému** | Veľmi časté | Anémia (61,9 %), neutropénia (47,6 %) | Anémia (34,5 %), neutropénia (27,3 %) | Anémia (33,3 %), neutropénia (33,3 %) | Anémia (40,7 %), neutropénia (33,0 %) |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** | Veľmi časté | Zvýšená telesná hmotnosť (23,8 %), znížená chuť do jedla (14,3 %) | Zvýšená telesná hmotnosť (38,5 %), znížená chuť do jedla (29,1 %), dehydratácia (12,7 %) | Zvýšená telesná hmotnosť (53,3 %), znížená chuť do jedla (13,3 %), hyperurikémia (13,3 %) | Zvýšená telesná hmotnosť (38,5 %), znížená chuť do jedla (23,1 %) |
| | Časté | Dehydratácia (4,8 %), hyperurikémia (4,8 %) | Hyperurikémia (3,6 %) | | Dehydratácia (8,8 %), hyperurikémia (5,5 %) |
| **Poruchy nervového systému** | Veľmi časté | | Bolesť hlavy (32,7 %), poruchy nálady (16,4 %), poruchy spánku (16,4 %), závrat (14,5 %), ataxia (10,9 %) | Dysgeúzia (20,0 %), poruchy nálady (13,3 %), kognitívne poruchy (13,3 %), dyzestézia (13,3 %) | Bolesť hlavy (20,9 %), poruchy nálady (14,3 %), poruchy spánku (13,2 %) |
| | Časté | Poruchy nálady (9,5 %), poruchy spánku (9,5 %), kognitívne poruchy (9,5 %), ataxia (4,8 %), | Kognitívne poruchy (9,1 %), dysgeúzia (9,1 %), dyzestézia (5,5 %), synkopa (5,5 %), periférna senzorická | Bolesť hlavy (6,7 %), poruchy spánku (6,7 %), periférna senzorická neuropatia (6,7 %), synkopa (6,7 %) | Kognitívne poruchy (9,9 %), závrat (8,8 %), dysgeúzia (8,8 %), ataxia (7,7 %), dyzestézia (5,5 %), |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | periférna senzorická neuropatia (4,8 %), synkopa (4,8 %) | neuropatia (5,5 %) | | periférna senzorická neuropatia (5,5 %), synkopa (5,5 %) |
| **Poruchy oka** | Časté | | Rozmazané videnie (7,3 %) | Rozmazané videnie (6,7 %) | Rozmazané videnie (5,5 %) |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | Časté | Kongestívne srdcové zlyhávanie (9,5 %), predĺžený QT interval na elektro-kardiograme (9,5 %) | Kongestívne srdcové zlyhávanie (5,5 %), predĺžený QT interval na elektro-kardiograme (5,5 %) | | Kongestívne srdcové zlyhávanie (5,5 %), predĺžený QT interval na elektro-kardiograme (5,5 %) |
| **Poruchy ciev** | Časté | Hypotenzia (9,5 %) | Hypotenzia (7,3 %) | Hypotenzia (6,7 %) | Hypotenzia (7,7 %) |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | Veľmi časté | Kašeľ (42,9 %) | Kašeľ (40,0 %) | Kašeľ (20,0 %), dyspnoe (13,3 %) | Kašeľ (37,4 %) |
| | Časté | Dyspnoe (4,8 %) | Dyspnoe (9,1 %), pleurálny výpotok (5,5 %) | Pleurálny výpotok (6,7 %) | Dyspnoe (8,8 %), pleurálny výpotok (4,4 %) |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** | Veľmi časté | Vracanie (47,6 %), hnačka (42,9 %), zápcha (42,9 %) | Vracanie (43,6 %), hnačka (43,6 %), zápcha (36,4 %), nauzea (34,5 %), bolesť brucha (25,5 %) | Nauzea (40,0 %), zápcha (33,3 %), vracanie (20,0 %), hnačka (20,0 %), bolesť brucha (13,3 %) | Vracanie (40,7 %), hnačka (39,6 %), zápcha (37,4 %), nauzea (28,6 %), bolesť brucha (19,8 %) |
| | Časté | Bolesť brucha (9,5 %), nauzea (4,8 %) | | | |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** | Veľmi časté | Zvýšená hladina ALT (47,6 %), zvýšená hladina AST (42,9 %) | Zvýšená hladina AST (29,1 %), zvýšená hladina ALT (25,5 %) | Zvýšená hladina AST (53,3 %), zvýšená hladina ALT (46,7 %) | Zvýšená hladina AST (36,3 %), zvýšená hladina ALT (34,1 %) |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | Veľmi časté | Vyrážka (38,1 %) | Vyrážka (21,8 %) | | Vyrážka (22,0 %) |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy** | Veľmi časté | | Zlomeniny (40,0 %), | Zlomeniny (20,0 %), | Zlomeniny (29,7 %), |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **a spojivového tkaniva** | | | artralgia (16,4 %) | svalová slabosť (13,3 %), myalgia (13,3 %) | artralgia (11,0 %) |
| | Časté | Zlomeniny (9,5 %) | Svalová slabosť (7,3 %), myalgia (7,3 %) | Artralgia (6,7 %) | Svalová slabosť (6,6 %), myalgia (6,6 %) |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** | Veľmi časté | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi (19,0 %) | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi (34,5 %), retencia moču (18,2 %) | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi (46,7 %) | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi (33,0 %), retencia moču (14,3 %) |
| | Časté | Retencia moču (9,5 %) | | Retencia moču (6,7 %) | |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | Veľmi časté | Pyrexia (61,9 %) | Pyrexia (50,9 %), únava (40,0 %), bolesť (30,9 %), edém (14,5 %) | Bolesť (33,3 %), pyrexia (33,3 %), únava (20,0 %) | Únava (28,6 %), bolesť (26,4 %), pyrexia (50,5 %), edém (11,0 %) |
| | Časté | Bolesť (9,5 %), edém (9,5 %), únava (4,8 %) | | | |

% sa vzťahuje na všetky stupne závažnosti

[1]Dojčatá/batoľatá (vo veku ≥ 28 dní až < 24 mesiacov): Hlásené reakcie ≥ 3. stupňa závažnosti boli neutropénia, zvýšená telesná hmotnosť, pľúcna infekcia, anémia, zvýšená hladina AST, bolesť brucha a infekcia močových ciest

[2]Deti (vo veku ≥ 24 mesiacov až < 12 rokov): Hlásené reakcie ≥ 3. stupňa závažnosti boli neutropénia, zvýšená telesná hmotnosť, zlomeniny, pľúcna infekcia, anémia, zvýšená hladina ALT, synkopa, zvýšená hladina AST, ataxia, dyspnoe, bolesť brucha, kongestívne srdcové zlyhávanie, únava, bolesť hlavy, bolesť, pyrexia, infekcia močových ciest, artralgia, kognitívne poruchy, zápcha, kašeľ, znížená chuť do jedla, dehydratácia, hypotenzia, svalová slabosť, edém a vracanie

[3] Dospievajúci (vo veku ≥ 12 až < 18 rokov): Hlásené reakcie ≥ 3. stupňa závažnosti boli neutropénia, zvýšená telesná hmotnosť, zlomenina, pľúcna infekcia a bolesť hlavy

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Kognitívne poruchy*

V klinických skúšaniach bola hlásená celá škála kognitívnych symptómov (pozri časť 4.4). Zahŕňali udalosti hlásené ako kognitívne poruchy (6,4 %), stav zmätenosti (6,2 %), porucha pamäti (4,9 %), porucha pozornosti (4,1 %), amnézia (2,3 %), zmeny duševného stavu (0,9 %), halucinácie (0,8 %), delírium (0,8 %), dezorientácia (0,5 %), mozgová hmla (0,4 %), hyperkinetická porucha resp. ADHD (attention deficit hyperactivity disorder - porucha pozornosti s hyperaktivitou) (0,2 %), zrakové halucinácie (0,2 %), sluchové halucinácie (0,1 %), zhoršenie duševného zdravia (0,1 %) a duševná porucha (0,1 %). Kognitívne poruchy 3. stupňa závažnosti boli hlásené u 3,6 % pacientov.

U dospelých pacientov, ktorí mali postihnutie centrálneho nervového systému (CNS) pri zaradení do štúdie (t.j. pred začiatkom skúšanej liečby), bola frekvencia týchto nežiaducich reakcií vyššia (30 %) v porovnaní s pacientmi bez postihnutia CNS (22,6 %). Medián času do nástupu kognitívnych porúch bol 0,95 mesiaca. V pediatrickej populácii sa u 2,2 % (2/91) pacientov vyskytla porucha pozornosti 1. stupňa závažnosti a u 2,2 % (2/91) pacientov sa vyskytla porucha pozornosti 2. stupňa závažnosti.

*Zlomeniny*
Zlomeniny utrpelo 9,1 % (69/762) dospelých pacientov a 29,7 % (27/91) pediatrických pacientov. Vo všeobecnosti nebola dostatočne vyhodnotená prítomnosť nádorových buniek v mieste zlomeniny; u niektorých dospelých pacientov však boli hlásené rádiologické abnormality pravdepodobne svedčiace o prítomnosti nádorových buniek. U dospelých aj pediatrických pacientov sa najčastejšie vyskytovali zlomeniny bedra alebo iné zlomeniny dolnej končatiny (napr. stehnovej kosti alebo predkolenia) a niektoré zlomeniny sa vyskytli v súvislosti s pádom alebo iným poranením.

U dospelých bol medián času do vzniku zlomeniny 8,11 mesiaca (rozmedzie: 0,26 mesiaca až 45,34 mesiaca). Liečba Rozlytrekom bola prerušená u 26,1 % dospelých, ktorí utrpeli zlomeniny. U 18 dospelých pacientov bola liečba Rozlytrekom prerušená a u 2 dospelých pacientov bola liečba Rozlytrekom ukončená z dôvodu zlomenín. Dávka Rozlytreku bola znížená u 2 dospelých pacientov z dôvodu zlomenín.

Celkovo bolo hlásených 52 zlomenín, považovaných za nežiaduce udalosti, u 27 pediatrických pacientov, pričom u 14 pediatrických pacientov sa vyskytla viac ako jedna zlomenina. U pediatrických pacientov sa zlomeniny väčšinou vyskytli u pacientov mladších ako 12 rokov. Zlomeniny sa zahojili u 85,2 % (23/27) pediatrických pacientov. U pediatrických pacientov bol medián času do vzniku zlomeniny 4,3 mesiaca (rozmedzie: 2,0 mesiace až 28,65 mesiaca). Dvanásti pacienti mali zlomeniny 2. stupňa závažnosti a 10 pacienti mali zlomeniny 3. stupňa závažnosti. Sedem zo zlomenín 3. stupňa bolo závažných. Liečba Rozlytrekom bola prerušená u 18,5 % (5/27) pediatrických pacientov, ktorí mali zlomeniny. U šiestich pediatrických pacientov bola liečba Rozlytrekom ukončená z dôvodu zlomenín. Dávka Rozlytreku bola znížená u jedného pacienta.

*Ataxia*
Ataxia (zahŕňajúca udalosti ako ataxia, porucha rovnováhy a poruchy chôdze) bola hlásená u 15,1 % pacientov. Medián času do nástupu ataxie bol 0,5 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 65,48 mesiaca) a medián jej trvania bol 0,7 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 11,99 mesiaca). U väčšiny (55,8 %) pacientov došlo k ústupu ataxie. Nežiaduce reakcie súvisiace s ataxiou boli častejšie pozorované u starších pacientov (24,2 %) v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov (11,8 %).

*Synkopa*
Synkopa bola hlásená u 5,0 % pacientov. U niektorých pacientov bola synkopa hlásená spolu so sprievodnou hypotenziou, dehydratáciou alebo predlžením QTc intervalu a u iných pacientov neboli hlásené žiadne ďalšie súvisiace sprievodné stavy.

*Predĺženie QTc intervalu*
U 47 (7,2 %) pacientov z 853 pacientov, ktorí dostávali entrektinib v klinických skúšaniach a ktorým sa urobilo aspoň jedno elektrokardiografické (EKG) vyšetrenie v priebehu skúšanej liečby, došlo k predĺženiu QTcF intervalu o > 60 ms po začatí liečby entrektinibom a 27 (4,1 %) pacientov malo QTcF interval > 500 ms (pozri časť 4.4).

*Periférna senzorická neuropatia*
Periférna senzorická neuropatia bola hlásená u 16,2 % pacientov. Medián času do jej nástupu bol 0,71 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 81,97 mesiaca) a medián jej trvania bol 0,9 mesiaca (rozmedzie: 0,07 mesiaca až 41 mesiacov). U 48,6 % pacientov došlo k ústupu periférnej neuropatie.

*Poruchy oka*
Poruchy oka hlásené v klinických skúšaniach zahŕňali rozmazané videnie (9 %), zhoršené videnie (1,9 %) a diplopiu (1,8 %). Medián času do nástupu porúch oka bol 1,9 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 49,61 mesiaca). Medián trvania porúch oka bol 1,2 mesiaca (rozmedzie: 0,03 mesiaca až 14,98 mesiaca). U 54 % pacientov došlo k ústupu porúch oka, ktoré boli nežiaducimi reakciami.

Pediatrická populácia

Celkový bezpečnostný profil Rozlytreku v pediatrickej populácii je vo všeobecnosti podobný bezpečnostnému profilu u dospelých.

Bezpečnosť Rozlytreku u pediatrických pacientov bola stanovená na základe údajov získaných u 91 pediatrických pacientov naprieč 3 klinickými skúšaniami (STARTRK-NG, STARTRK-2 a TAPISTRY). Dvadsaťjeden (21) z týchto pacientov bolo vo veku 28 dní až < 2 roky, 55 pacientov bolo vo veku ≥ 2 až < 12 rokov, 15 pacientov bolo vo veku ≥ 12 až < 18 rokov.

Nežiaduce reakcie a laboratórne abnormality 3. alebo 4. stupňa závažnosti, ktoré sa vyskytovali častejšie (výskyt zvýšený aspoň o 5 %) u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými pacientmi, boli neutropénia (19,8 % oproti 4,5 %), zvýšená telesná hmotnosť (18,7 % oproti 9,6 %), zlomeniny kostí (11 % oproti 2,5 %) a pľúcna infekcia (11 % oproti 5,5 %). U 91 pacientov v rozšírenej pediatrickej populácii pre analýzu bezpečnosti neboli pozorované žiadne udalosti 5. stupňa závažnosti. Udalosti 3. až 4. stupňa závažnosti, ktoré sa vyskytli s frekvenciou ≥ 5 %, boli neutropénia (19,8 %), zvýšená telesná hmotnosť (18,7 %), zlomeniny (11 %), pľúcna infekcia (11 %) a anémia (8,8 %).

Bezpečnostný profil v každej vekovej skupine (dojčatá a batoľatá, deti a dospievajúci) je podobný celkovému bezpečnostnému profilu Rozlytreku u pediatrických pacientov.

Starší ľudia

Medzi 853 pacientmi, ktorí dostávali entrektinib v klinických skúšaniach, bolo 227 (26,6 %) pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 53 (6,2 %) pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Celkový bezpečnostný profil entrektinibu u starších pacientov je podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u pacientov mladších ako 65 rokov. Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali častejšie (aspoň 5 % zvýšenie incidencie) u starších pacientov v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov, boli závrat (44,9 % oproti 33,4 %), zvýšená hladina kreatinínu v krvi (35,7 % oproti 30 %), hypotenzia (19,8 % oproti 14,5 %) a ataxia (24,2 % oproti 11,8 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### 4.9 Predávkovanie

Pacienti, u ktorých dôjde k predávkovaniu, majú byť pozorne sledovaní a má sa začať podporná liečba. Nie sú známe antidotá pre entrektinib.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX14

Mechanizmus účinku

Entrektinib je inhibítor tropomyozínových receptorových tyrozínkináz TRKA, TRKB a TRKC (kódovaných génmi rodiny *NTRK* [*neurotrophic tyrosine receptor kinase;* neurotrofické receptorové tyrozínkinázy], a to *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3* v uvedenom poradí), proteínovej tyrozínkinázy ROS protoonkogénu 1 (*ROS1* [*proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS*]) a kinázy anaplastického lymfómu (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK), s hodnotami $IC_{50}$ rovnými 0,1 až 2 nmol/l. Hlavný

aktívny metabolit entrektinibu, M5, vykazoval v podmienkach *in vitro* podobnú účinnosť a aktivitu proti TRK, ROS1 a ALK.

Fúzne proteíny, ktoré obsahujú kinázové domény TRK, ROS1 alebo ALK, podnecujú tumorogénny potenciál prostredníctvom hyperaktivácie downstreamových signálnych dráh, čo vedie k nekontrolovateľnej proliferácii buniek. Entrektinib vykazoval v podmienkach *in vitro* a *in vivo* inhibíciu nádorových bunkových línií odvodených od viacerých typov nádorov, vrátane subkutánnych a intrakraniálnych nádorov, prechovávajúcich fúzie génov *NTRK*, *ROS1* a *ALK*.

Predchádzajúce liečby inými liekmi, ktoré inhibujú rovnaké kinázy, môžu spôsobiť rezistenciu na entrektinib. Preukázalo sa, že mutácie v kinázovej doméne TRK, ktoré súvisia s rezistenciou a ktoré boli identifikované po ukončení liečby entrektinibom, boli *NTRK1* (G595R, G667C) a *NTRK3* (G623R, G623E a G623K). Mutácie v kinázovej doméne ROS1, ktoré súvisia s rezistenciou a ktoré boli identifikované po ukončení liečby entrektinibom, zahŕňajú G2032R, F2004C a F2004I.

Molekulárne príčiny primárnej rezistencie na entrektinib nie sú známe. Preto nie je známe, či prítomnosť súbežne sa vyskytujúceho onkogénneho „drivera“ navyše k fúzii génov rodiny *NTRK* ovplyvňuje účinnosť inhibície TRK.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Solídne nádory s pozitivitou fúzie génov rodiny NTRK*

*Účinnosť u dospelých pacientov*
Účinnosť Rozlytreku bola hodnotená v združenej podskupine dospelých pacientov s neresekovateľnými alebo metastatickými nádormi s fúziou génov rodiny *NTRK*, ktorí boli zaradení do jedného z troch multicentrických otvorených klinických skúšaní s jednou liečebnou skupinou (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2) alebo do multicentrického multikohortového, otvoreného klinického skúšania TAPISTRY. Pre zahrnutie pacientov do združenej podskupiny sa vyžadovalo, aby mali potvrdené solídne nádory s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK*; merateľné ochorenie podľa Kritérií hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), verzia 1.1; aby boli od prvého hodnotenia nádoru po začatí liečby sledovaní aspoň 12 mesiacov a aby nedostali žiadnu predchádzajúcu liečbu inhibítorom TRK (pacienti, o ktorých bolo známe, že majú súbežne sa vyskytujúce riadiace („driver“) mutácie, boli z klinických skúšaní vylúčení). Pacienti s primárnymi nádormi CNS boli hodnotení osobitne pomocou Kritérií hodnotenia odpovede na liečbu pri neuro-onkologických ochoreniach (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO). Pacienti užívali Rozlytrek 600 mg perorálne jedenkrát denne až do vzniku neprijateľnej toxicity alebo do progresie ochorenia. Primárnymi cieľovými ukazovateľmi účinnosti boli miera objektívnej odpovede na liečbu (*objective response rate*, ORR) a trvanie odpovede na liečbu (*duration of response*, DOR) posúdené pomocou zaslepeného nezávislého centrálneho hodnotenia (*Blinded Independent Central Review*, BICR) podľa RECIST, verzia 1.1.

Účinnosť bola hodnotená u 242 dospelých pacientov so solídnymi nádormi s fúziou génov rodiny *NTRK*, ktorí boli zaradení do týchto klinických skúšaní. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli: 47,5 % pacientov bolo mužského pohlavia, medián veku bol 58 rokov (rozmedzie 19 rokov až 92 rokov), 37,2 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starší a 9,9 % pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starší, 49,4 % populácie bolo belošského (kaukazského) pôvodu, 36,5 % bolo ázijského pôvodu, 3,3 % bolo hispánskeho alebo latinoamerického pôvodu a 61,9 % pacientov nikdy nefajčilo. Výkonnostný stav podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) pri zaradení do štúdie bol rovný 0 (42,1 %), 1 (50 %) alebo 2 (7,9 %). Väčšina pacientov (95,5 %) mala metastatické ochorenie [najčastejšími miestami metastáz boli pľúca (62,8 %), lymfatické uzliny (49,2 %), pečeň (33,1 %), kosť (31 %) a mozog (16,5 %)], 4,5 % pacientov malo lokálne pokročilé ochorenie. 76,9 % pacientov kvôli nádoru podstúpilo chirurgický zákrok a 52,5 % pacientov podstúpilo rádioterapiu. 71,5 % pacientov podstúpilo predchádzajúcu systémovú liečbu nádorového ochorenia zahŕňajúcu chemoterapiu (61,6 %) a 37,2 % pacientov nedostalo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu metastatického ochorenia. Najčastejšími nádorovými ochoreniami boli karcinóm pľúc (24,8 %), sarkóm (19 %), nádory slinných žliaz (15,7 %), karcinóm štítnej žľazy (13,6 %), kolorektálny karcinóm (7 %) a karcinóm prsníka (7 %). Celkový medián trvania sledovania bol 35,1 mesiaca.

Výsledky účinnosti u pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* sú zhrnuté v tabuľke 6.

**Tabuľka 6: Celková účinnosť podľa BICR u dospelých so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK***

| **Cieľový ukazovateľ účinnosti** | **Rozlytrek n = 242** |
|---|---|
| **Primárne cieľové ukazovatele** *(posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)* | |
| Miera objektívnej odpovede na liečbu | |
| Počet odpovedí na liečbu | 152/242 |
| ORR% (95 % IS*) | 62,8 % (56,4; 68,9) |
| Úplná odpoveď na liečbu, n (%) | 41 (16,9 %) |
| Čiastočná odpoveď na liečbu, n (%) | 111 (45,9 %) |
| Trvanie odpovede na liečbu** | |
| Počet (%) pacientov s udalosťami | 86/152 (56,6 %) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | 22 (16,6; 30,4) |
| 6 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS) | 85 % (80; 91) |
| 9 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS) | 78 % (71; 84) |
| 12 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS) | 69 % (62; 77) |
| * Intervaly spoľahlivosti (IS) sú vypočítané pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.<br>**Medián a výskyt pacientov bez udalostí sú založené na odhadoch podľa Kaplana-Meiera. | |

Miera objektívnej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu podľa typu nádoru u dospelých pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* je uvedená nižšie v tabuľke 7.

**Tabuľka 7: Účinnosť podľa typu nádoru u dospelých so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK***

| Typ nádoru | Pacienti (n = 242) | ORR | | DOR |
|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | 95 % IS | Rozmedzie (mesiace) |
| Sarkóm | 46 | 29 (63,0) | (47,6; 76,8) | 2,8; 68,6* |
| Nemalobunkový karcinóm pľúc | 60 | 38 (63,3) | (49,9; 75,4) | 3,1; 71,6 |
| Karcinóm slinných žliaz (MASC) | 38 | 32 (84,2) | (68,8; 94,0) | 2,8; 73,5* |
| Karcinóm prsníka (sekrečný) | 12 | 10 (83,3) | (51,6; 97,9) | 5,5; 69,9* |
| Karcinóm prsníka (nesekrečný) | 2 | NE, PR | NA | 4,2 |
| Karcinóm prsníka (NOS) | 2 | NE, NE | NA | NA |
| Karcinóm prsníka (duktálny) | 1 | PD | NA | NA |
| Karcinóm štítnej žľazy | 33 | 20 (60,6) | (42,1; 77,1) | 5,6; 60,7 |
| Kolorektálny karcinóm | 17 | 6 (35,3) | (14,2; 61,7) | 5,6*; 24,0* |
| Neuroendokrinné karcinómy | 8 | 5 (62,5) | (24,5; 91,5) | 7,4; 31,1 |
| Hlava a krk | 5 | 3 (60,0) | (14,7; 94,7) | 4,0; 56,5* |
| Pankreatický karcinóm | 6 | 4 (66,7) | (22,3; 95,7) | 5,6*; 12,9 |
| Rakovina bez špecifikovanej lokalizácie | 3 | 1 (33,3) | (0,8; 90,6) | 9,1 |
| Karcinóm vaječníka | 1 | Non CR/PD | NA | NA |
| Karcinóm endometria | 1 | PR | NA | 38,2 |
| Cholangiokarcinóm | 1 | PR | NA | 9,3 |
| Gastrointestinálny karcinóm (iné) | 1 | CR | NA | 30,4 |
| Gastrointestinálny karcinóm (nie CRC) | 1 | PD | NA | NA |
| Neuroblastóm | 1 | NE | NA | NA |
| Karcinóm prostaty | 1 | PD | NA | NA |
| Karcinóm penisu | 1 | PD | NA | NA |
| Nádor nadobličky | 1 | PD | NA | NA |

*Cenzurované
ORR: miera objektívnej odpovede na liečbu (*Objective Response Rate*); DOR: trvanie odpovede na liečbu (*Duration of Response*); MASC: sekrečný karcinóm (slinných žliaz) mamárneho typu (*mammary analogue secretory carcinoma*); NA: neaplikovateľné z dôvodu malého počtu odpovedí na liečbu alebo chýbajúcej odpovede na liečbu; NOS (bližšie nešpecifikovaný); CRC: kolorektálny karcinóm (*colorectal cancer*); CR: úplná odpoveď na liečbu (*complete response*); PR: čiastočná odpoveď na liečbu (*partial response*); PD: progresia ochorenia (*progressive disease*); NE = nie je možné odhadnúť.

Z dôvodu zriedkavosti karcinómov s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* boli skúmaní pacienti s rôznymi typmi nádorov a počet pacientov s niektorými typmi nádorov bol obmedzený, čo zapríčiňuje neistotu pri odhade ORR pri jednotlivých typoch nádorov. ORR v celej populácii nemusí odzrkadľovať očakávanú odpoveď na liečbu pri špecifickom type nádoru.

ORR u 122 pacientov, ktorí mali širokú molekulárnu charakterizáciu nádorov pred začiatkom liečby Rozlytrekom, bola 59,8 % (95 % IS: 50,6; 68,6); ORR u 97 z týchto pacientov, ktorí mali ďalšie zmeny v genóme navyše k fúzii génov rodiny *NTRK*, bola 55,7 % (95 % IS: 45,2; 65,8) a ORR u 25 pacientov bez ďalších zmien v genóme bola 76,0 % (95 % IS: 54,9; 90,6).

*Intrakraniálna odpoveď na liečbu*
Posúdenie pomocou BICR viedlo k vytvoreniu podskupiny 36 dospelých pacientov, ktorí mali metastázy v CNS pri zaradení do štúdie, vrátane 20 pacientov s merateľnými léziami v CNS. Intrakraniálna (*intracranial*, IC) odpoveď na liečbu posúdená pomocou BICR podľa RECIST, verzia 1.1 bola hlásená u 14 z týchto 20 pacientov (7 CR a 7 PR), pričom ORR bola 70,0 % (95 % IS: 45,7; 88,1) a medián DOR bol 19,7 mesiaca (95 % IS: 7,4; 26,6). Piati z týchto 20 pacientov podstúpili ožarovanie intrakraniálnych lézií v priebehu 2 mesiacov pred začiatkom liečby Rozlytrekom.

*Primárny nádor CNS*
V troch klinických skúšaniach bolo celkovo 16 dospelých pacientov s primárnymi nádormi CNS, ktorí boli liečení Rozlytrekom a boli sledovaní minimálne 12 mesiacov. Dvaja zo 16 dospelých pacientov dosiahol objektívnu odpoveď na liečbu posúdenú pomocou BICR podľa RANO.

*Účinnosť u pediatrických pacientov*
Účinnosť Rozlytreku bola hodnotená u 44 pediatrických pacientov so solídnymi nádormi, ktoré majú fúziu génov rodiny *NTRK*, zaradených do STARTRK-NG alebo TAPISTRY.

Pre zahrnutie pacientov do analýzy sa vyžadovalo, aby mali potvrdené solídne nádory s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK*, aby boli sledovaní aspoň 6 mesiacov, aby nedostali žiadnu predchádzajúcu liečbu inhibítorom TRK, aby užili aspoň jednu dávku entrektinibu a aby mali merateľné alebo hodnotiteľné ochorenie pri zaradení do štúdie. Pacienti dostávali Rozlytrek v dávkach od 20 mg do 600 mg jedenkrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola potvrdená ORR posúdená pomocou BICR podľa RECIST, verzia 1.1, pre extrakraniálne nádory a podľa RANO pre primárne nádory CNS. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali trvanie potvrdenej odpovede na liečbu posúdené pomocou BICR a čas do prvej potvrdenej objektívnej odpovede na liečbu (CR alebo PR).

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli: 45,4 % pacientov bolo mužského pohlavia, medián veku bol 4 roky (rozmedzie: 2 mesiace až 15 rokov), 52,3 % populácie bolo belošského (kaukazského) pôvodu, 34,1 % bolo ázijského pôvodu a 9,1 % bolo hispánskeho alebo latinoamerického pôvodu, pričom medián BSA bol 0,73 $m^2$ (rozmedzie: 0,2 – 1,9 $m^2$).
Pri zaradení do štúdie malo 23,8 % pacientov metastatické ochorenie, 76,2 % pacientov malo lokálne pokročilé ochorenie a 43,2 % pacientov nepodstúpilo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu nádorového ochorenia. Väčšina pacientov podstúpila liečbu nádorového ochorenia zahŕňajúcu chirurgický zákrok (n = 24), rádioterapiu (n = 8) a/alebo systémovú liečbu (n = 25). Miesta metastáz zahŕňali iné (4 pacienti), mozog (3 pacienti) a pľúca (3 pacienti). 45,5 % pacientov malo primárne nádory CNS. Celkový medián trvania sledovania bol 24,2 mesiacov.

Výsledky účinnosti u pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* sú zhrnuté v tabuľke 8.

**Tabuľka 8: Celková účinnosť podľa BICR u pediatrických pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK***

| Cieľové ukazovatele účinnosti | Rozlytrek<br>n = 44 |
|---|---|
| ***Primárne cieľové ukazovatele**** | |
| Miera objektívnej odpovede na liečbu<br>Počet odpovedí na liečbu<br>ORR% (95 % IS***)<br>Úplná odpoveď na liečbu, n (%)<br>Čiastočná odpoveď na liečbu, n (%) | <br>32/44<br>72,7 % (57,21; 85,04)<br>20 (45,5 %)<br>12 (27,3 %) |
| ***Sekundárne cieľové ukazovatele**** | |
| DOR*<br>Počet (%) pacientov s udalosťami<br>Medián, mesiace (95 % IS)<br>6 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)<br>9 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)<br>12 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS) | <br>6/32 (18,8 %)<br>NE (25,4; NE)<br>97 % (90; 100)<br>97 % (90; 100)<br>84 % (70; 99) |

NE = nie je možné odhadnúť.
*Medián a výskyt pacientov bez udalostí sú založené na odhadoch podľa Kaplana-Meiera.
** Zahŕňa pacientov s merateľným alebo hodnotiteľným ochorením. Analýza BICR podľa RECIST, verzia 1.1, pre solídne nádory (24 pacientov) a podľa kritérií RANO pre primárne nádory CNS (20 pacientov).
***Intervaly spoľahlivosti (IS) sú vypočítané pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.

Miera objektívnej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu podľa typu nádoru u pediatrických pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* je uvedená nižšie v tabuľke 9.

**Tabuľka 9: Účinnosť podľa typu nádoru u pediatrických pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK***

| Typ nádoru | Pacienti (n = 44) | ORR | | DOR |
|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | 95 % IS | Rozmedzie (mesiace) |
| Primárny nádor CNS | 20 | 10 (50,0) | (27,2; 72,8) | 5,5; 42,3* |
| Infantilný fibrosarkóm | 11 | 10 (90,9) | (58,7; 99,8) | 5,7*; 24,0* |
| Zhubný nádor vretenovobunkového typu | 8 | 8 (100,0) | (63,1; 100) | 5,4*; 23,0* |
| Sarkóm (iné) | 2 | PR; Non-CR/Non-PD | NA | 3,7* |
| Melanóm | 1 | CR | NA | 42,4* |
| Karcinóm obličky | 1 | PR | NA | 9,2* |
| Karcinóm štítnej žľazy | 1 | CR | NA | 11,1* |

* Cenzurované
ORR: miera objektívnej odpovede na liečbu (*Objective Response Rate*); DOR: trvanie odpovede na liečbu (*Duration of Response*); NA: neaplikovateľné z dôvodu malého počtu odpovedí na liečbu alebo chýbajúcej odpovede na liečbu; CR: úplná odpoveď na liečbu (*complete response*); PR: čiastočná odpoveď na liečbu (*partial response*); PD: progresia ochorenia (*progressive disease*)

Z dôvodu zriedkavosti karcinómov s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* boli skúmaní pacienti s rôznymi typmi nádorov a počet pacientov s niektorými typmi nádorov bol obmedzený, čo zapríčiňuje neistotu pri odhade ORR pri jednotlivých typoch nádorov. ORR v celej populácii nemusí odzrkadľovať očakávanú odpoveď na liečbu pri špecifickom type nádoru.

*ROS1-pozitívny NSCLC*

Účinnosť Rozlytreku bola hodnotená v združenej podskupine pacientov s *ROS1*-pozitívnym metastatickým NSCLC, ktorí užívali Rozlytrek 600 mg perorálne jedenkrát denne a boli zaradení do jednej z troch multicentrických otvorených klinických skúšaní s jednou liečebnou skupinou (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2). Pre zahrnutie pacientov do združenej podskupiny sa vyžadovalo, aby mali histologicky potvrdený, recidivujúci alebo metastatický, *ROS1*-pozitívny NSCLC, výkonnostný stav podľa ECOG ≤ 2, merateľné ochorenie podľa RECIST, verzia 1.1, aby boli sledovaní ≥ 6 mesiacov a aby nedostali žiadnu predchádzajúcu liečbu inhibítorom ROS1. U všetkých pacientov sa posúdila prítomnosť lézií v CNS pri zaradení do štúdie.

Primárnymi cieľovými ukazovateľmi účinnosti boli ORR a DOR posúdené pomocou BICR podľa RECIST, verzia 1.1. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS), celkové prežívanie (*overall survival*, OS) a u pacientov, ktorí mali metastázy v CNS pri zaradení do štúdie - IC-ORR (miera objektívnej intrakraniálnej odpovede na liečbu) a IC-DOR (trvanie intrakraniálnej odpovede na liečbu) (tiež posúdené pomocou BICR s použitím RECIST, verzia 1.1).

Účinnosť bola hodnotená u 161 pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli: 35,4 % pacientov bolo mužského pohlavia, medián veku bol 54 rokov (rozmedzie 20 rokov až 86 rokov), 24,2 % pacientov bolo starších ako 65 rokov a 4,3 % pacientov boli staršie ako 75 rokov, 44,1 % populácie bolo belošského (kaukazského) pôvodu, 45,3 % bolo ázijského pôvodu, 4,3 % bolo černošského pôvodu, 2,6 % bolo hispánskeho alebo latinoamerického pôvodu a 62,7 % pacientov nikdy nefajčilo. Výkonnostný stav podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) pri zaradení do štúdie bol rovný 0 (41 %), 1 (49,1 %) alebo 2 (9,9 %). Väčšina pacientov (98,1 %) mala metastatické ochorenie [najčastejšími miestami metastáz boli lymfatické uzliny (69,6 %), pľúca (50,3 %) a mozog (32,9 %)], 1,9 % pacientov malo lokálne pokročilé ochorenie a 37,3 % pacientov nedostalo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu metastatického ochorenia. Pozitivita *ROS1* bola stanovená pomocou NGS u 83 % pacientov, pomocou FISH u 9 % pacientov a pomocou RT-PCR u 8 % pacientov. Celkový medián trvania sledovania od užitia prvej dávky bol 15,8 mesiaca.

Výsledky účinnosti u pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC sú zhrnuté v tabuľke 10.

**Tabuľka 10: Celková účinnosť podľa BICR u pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC**

| Cieľový ukazovateľ účinnosti | Rozlytrek<br>n = 161 |
|---|---|
| ***Primárne cieľové ukazovatele*** *(posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)* | |
| Miera objektívnej odpovede na liečbu<br>Počet odpovedí na liečbu<br>ORR% (95 % IS***)<br>Úplná odpoveď na liečbu, n (%)<br>Čiastočná odpoveď na liečbu, n (%) | <br>108/161<br>67,1 % (59,25; 74,27)<br>14 (8,7 %)<br>94 (58,4 %) |
| Trvanie odpovede na liečbu*<br>Počet (%) pacientov s udalosťami<br>Rozmedzie (mesiace)<br>6 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)<br>9 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)<br>12 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS) | <br>48/108 (44,4 %)<br>1,8**; 42,3**<br>83 % (76; 90)<br>75 % (67; 84)<br>63 % (53; 73) |
| ***Sekundárne cieľové ukazovatele*** *(posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)* | |
| PFS*<br>Počet (%) pacientov s udalosťami<br>6-mesačné PFS (95 % IS) | <br>82/161 (50,9 %)<br>77 % (70; 84) |
| 9-mesačné PFS (95 % IS) | 66 % (58; 74) |
| 12-mesačné PFS (95 % IS) | 55 % (47; 64) |
| Celkové prežívanie* | |
| Počet (%) pacientov s udalosťami | 38/161 (23,6 %) |
| 6-mesačné OS (95 % IS) | 91 % (87; 96) |
| 9-mesačné OS (95 % IS) | 86 % (81; 92) |
| 12-mesačné OS (95 % IS) | 81 % (74; 87) |
| * Výskyt pacientov bez udalostí je založený na odhadoch podľa Kaplana-Meiera.<br>** Cenzurované<br>*** Intervaly spoľahlivosti (IS) sú vypočítané pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy. | |

U pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC, u ktorých bolo možné hodnotiť účinnosť a ktorí boli sledovaní ≥ 12 mesiacov (n = 94), bola ORR 73,4 % (95 % IS: 63,3; 82), medián DOR bol 16,5 mesiaca (95 % IS: 14,6; 28,6) a medián PFS bol 16,8 mesiaca (95 % IS: 12; 21,4).

*Intrakraniálna odpoveď na liečbu*
Posúdenie pomocou BICR viedlo k vytvoreniu podskupiny 46 pacientov s *ROS1*-pozitívnym NSCLC, ktorí mali metastázy v CNS pri zaradení do štúdie, vrátane 24 pacientov s merateľnými léziami v CNS. Intrakraniálna odpoveď na liečbu posúdená pomocou BICR podľa RECIST, verzia 1.1 bola hlásená u 19 z týchto 24 pacientov (3 CR a 16 PR), pričom ORR bola 79,2 % (95 % IS: 57,8; 92,9). Percento pacientov (95 % IS) s DOR ≥ 6 mesiacov, ≥ 9 mesiacov a ≥ 12 mesiacov bolo v uvedenom poradí 76 % (56; 97), 62 % (38; 86) a 55 % (29; 80) (odhady podľa Kaplana-Meiera). Deväť z týchto 24 pacientov podstúpilo ožarovanie intrakraniálnych lézií v priebehu 2 mesiacov pred začiatkom liečby Rozlytrekom.

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre entrektinibu a jeho hlavného aktívneho metabolitu (M5) boli charakterizované u pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* a s *ROS1*-pozitívnym NSCLC a u zdravých osôb. Farmakokinetika entrektinibu a M5 je lineárna a nie je závislá od dávky ani od času. Po každodennom podávaní Rozlytreku sa rovnovážny stav dosiahne do jedného týždňa pri entrektinibe a do dvoch týždňov pri M5.

Na základe *in vitro* údajov je entrektinib slabým substrátom P-gp. Presná miera prispenia P-gp v podmienkach *in vivo* nie je známa. M5 je substrátom P-gp. Entrektinib nie je substrátom BCRP, ale M5 je substrátom BCRP. Entrektinib a M5 nie sú substrátmi OATP1B1 ani OATP1B3.

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej 600 mg dávky Rozlytreku pacientom s NSCLC s pozitivitou fúzie génov rodiny *NRTK* a pacientom s *ROS1*-pozitívnym NSCLC spolu s jedlom sa entrektinib rýchlo absorboval a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ($t_{max}$) sa dosiahol po približne 4 až 6 hodinách. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa rovnovážny stav po podávaní entrektinibu v dávke 600 mg jedenkrát denne dosiahol do 5 dní.

Nepozoroval sa žiadny klinicky významný vplyv jedla na biologickú dostupnosť entrektinibu.

U zdravých dospelých osôb boli hodnoty AUC a $C_{max}$ Rozlytreku vo forme filmom obaleného granulátu podobné príslušným hodnotám kapsúl. Kapsuly Rozlytreku podané vo forme suspenzie s vodou alebo mliekom perorálne, alebo cez žalúdočnú alebo nazogastrickú sondu, majú za následok podobné hodnoty AUC a $C_{max}$ ako kapsuly prehltnuté vcelku.

Distribúcia

Entrektinib a jeho hlavný aktívny metabolit M5 sa vo vysokej miere viažu na ľudské plazmatické bielkoviny, nezávisle od koncentrácie liečiva. V ľudskej plazme mali entrektinib a M5 podobnú väzbu na bielkoviny a pri klinicky významnej koncentrácii sa viazali vo > 99 %.

Po jednorazovej perorálnej dávke entrektinibu bol geometrický priemer distribučného objemu (Vz/F) 600 l, čo poukazuje na rozsiahlu distribúciu liečiva. Pri entrektinibe sa preukázal pomer rovnovážnych koncentrácií v mozgu a v plazme rovný 0,4 až 2,2 u viacerých druhov zvierat (myši, potkany a psy) pri klinicky významných systémových expozíciách.

Biotransformácia

Entrektinib sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A4 (~76 %). Niekoľko ďalších izoenzýmov CYP a UGT1A4 sa na metabolizme podieľa v nevýznamnej miere, odhaduje sa, že celkovo v < 25 %. Aktívny metabolit M5 (tvorený prostredníctvom CYP3A4) a priamy N-glukuronidový konjugát M11 (tvorený prostredníctvom UGT1A4) boli identifikované ako dva hlavné cirkulujúce metabolity.

Eliminácia

Na základe populačného FK modelu sa odhadlo, že priemerná kumulácia v rovnovážnom stave po podávaní 600 mg dávky jedenkrát denne bola 1,89 (± 0,381) pri entrektinibe a 2,01 (± 0,437) pri M5. Po podaní jednorazovej dávky [$^{14}$C]-značeného entrektinibu sa 83 % izotopom značenej látky vylúčilo stolicou (36 % dávky vo forme nezmeneného entrektinibu a 22 % vo forme M5) a minimálna časť sa vylúčila močom (3 %).

Entrektinib a M5 predstavujú približne 73 % izotopom značnej látky v systémovej cirkulácii pri $C_{max}$ a približne polovicu celkovej izotopom značenej látky pri $AUC_{inf}$.

Na základe populačnej FK analýzy sa odhadlo, že zdanlivý klírens CL/F (klírens/frakcia vstrebaného liečiva) bol 19,6 l/h pri entrektinibe a 52,4 l/h pri M5. Eliminačný polčas entrektinibu bol odhadnutý na 20 hodín a M5 na 40 hodín.

Linearita/nelinearita

Entrektinib má lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí dávok od 100 mg do 600 mg.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

*Pediatrická populácia*

Farmakokinetika entrektinibu bola hodnotená u 78 pediatrických pacientov starších ako jeden mesiac. Pacientom vo veku >1 mesiac do ≤ 6 mesiacov bola podávaná dávka 250 mg/m$^2$; pacientom vo veku > 6 mesiacov bola podávaná dávka 300 mg/m$^2$ na základe piatich kategórií BSA, s maximálnou dávkou 600 mg pre deti s plochou telesného povrchu (BSA) ≥ 1,51 m$^2$.

Údaje získané z populačných farmakokinetických analýz ukazujú, že u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších podávanie Rozlytreku v dávke 300 mg jedenkrát denne pri BSA v rozmedzí 0,81 m$^2$ až 1,10 m$^2$, podávanie Rozlytreku v dávke 400 mg jedenkrát denne pri BSA v rozmedzí 1,11 m$^2$ až 1,50 m$^2$ a podávanie Rozlytreku v dávke 600 mg jedenkrát denne pri BSA v rozmedzí ≥ 1,51 m$^2$ vedie k systémovej expozícii podobnej tej, ktorá sa dosiahla u dospelých liečených Rozlytrekom v dávke 600 mg jedenkrát denne.

Údaje získané z non-kompartmentovej analýzy u pacientov vo veku od 1 mesiaca do < 6 rokov preukázali, že systémová expozícia daná súčtom expozícií entrektinibu a M5 u pediatrických pacientov, ktorí dostávali 250 mg/m$^2$ alebo 300 mg/m$^2$ Rozlytreku jedenkrát denne, bola spravidla nižšia ako priemerná systémová expozícia u dospelých pacientov liečených 600 mg Rozlytreku jedenkrát denne. Odporúčaná dávka v tejto vekovej kategórii je založená na údajoch o účinnosti a bezpečnosti.

*Starší ľudia*

Na základe farmakokinetickej analýzy sa u pacientov starších ako 65 rokov a mladších dospelých nepozorovali žiadne rozdiely v expozícii entrektinibu.

*Porucha funkcie obličiek*

Močom sa v nezmenenej forme vylučuje zanedbateľné množstvo entrektinibu a aktívneho metabolitu M5 (~3 % dávky), čo svedčí o tom, že renálny klírens zohráva nevýznamnú úlohu v eliminácii entrektinibu. Na základe populačných farmakokinetických analýz farmakokinetika entrektinibu nie je významne ovplyvnená pri poruche funkcie obličiek. Vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku entrektinibu nie je známy.

*Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika entrektinibu sa skúmala u osôb s miernou (Child-Pugh A), stredne závažnou (Child-Pugh B) alebo závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 100 mg entrektinibu kombinovaná hodnota $AUC_{last}$ entrektinibu a M5 nepreukázala žiadnu relevantnú zmenu v skupinách s poruchou funkcie pečene v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou. Geometrický priemerný pomer $AUC_{last}$ (90 % IS) bol 1,30 (0,889; 1,89) v skupine s miernou, 1,24 (0,886; 1,73) v skupine so stredne závažnou a 1,39 (0,988; 1,95) v skupine so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou pečene. Pre neviazaný entrektinib a M5 bol geometrický priemerný pomer $AUC_{last\ (fu)}$ (90 % IS) 1,91 (1,21; 3,02) v skupine s miernou, 1,57 (1,06; 2,31) v skupine so stredne závažnou a 2,34 (1,57; 3,48) v skupine so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou pečene. Hoci vplyv poruchy funkcie pečene na FK parametre neviazaných

foriem sa vo všeobecnosti uberal podobným smerom ako celkové FK parametre, vzhľadom na vysokú nešpecifickú väzbu v pufri a vysokú variabilitu je potrebné výsledky interpretovať opatrne.

Okrem toho sa tiež pozorovalo, že variabilita systémovej expozície bola vysoká a pozorované expozície sa prekrývali vo všetkých skupinách štúdie (pozri časť 4.2).

*Vplyv telesnej hmotnosti, rasy a pohlavia*

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike entrektinibu na základe pohlavia, rasy (ázijská, čiernošská a belošská) a telesnej hmotnosti (4 kg až 130 kg).

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity stanovujúce karcinogénny potenciál entrektinibu.

Genotoxicita

Entrektinib nebol mutagénny *in vitro* v bakteriálnom teste reverzných mutácií (Amesov test), ale vykazoval potenciál vyvolať abnormálnu segregáciu chromozómov (aneugenicitu) v kultivovaných ľudských lymfocytoch z periférnej krvi. Entrektinib nebol klastogénny ani aneugénny v *in vivo* mikronukleovom teste na potkanoch a nespôsobil poškodenie DNA v kometovom teste na potkanoch.

Poškodenie fertility

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách zamerané na hodnotenie vplyvu entrektinibu. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní vykonaných na potkanoch a psoch sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky entrektinibu na samčie a samičie reprodukčné orgány pri expozícii približne 2,4-násobne (u potkanov) a 0,6-násobne (u psov) prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe AUC.

Reprodukčná toxicita

V štúdii embryo-fetálneho vývinu vykonanej na potkanoch boli pozorované toxické účinky na samice (znížený prírastok telesnej hmotnosti a znížený príjem potravy) a malformácie plodu (vrátane defektov uzáveru brušnej steny a malformácií stavcov a rebier) pri podávaní entrektinibu v dávke 200 mg/kg/deň, ktorá predstavuje približne 2-násobok expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC. V závislosti od vzťahu dávka-odpoveď bola pozorovaná znížená telesná hmotnosť plodu (pri nízkej, strednej a vysokej dávke) a spomalená osifikácia kostí (pri strednej a vysokej dávke) pri expozíciách zodpovedajúcich < 2-násobku expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní

V štúdiách s opakovaným podávaním vykonaných na dospelých potkanoch a psoch a na juvenilných potkanoch boli v súvislosti s entrektinibom pozorované toxické účinky na centrálny nervový systém (kŕče, abnormálna chôdza, tremor) pri expozícii ≥ 0,2-násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe $C_{max}$, kožu (chrasty/ranky) a znížené hodnoty parametrov červených krviniek pri expozícii ≥ 0,1-násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe AUC. U dospelých potkanov a psov boli pozorované účinky na pečeň (zvýšená hladina ALT a hepatocelulárna nekróza) pri expozícii ≥ 0,6-násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí a stanovenú na základe AUC. U psov bola pozorovaná aj hnačka pri expozícii ≥ 0,1-násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe AUC a predĺženie QT/QTc intervalu pri expozícii ≥ 0,1-násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe $C_{max}$.

Štúdia toxicity na juvenilných potkanoch

V 13-týždňovej štúdii toxicity na juvenilných potkanoch bol zvieratám podávaný liek každý deň od 7. do 97. postnatálneho dňa (čo približne zodpovedá obdobiu od novorodenca do dospelosti u ľudí). Okrem účinkov na CNS, ptózy a účinkov na kožu boli pozorované znížené hodnoty parametrov červených krviniek a účinky na rast a vývin vo fáze podávania lieku a vo fáze zotavovania sa po liečbe, ktoré zahŕňali znížený prírastok telesnej hmotnosti a oneskorené sexuálne dozrievanie (pri ≥ 4 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 0,1-násobku expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC). Pozorované boli deficity zistené neurobehaviorálnymi testmi zahŕňajúcimi tzv. funkčnú pozorovaciu batériu (*functional observational battery*, FOB - séria testov hodnotiacich senzorické, motorické a autonómne funkcie) (menšie roztiahnutie prstov na nohách po dopade, znížená sila úchopu predných a zadných končatín, ktoré sa zrejme prejavujú v neskoršom veku) a testmi učenia a pamäti (pri ≥ 8 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 0,2-násobku expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC) a menšiu dĺžku stehnovej kosti (pri ≥ 16 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 0,3-násobku expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro granulátu

Mikrokryštalická celulóza (E460)
Kyselina vínna (E334)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
Sodná soľ kroskarmelózy (E468)
Stearyl-fumarát sodný
Manitol (E421)
Stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

Oxid titaničitý (E171)
Mastenec
Žltý oxid železa (E172)
Červený oxid železa (E172)
Čierny oxid železa (E172)
Polyetylénglykol 3350
Polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rozlytrek filmom obalený granulát je balený vo vrecúšku z PET/Al/PE laminovanej fólie. Každá škatuľka obsahuje 42 vrecúšok.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1460/003

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. júla 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. júna 2026

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

**PRÍLOHA II**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

| **Popis** | **Termín vykonania** |
|---|---|
| Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalšej charakterizácie účinnosti entrektinibu u pacientov, ktorí už pred začiatkom liečby majú postihnutie CNS, má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať randomizované kontrolované klinické skúšanie s entrektinibom v porovnaní s krizotinibom u pacientov s NSCLC, ktorí doteraz neboli liečení inhibítormi *ROS1*, a predložiť výsledky tohto klinického skúšania. Primárnym cieľovým ukazovateľom bude PFS (prežívanie bez príznakov progresie ochorenia) v podskupine pacientov, | 31. decembra 2027 |

| | |
|---|---|
| ktorí pri zaradení do štúdie (t.j. pred začiatkom skúšanej liečby) majú metastázy v CNS. Správa z klinickej štúdie má byť predložená do: | |

## E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a ods. 4 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

| **Popis** | **Termín vykonania** |
|---|---|
| S cieľom ďalšieho potvrdenia účinnosti entrektinibu nezávislej od histologických podtypov nádorov u dospelých a pediatrických pacientov má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť analýzu združených údajov zahŕňajúcu zväčšenú veľkosť vzorky pacientov s nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* z prebiehajúcich štúdií STARTRK-2, STARTRK-NG a z akéhokoľvek ďalšieho klinického skúšania vykonaného v súlade s odsúhlaseným protokolom. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má predložiť výsledky predbežnej analýzy bezpečnosti a účinnosti zahŕňajúcej dospelých a pediatrických pacientov vrátane dospievajúcich s nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK*, u ktorých je možné hodnotiť účinnosť, ktoré budú k dispozícii na základe plánu integrovanej štatistickej analýzy. | 31. marca 2027 |
| S cieľom ďalšieho preskúmania vplyvu prítomnosti/absencie ďalšej molekulárnej alterácie (zmeny) na účinnosť entrektinibu má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť výsledky profilovania genómov nádorov pomocou vzoriek plazmy a/alebo tkaniva, ktoré budú k dispozícii pred začiatkom skúšanej liečby a po progresii ochorenia, spolu s klinickými výsledkami prezentovanými v súvislosti s jednotlivými histologickými podtypmi nádorov u pacientov zahrnutých v aktualizovanej analýze združených údajov. | 31. marca 2027 |

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

# A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

## 1. NÁZOV LIEKU

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly
entrektinib

## 2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg entrektinibu.

## 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

## 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

## 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

## 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

## 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

## 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/20/1460/001

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. IINFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

rozlytrek 100 mg

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE FĽAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly
entrektinib

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg entrektinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

30 kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE E**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

## 1. NÁZOV LIEKU

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly
entrektinib

## 2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg entrektinibu.

## 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a azofarbivo pomarančová žltá FCF (E110). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

## 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

90 tvrdých kapsúl

## 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

## 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

## 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

## 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1460/002

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. IINFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

rozlytrek 200 mg

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE FĽAŠKY**

## 1. NÁZOV LIEKU

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly
entrektinib

## 2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg entrektinibu.

## 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a azofarbivo pomarančová žltá FCF (E110). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

## 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

90 kapsúl

## 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

## 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

## 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

## 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

## 1. NÁZOV LIEKU

Rozlytrek 50 mg filmom obalený granulát vo vrecúšku
entrektinib

## 2. LIEČIVO

Každé vrecúško s filmom obaleným granulátom obsahuje 50 mg entrektinibu.

## 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

## 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalený granulát vo vrecúšku

42 vrecúšok

## 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

## 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

## 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

## 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1460/003

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. IINFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

rozlytrek 50 mg

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**VRECÚŠKO**

## 1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Rozlytrek 50 mg filmom obalený granulát vo vrecúšku
entrektinib
Na perorálne použitie

## 2. SPÔSOB PODÁVANIA

## 3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

## 6. INÉ

Roche

# B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly**
**Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly**
entrektinib

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Táto písomná informácia bola napísaná za predpokladu, že ju bude čítať osoba, ktorá užíva tento liek. Ak tento liek podávate svojmu dieťaťa, nahraďte, prosím, v celom texte oslovenie „vy“ v príslušnom tvare slovným spojením „vaše dieťa“ v príslušnom tvare.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**


1. Čo je Rozlytrek a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rozlytrek
3. Ako užívať Rozlytrek
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rozlytrek
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie


## 1. Čo je Rozlytrek a na čo sa používa

### Čo je Rozlytrek

Rozlytrek je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo entrektinib.

### Na čo sa Rozlytrek používa

Rozlytrek sa používa na liečbu:
- dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 1 mesiac so solídnymi (pevnými) zhubnými nádormi (karcinómami) v rôznych častiach tela, ktoré sú spôsobené zmenou v génoch nazývaných „*NTRK*“ (z anglického „neurotrophic tyrosine receptor kinase“, t. j. neurotrofické receptorové tyrozínkinázy), alebo
- dospelých s typom zhubného nádoru pľúc nazývaným „nemalobunkový karcinóm pľúc“ (NSCLC, z anglického „non-small cell lung cancer“), ktorý je spôsobený zmenou v géne nazývanom „*ROS1*“.

Tento liek sa používa na liečbu solídnych nádorov (karcinómov), keď:
- sa testom preukázalo, že vaše nádorové bunky majú zmenu v génoch nazývaných „*NTRK*“ (pozri „Ako Rozlytrek pôsobí“ uvedené nižšie) a
- váš nádor sa rozšíril v rámci postihnutého orgánu alebo do iných orgánov vo vašom tele alebo keď by operácia na odstránenie nádoru pravdepodobne spôsobila závažné komplikácie a
- doteraz vám neboli podávané lieky nazývané „inhibítory *NTRK*“
- iné liečby u vás neúčinkovali alebo pre vás nie sú vhodné.

Tento liek sa používa, ak máte zhubný nádor pľúc (NSCLC):
- ktorý je „*ROS1*-pozitívny“ - to znamená, že vaše nádorové bunky majú zmenu v géne nazývanom „*ROS1*“ (pozri „Ako Rozlytrek pôsobí“ uvedené nižšie) a
- ktorý je pokročilý – napríklad sa rozšíril (metastázoval) do iných častí vášho tela a
- doteraz vám neboli podávané lieky nazývané „inhibítory *ROS1*“.

**Ako Rozlytrek pôsobí**

Rozlytrek pôsobí tak, že blokuje účinok chybných enzýmov. Tieto chybné enzýmy sú dôsledkom zmeny v génoch *NTRK* alebo *ROS1,* ktoré tieto enzýmy produkujú. Chybné enzýmy spôsobujú rast nádorových buniek.

Rozlytrek môže spomaliť alebo zastaviť rast zhubného nádoru. Môže tiež pomôcť zmenšiť váš zhubný nádor.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rozlytrek

**Neužívajte Rozlytrek**

- ak ste alergický na entrektinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si tým nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať Rozlytrek.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Rozlytrek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:
- ste nedávno mali výpadok pamäti, pocit zmätenosti, halucinácie alebo zmeny duševného stavu.
- ste mali zlomeniny kostí alebo trpíte stavmi, ktoré môžu zvyšovať riziko vzniku zlomenín kostí, nazývanými „osteoporóza“ alebo „osteopénia“.
- užívate liek na zníženie hladiny kyseliny močovej v krvi.
- trpíte srdcovým zlyhávaním (keď vaše srdce nestíha prečerpávať (pumpovať) krv, aby zásobovalo telo kyslíkom) - prejavy môžu zahŕňať kašeľ, pocit nedostatku vzduchu alebo opuch nôh alebo rúk.
- ste niekedy mali problémy so srdcom alebo poruchu vodivostného systému srdca, ktorá sa nazýva „predĺžený QTc interval“ - ukáže sa to na „elektrokardiograme“ (EKG, čo je záznam elektrickej aktivity srdca) alebo sa to prejaví nízkymi hladinami elektrolytov v krvi.
- máte dedičný problém nazývaný „intolerancia (neznášanlivosť) galaktózy“, „vrodený deficit (nedostatok) laktázy“ alebo „malabsorpcia (nedostatočné vstrebávanie) glukózy a galaktózy“.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať Rozlytrek.

**Iné lieky a Rozlytrek**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Dôvodom je, že Rozlytrek môže ovplyvňovať spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Niektoré iné lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Rozlytrek.

Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy, ak užívate niektorý z nasledovných liekov na:
- plesňové infekcie (antimykotiká) - napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol
- AIDS/infekciu HIV - napr. ritonavir alebo sachinavir
- depresiu - napr. paroxetín, fluvoxaním alebo bylinný liek na depresiu - ľubovník bodkovaný
- zabránenie epileptickým záchvatom alebo kŕčom - napr. fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital
- tuberkulózu - napr. rifampicín alebo rifabutín
- solídne (pevné) nádory a rakovinu krvi - topotekán, lapatinib, mitoxantrón, apalutamid alebo metotrexát
- zápal kĺbov alebo autoimunitné ochorenie kĺbov (reumatoidnú artritídu) - metotrexát
- migrény - ergotamín
- silnú bolesť - fentanyl
- duševné ochorenie (psychózy) alebo Tourettov syndróm - pimozid
- nepravidelný tlkot srdca - chinidín
- zabránenie vzniku krvných zrazenín - warfarín alebo dabigatran etexilát
- žalúdočný reflux (pálenie záhy) - cisaprid alebo omeprazol
- zníženie hladiny cholesterolu v krvi - atorvastatín, pravastatín alebo rosuvastatín
- potlačenie aktivity imunitného systému tela alebo na zabránenie tomu, aby telo odvrhlo transplantovaný orgán - sirolimus, takrolimus alebo cyklosporín
- zníženie hladín cukru v krvi - repaglinid alebo tolbutamid
- vysoký krvný tlak - bosentan, felodipín, nifedipín alebo verapamil
- zápal alebo nauzea (nevoľnosť) – dexametazón

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Rozlytrek.

**Rozlytrek a jedlo a nápoje**

Spolu s týmto liekom nepite grapefruitový džús ani nejedzte grapefruit alebo sevillské pomaranče. Môže to zvýšiť množstvo lieku v krvi na škodlivú hladinu.

**Ženy a antikoncepcia**

Počas užívania tohto lieku musíte zabrániť otehotneniu, pretože to môže poškodiť vaše dieťa. Ak môžete otehotnieť, musíte používať vysoko účinný spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu):
- počas liečby a
- aspoň 5 týždňov po ukončení liečby.

Nie je známe, či Rozlytrek môže znížiť účinok antikoncepcie (antikoncepčných tabliet alebo hormonálnej antikoncepcie vo forme implantátu). Musíte používať ďalší spoľahlivý spôsob antikoncepcie, ako napríklad bariérovú metódu (napr. prezervatív).

Poraďte sa so svojím lekárom o spôsoboch antikoncepcie, ktoré sú vhodné pre vás a vášho partnera.

**Muži a antikoncepcia**

Vaša partnerka musí zabrániť otehotneniu počas obdobia, kedy užívate tento liek, pretože to môže poškodiť jej dieťa. Ak vaša partnerka môže otehotnieť, musíte používať vysoko účinný spôsob antikoncepcie:
- počas liečby a
- aspoň 3 mesiace po ukončení liečby.

Poraďte sa so svojím lekárom o spôsoboch antikoncepcie, ktoré sú vhodné pre vás a vašu partnerku.

**Tehotenstvo**

- Neužívajte Rozlytrek, ak ste tehotná. Dôvodom je, že môže poškodiť vaše dieťa.
- Ak otehotniete počas užívania tohto lieku alebo v priebehu 5 týždňov po užití vašej poslednej dávky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

**Dojčenie**

Počas užívania tohto lieku nedojčite. Dôvodom je, že nie je známe, či Rozlytrek môže prejsť do materského mlieka, a preto môže poškodiť vaše dieťa.

**Vedenie vozidiel, bicyklovanie sa a obsluha strojov**

Rozlytrek môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá, jazdiť na bicykli alebo obsluhovať stroje. Rozlytrek u vás môže spôsobiť:
- rozmazané videnie
- únavu, závrat alebo odpadnutie
- zmeny duševného stavu, zmätenosť alebo videnie vecí, ktoré nie sú skutočné (halucinácie).

Ak sa vám to stane, nesmiete viesť vozidlá, jazdiť na bicykli ani obsluhovať ťažké stroje, pokým sa nebudete cítiť lepšie. Poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, či je vhodné, aby ste viedli vozidlá, jazdili na bicykli alebo obsluhovali stroje.

**Rozlytrek obsahuje:**
- **laktózu** - typ cukru. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.
- **pomarančovú žltú FCF (E110) iba v 200 mg tvrdých kapsulách.** Je to farbivo, ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

## 3. Ako užívať Rozlytrek

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

**Aké množstvo lieku sa užíva**

U dospelých:

- Odporúčaná dávka je tri 200 mg kapsuly jedenkrát denne (celkové množstvo 600 mg).
- Ak sa necítite dobre, váš lekár môže znížiť vašu dávku, prerušiť vašu liečbu na krátky čas alebo ukončiť vašu liečbu natrvalo.

U dospievajúcich a detí starších ako 1 mesiac:

- Lekár vášho dieťaťa určí správnu dávku, ktorú má užívať – na základe telesnej výšky a hmotnosti dieťaťa.
- Lekár vášho dieťaťa bude sledovať účinok dávky a v prípade potreby ju zmení.

Rozlytrek je dostupný aj vo forme filmom obaleného granulátu vo vrecúšku pre pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť kapsuly, ale ktorí sú schopní prehltať jedlo jemnej konzistencie.

**Ako sa liek užíva**

Rozlytrek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Váš lekár vám môže povedať, aby ste kapsuly Rozlytreku užívali jedným z dvoch spôsobov:
- Prehltnite každú kapsulu vcelku (užite ju ústami). Kapsuly nedrvte ani nehryzte.
- Užite perorálnu suspenziu pripravenú z kapsúl ústami (pomocou perorálnej striekačky) alebo cez výživovú sondu v prípade potreby.

**Prečítajte si „Návod na použitie“ na konci tejto písomnej informácie.**

Pozorne si prečítajte a dodržiavajte **„Návod na použitie“** na konci tejto písomnej informácie, v ktorom je uvedené, ako užívať alebo podávať Rozlytrek. Nájdete v ňom podrobné informácie o tom, ako pripraviť, odmerať a užiť alebo podať Rozlytrek pripravený vo forme perorálnej suspenzie
- ústami alebo
- cez výživovú sondu (napríklad žalúdočnú alebo nazogastrickú sondu).

**Ak budete po užití Rozlytreku vracať**

Celé kapsuly

Ak budete vracať ihneď po užití dávky Rozlytreku, užite ďalšiu dávku.

Kapsuly podávané vo forme perorálnej suspenzie

Ak po podaní predpísanej dávky pacientovi dôjde k jej čiastočnému alebo úplnému vyvráteniu alebo vypľutiu, poraďte sa o ďalšom postupe s pacientovým lekárom alebo lekárnikom.

**Ak užijete viac Rozlytreku, ako máte**

Ak užijete viac Rozlytreku, ako máte, okamžite to povedzte lekárovi alebo choďte do nemocnice. Vezmite si so sebou balenie tohto lieku a túto písomnú informáciu.

**Ak zabudnete užiť Rozlytrek**

- Ak do užitia vašej ďalšej dávky zostáva viac ako 12 hodín, zabudnutú dávku užite hneď, ako si na to spomeniete.
- Ak do užitia vašej ďalšej dávky zostáva menej ako 12 hodín, zabudnutú dávku neužite. Užite vašu ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak prestanete užívať Rozlytrek**

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa o tom najprv poradili so svojím lekárom. Je dôležité užívať tento liek každý deň tak dlho, ako vám ho váš lekár predpisuje.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Počas užívania tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky.

### Závažné vedľajšie účinky

Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov. Váš lekár môže znížiť vašu dávku, prerušiť vašu liečbu na krátky čas alebo ukončiť vašu liečbu natrvalo, ak:

- máte kašeľ, pocit nedostatku vzduchu alebo opuch nôh alebo rúk (zadržiavanie tekutín) - môžu to byť prejavy problémov so srdcom (kongestívne srdcové zlyhávanie)
- pociťujete zmätenosť, máte zmeny nálady, problémy s pamäťou alebo vidíte veci, ktoré nie sú skutočné (máte halucinácie)
- pociťujete závrat alebo točenie hlavy alebo pociťujete, že vám srdce bije nepravidelne alebo rýchlo - môže to byť prejav nezvyčajného tlkotu srdca
- spozorujete akúkoľvek bolesť kĺbov, bolesť kostí, deformity alebo zmeny v pohyblivosti, pretože to môže byť prejav zlomenín
- máte problémy s obličkami alebo artritídu - môžete mať vysokú hladinu kyseliny močovej v krvi

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

### Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

**Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- únava
- zmeny vnímania chuti
- pocit nestability alebo závratu
- rozmazané videnie
- opuch
- hnačka alebo zápcha
- vracanie alebo pocit na vracanie
- ťažkosti s prehĺtaním
- nezvyčajné vnímanie dotyku prejavujúce pocitmi svrbenia, mravčenia alebo pálenia
- vyrážka
- pocit nedostatku vzduchu
- kašeľ alebo horúčka
- bolesť hlavy
- prírastok telesnej hmotnosti
- vracanie
- bolesť svalov alebo svalová slabosť
- bolesť zahŕňajúca bolesť chrbta, bolesť šije, muskuloskeletálnu bolesť (bolesť svalov, kostí a kĺbov), bolesť končatín
- bolesť brucha
- bolesť kĺbov
- nezvyčajný nepríjemný pocit v rukách alebo v nohách
- strata svalovej koordinácie, nestabilita pri chôdzi
- porucha normálneho spánkového rytmu

- infekcia pľúc
- infekcia močových ciest
- neschopnosť úplne vyprázdniť močový mechúr
- strata chuti do jedla
- nízky krvný tlak
- znížený počet typu bielych krviniek nazývaných neutrofily
- nedostatočný počet červených krviniek (anémia)
- zvýšené hladiny niektorých pečeňových enzýmov v krvi (AST/ALT)
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi (čo je látka normálne vylučovaná obličkami do moču)

**Časté:** môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:
- poruchy nálady
- dehydratácia
- tekutina okolo pľúc
- mdloba
- zvýšená citlivosť pokožky na slnečné svetlo

**Menej časté:** môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:
- zmeny v niektorých chemických látkach v krvi spôsobené rýchlym rozpadom nádorových buniek - to môže spôsobiť poškodenie orgánov vrátane obličiek, srdca a pečene
- zápal srdcového svalu

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Rozlytrek

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na fľaši po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Kapsuly uchovávajte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
- Perorálnu suspenziu pripravenú z kapsúl uchovávajte pri teplote do 30 °C a použite do 2 hodín od prípravy.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**Čo Rozlytrek obsahuje**

Liečivo je entrektinib.
Rozlytrek 100 mg: každá kapsula obsahuje 100 mg entrektinibu
Rozlytrek 200 mg: každá kapsula obsahuje 200 mg entrektinibu

Ďalšie zložky sú:
- *Obsah kapsuly:* kyselina vínna (E334), laktóza (pozri časť 2 „Rozlytrek obsahuje laktózu“), hypromelóza (E464), krospovidón (E1202), mikrokryštalická celulóza (E460), koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551), stearát horečnatý (E470b).
- *Obal kapsuly:* hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železa (E172; pre Rozlytrek 100 mg kapsulu), oranžová žlť FCF (E110, pre Rozlytrek 200 mg kapsulu). Pozri časť 2 „Rozlytrek obsahuje oranžovú žlť FCF (E110)“.
- *Atrament na potlač:* šelak, propylénglykol, hliníkový lak indigokarmínu (E132).

**Ako vyzerá Rozlytrek a obsah balenia**

Rozlytrek 100 mg tvrdé kapsuly sú nepriehľadné žlté, s označením ENT 100 vytlačeným modrým atramentom na tele kapsuly.

Rozlytrek 200 mg tvrdé kapsuly sú nepriehľadné oranžové, s označením ENT 200 vytlačeným modrým atramentom na tele kapsuly.

Kapsuly sa dodávajú vo fľašiach obsahujúcich buď:
- 30 tvrdých kapsúl Rozlytreku 100 mg, alebo
- 90 tvrdých kapsúl Rozlytreku 200 mg.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

**България**
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

**Latvija**
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

**Ελλάδα, 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
Sími: +354 540 8000

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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

## 7. Návod na použitie

**Rozlytrek**
(entrektinib)
Kapsuly na perorálne použitie

(podávané ako celé kapsuly alebo vo forme perorálnej suspenzie)

Tento návod na použitie obsahuje informácie o tom, ako pripraviť, užiť a podať kapsuly Rozlytreku.

Kapsuly Rozlytreku sa môžu prehltnúť vcelku alebo pripraviť vo forme suspenzie a užiť alebo podať ústami alebo cez žalúdočnú sondu alebo nazogastrickú sondu.

### Predtým ako začnete

- **Prečítajte si tento návod na použitie** pred užitím alebo podaním kapsúl Rozlytreku.
- Pred začiatkom liečby požiadajte svojho lekára, aby vám ukázal, ako používať Rozlytrek.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia Rozlytreku, opýtajte sa svojho lekára.

### Dôležité informácie, ktoré potrebujete vedieť pred prípravou a užitím alebo podaním Rozlytreku

- Váš lekár vám musí ukázať, ako správne pripraviť a užiť alebo podať dávku kapsúl Rozlytreku. Vždy užívajte alebo podávajte kapsuly Rozlytreku presne tak, ako vám povie váš lekár.
- **Neužívajte ani nepodávajte** Rozlytrek inej osobe, pokým vám nebolo ukázané, ako správne pripraviť a užiť alebo podať Rozlytrek.
- Umyte si ruky pred použitím Rozlytreku a po jeho použití. Počas prípravy perorálnej suspenzie sa **nedotýkajte** svojich očí, nosa ani úst.
- Pred použitím skontrolujte dátum exspirácie a či liek nejaví známky poškodenia. **Nepoužite ho**, ak uplynul dátum exspirácie alebo ak liek javí známky poškodenia.
- V prípade celých kapsúl platí, že ak budete vracať ihneď po užití dávky Rozlytreku, užite ďalšiu dávku.
- V prípade kapsúl podávaných vo forme perorálnej suspenzie platí, že ak po podaní predpísanej dávky pacientovi dôjde k jej čiastočnému alebo úplnému vyvráteniu alebo vypľutiu, poraďte sa o ďalšom postupe s pacientovým lekárom alebo lekárnikom.
- Perorálna suspenzia sa má podať do 2 hodín od prípravy.

### Podanie Rozlytreku vo forme celej kapsuly ústami

Váš lekár určí správnu dennú dávku Rozlytreku pre vás alebo vaše dieťa.

- Prehltnite celé kapsuly, s jedlom alebo bez jedla, a zapite ich trochou vody podľa pokynov vášho lekára.
- Kapsuly nedrvte ani nehryzte.

### Podanie Rozlytreku vo forme tekutej suspenzie – perorálne (ústami) alebo cez žalúdočnú/nazogastrickú sondu

Ak vy alebo vaše dieťa nedokážete prehltnúť kapsuly vcelku, kapsuly Rozlytreku sa môžu pripraviť vo forme suspenzie (vo vode alebo mlieku) a užiť alebo podať ústami alebo cez výživovú sondu.

Váš lekár vám povie počet kapsúl, ktoré sa majú použiť, presné množstvo tekutiny (vody alebo mlieka), ktoré sa má zmiešať s obsahom kapsuly (kapsúl), aby sa pripravila suspenzia, **a** presné množstvo suspenzie (ml), ktoré sa má odobrať, aby sa získala predpísaná dávka Rozlytreku, ktorá sa má užiť alebo podať.

V **tabuľke 1** je uvedená predpísaná dávka, potrebný počet a sila (t.j. množstvo liečiva v kapsule) kapsúl, množstvo vody alebo mlieka, ktoré sa má zmiešať s obsahom kapsuly (kapsúl), aby sa pripravila suspenzia, **a** množstvo suspenzie, ktoré sa má odobrať, aby sa získala predpísaná dávka, ktorá sa má užiť alebo podať.

**Možno budete potrebovať odmerať menšie množstvo suspenzie, ako ste pripravili, aby ste užili alebo podali správnu predpísanú dávku Rozlytreku.**

| **Tabuľka 1. Príprava kapsúl Rozlytreku vo forme suspenzie** | | | |
|---|---|---|---|
| **Predpísaná dávka Rozlytreku, ktorá sa má podať** | **Potrebný počet 100 mg alebo 200 mg kapsúl** | **Množstvo vody alebo mlieka, ktoré sa má zmiešať s obsahom kapsuly (kapsúl) na prípravu suspenzie** | **Množstvo suspenzie, ktoré sa má odobrať, aby sa získala predpísaná dávka** |
| 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 | Tri 100 mg | 15 ml | 15 ml |
| 400 mg | Dve 200 mg | 20 ml | 20 ml |
| 600 mg | Tri 200 mg | 30 ml | 30 ml |

Na prípravu suspenzie budete potrebovať:

- Počet kapsúl určený vaším lekárom
- Čistý prázdny pohár (nie je obsiahnutý v balení)
- Pohár vody alebo mlieka izbovej teploty (nižšej ako 30 °C)
- Perorálnu striekačku (poskytnutú vaším lekárnikom) so stupnicou s dielikmi po 0,5 ml

- Papierovú utierku

**Príprava suspenzie Rozlytreku**

**1. krok** Umyte si ruky.

**2. krok** Odrátajte si počet kapsúl určený vaším lekárom na prípravu suspenzie.

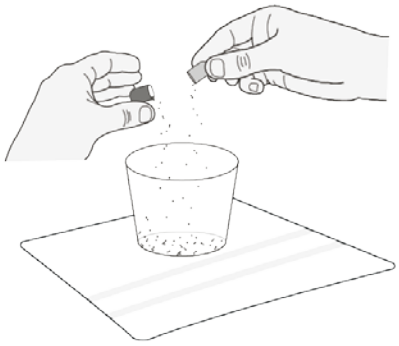
**3. krok** Položte čistý prázdny pohár na papierovú utierku.

**4. krok** Poklepkajte po kapsule, aby sa obsah vo vnútri stal voľne sypkým.

**5. krok** Držte kapsulu nad čistým prázdnym pohárom, aby ste zabránili vysypaniu jej obsahu mimo pohár.

**6. krok** Otvorte kapsulu tak, že ju jemne stlačíte a jemným pootočením oddelíte obidve časti.

Vysypte obsah do čistého pohára (**obrázok A**).

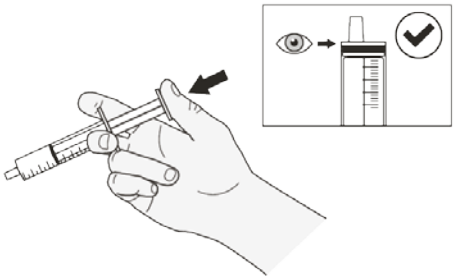


**Obrázok A**

**7. krok** Poklepkajte po obidvoch častiach kapsuly a skontrolujte, či sa do pohára vysypal celý obsah.

- Ak sa obsah kapsuly vysype mimo pohár, obsah pohára vyhoďte a použite ďalšiu kapsulu. Prejdite ku kroku C1, kde sú pokyny pre čistenie, a potom začnite znovu 1. krokom.

**8. krok** Zatlačte piest striekačky na doraz, aby ste odstránili všetok vzduch zo striekačky (**obrázok B**).



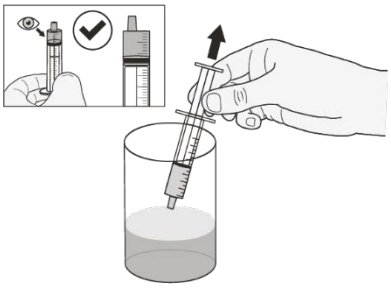
**Obrázok B**

**9. krok** Vezmite pohár vody alebo mlieka izbovej teploty (nižšej ako 30 °C).

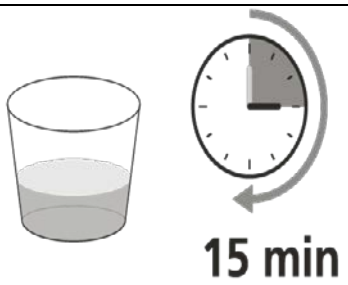
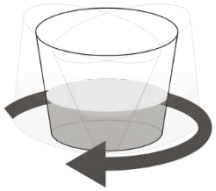
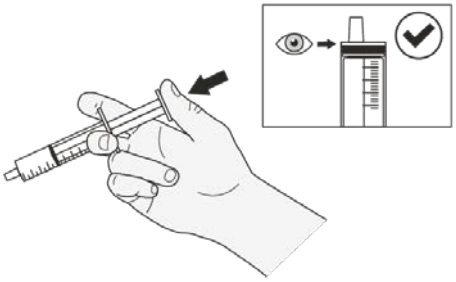
Pomocou striekačky odoberte z pohára presný objem* vody alebo mlieka izbovej teploty (**obrázok C**).

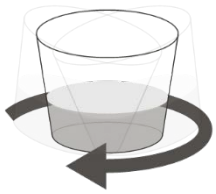
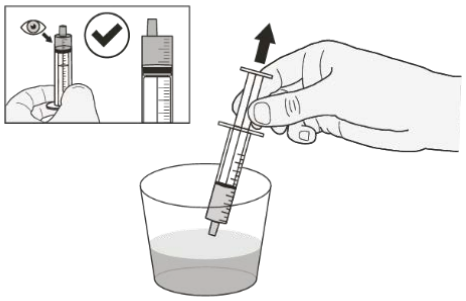
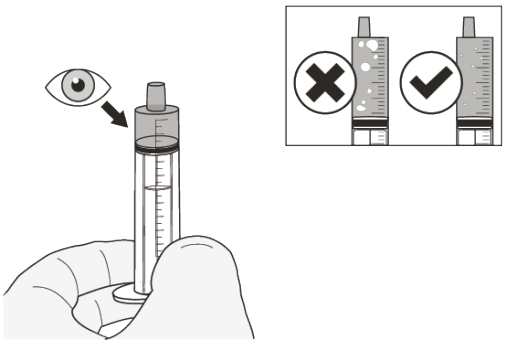
**Váš lekár vám povie, aké množstvo tekutiny máte použiť.*

**Nepoužívajte** žiadny iný typ tekutiny.

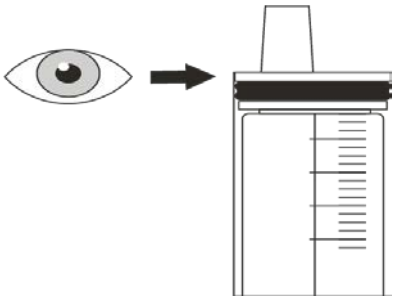


**Obrázok C**

| | |
|---|---|
| **10. krok** Pridajte vodu alebo mlieko zo striekačky do pohára s obsahom kapsuly (kapsúl) (**obrázok D**). | <br>**Obrázok D** |
| **11. krok** Nechajte suspenziu postáť 15 minút (**obrázok E**).<br><br>**Poznámka:** Je dôležité urobiť to, aby ste získali rovnorodú suspenziu, v opačnom prípade nemusíte získať správnu dávku. |  <br>**Obrázok E** |
| **12. krok** Niekoľkokrát jemne pokrúžte pohárom so suspenziou, aby sa liek rovnomerne rozmiešal v tekutine (**obrázok F**).<br><br>**Poznámka**: Suspenzia bude zakalená, ak ste použili vodu. |  <br>**Obrázok F** |
| **13. krok** Zatlačte piest striekačky na doraz, aby ste odstránili všetok vzduch zo striekačky (**obrázok G**). |  <br>**Obrázok G** |

| | |
|---|---|
| **14. krok** Znovu jemne pokrúžte pohárom s liekom predtým, ako do pohára ponoríte striekačku (**obrázok H**). |  <br>**Obrázok H** |
| **15. krok** Ihneď ponorte striekačku do pohára a pomaly vyťahujte piest a odoberte presný objem suspenzie, aby ste získali vašu predpísanú dávku Rozlytreku (**obrázok I**).<br>• Váš lekár vám povie, aké množstvo suspenzie máte odobrať, aby ste získali predpísanú dávku.<br>• **Nečakajte** s odoberaním suspenzie. Ak v pohári postojí príliš dlho, liek sa môže usadiť na dne a nemusíte získať správnu dávku. |  <br>**Obrázok I** |
| **16. krok** Skontrolujte množstvo v striekačke (**obrázok J**).<br><br>Držte striekačku s hrotom smerujúcim nahor a skontrolujte, či:<br>• ste odobrali správny objem suspenzie<br>• nie sú prítomné veľké bubliny<br><br>**Poznámka:** Ak ste neodobrali správny objem alebo ak sú vo vnútri striekačky veľké bubliny:<br>• znovu ponorte striekačku do pohára<br>• vytlačte liek späť do pohára<br>• potom znovu odoberte liek (začnite 15. krokom).<br><br>Rýchlo potraste striekačkou. Podajte Rozlytrek ihneď po jeho natiahnutí do striekačky.<br><br>Ak sa liek neužije **do 2 hodín**, odstráňte ho zo striekačky. Prejdite ku kroku C1, kde sú pokyny pre čistenie, a potom začnite 2. krokom, aby ste pripravili novú dávku. |  <br>**Obrázok J** |

**Podanie ústami**

<table>
<tr>
<td>Krok A1. Posaďte pacienta do vzpriamenej polohy, keď podávate dávku Rozlytreku ústami (obrázok K).<br><br>Vložte perorálnu striekačku do úst tak, že hrot nasmerujete ku ktorémukoľvek lícu.<br><br>Pomaly zatlačte piest na doraz.<br><br>Poznámka: Príliš rýchle podanie Rozlytreku môže spôsobiť dusenie.</td>
<td> <br>Obrázok K</td>
</tr>
<tr>
<td>Krok A2. Skontrolujte, či v perorálnej striekačke nezostal nejaký liek (obrázok L).<br><br>Ak v perorálnej striekačke zostane trochu suspenzie, zopakujte krok A1.</td>
<td>  <br>Obrázok L</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="2">Krok A3. Podajte trochu vody ihneď po podaní predpísanej dávky Rozlytreku.<br><br>V prípade silnej chuti lieku po jeho podaní môže byť dieťa dojčené alebo sa mu môže podať mlieko.</td>
</tr>
</table>

## Podanie cez žalúdočnú alebo nazogastrickú sondu

Suspenziu môžete užiť alebo podať cez nazogastrickú alebo žalúdočnú sondu zavedenú zdravotníckym pracovníkom. Skontrolujte veľkosť a rozmery sondy na enterálnu výživu v návode na jej použitie od výrobcu. Uistite sa, že priemer sondy je najmenej 8 jednotiek French alebo väčší, aby sa predišlo upchatiu sondy, ak sú čiastkové dávky (množstvo suspenzie) 3 ml alebo väčšie.

3 ml alebo väčšie dávky Rozlytreku je potrebné užiť alebo podať tak, že sa dávka rozdelí a podá aspoň v 2 čiastkových dávkach. Po podaní každej čiastkovej dávky prepláchnite sondu rovnakým množstvom vody alebo mlieka ako je množstvo čiastkovej dávky.

U novorodencov a detí s obmedzeným príjmom tekutín môžu byť pri podávaní Rozlytreku potrebné preplachy s čo najmenším objemom 1 ml až 3 ml. Objem čiastkových dávok má byť upravený podľa ich objemu.

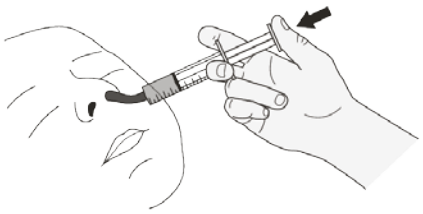
30 ml dávky Rozlytreku je potrebné užiť alebo podať tak, že sa dávka rozdelí aspoň na tri 10 ml čiastkové dávky. Po podaní každej čiastkovej dávky prepláchnite sondu rovnakým množstvom vody alebo mlieka ako je množstvo čiastkovej dávky. Po podaní Rozlytreku sa má sonda prepláchnuť vodou alebo mliekom.

V prípade akýchkoľvek otázok sa poraďte so svojím lekárom.

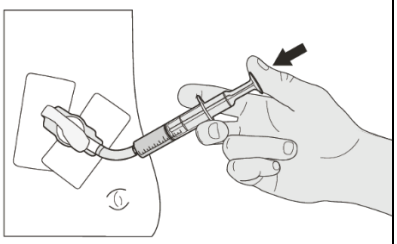
**Krok B1**

Vložte hrot striekačky do nazogastrickej/ žalúdočnej sondy.

Pomaly zatlačte piest na doraz, aby ste podali celú dávku Rozlytreku (**obrázok M1 a M2**).



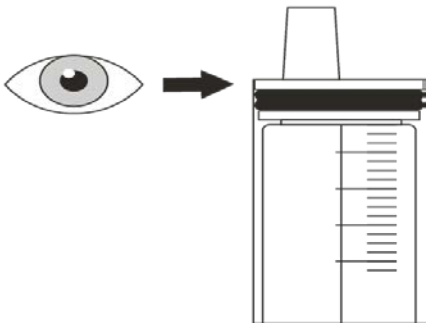
**Obrázok M1**



**Obrázok M2**

**Krok B2**

Skontrolujte, či v striekačke nezostal nejaký liek (**obrázok N**).

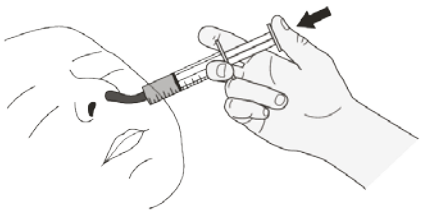


**Obrázok N**

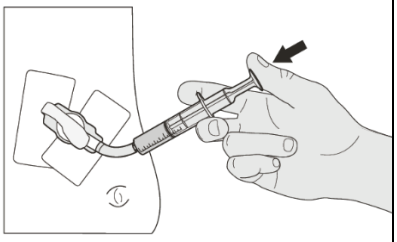
**Krok B3**

Prepláchnite nazogastrickú/ žalúdočnú sondu vodou alebo mliekom* ihneď po podaní predpísanej dávky (**obrázok O1 a O2**).

**Váš lekár vám povie, akým množstvom vody alebo mlieka ju máte prepláchnuť.*



**Obrázok O1**



**Obrázok O2**

| | | |
|---|---|---|
| **Krok C1**<br>• Umyte si ruky a všetky pomôcky použité na prípravu Rozlytreku.<br>• Vyberte piest striekačky z valca striekačky.<br>• Použite iba čistú vodu na opláchnutie častí striekačky a pohára použitých na prípravu suspenzie. Nechajte všetky pomôcky vyschnúť pred ďalším použitím.<br>• Vložte piest striekačky späť do valca striekačky, keď budú suché.<br>• Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku vrátane zvyšnej suspenzie (nepodanej) sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Zvyšná suspenzia (nepodaná) sa nemá likvidovať odpadovou vodou.<br>• Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. | | |

## Uchovávanie Rozlytreku

- Uchovávajte pri teplote do 30 °C v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
- Zlikvidujte Rozlytrek, ak bol vystavený teplotám vyšším ako 30 °C a postupujte podľa pokynov na likvidáciu uvedených v kroku C1 a časti 5 písomnej informácie pre používateľa.
- Po príprave vo forme perorálnej suspenzie uchovávajte pri teplote do 30 °C a použite do 2 hodín od prípravy.
- Rozlytrek vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**Písomná informácia pre používateľa**

**Rozlytrek 50 mg filmom obalený granulát vo vrecúšku**
entrektinib

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Táto písomná informácia bola napísaná za predpokladu, že ju bude čítať osoba, ktorá užíva tento liek. Ak tento liek podávate svojmu dieťaťa, nahraďte, prosím, v celom texte oslovenie „vy“ v príslušnom tvare slovným spojením „vaše dieťa“ v príslušnom tvare.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**


1. Čo je Rozlytrek a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rozlytrek
3. Ako užívať Rozlytrek
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rozlytrek
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie


## 1. Čo je Rozlytrek a na čo sa používa

### Čo je Rozlytrek

Rozlytrek je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo entrektinib.

### Na čo sa Rozlytrek používa

Rozlytrek sa používa na liečbu:
- dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 1 mesiac so solídnymi (pevnými) zhubnými nádormi (karcinómami) v rôznych častiach tela, ktoré sú spôsobené zmenou v génoch nazývaných „*NTRK*“ (z anglického „neurotrophic tyrosine receptor kinase“, t. j. neurotrofické receptorové tyrozínkinázy), alebo
- dospelých s typom zhubného nádoru pľúc nazývaným „nemalobunkový karcinóm pľúc“ (NSCLC, z anglického „non-small cell lung cancer“), ktorý je spôsobený zmenou v géne nazývanom „*ROS1*“.

Tento liek sa používa na liečbu solídnych nádorov (karcinómov), keď:
- sa testom preukázalo, že vaše nádorové bunky majú zmenu v génoch nazývaných „*NTRK*“ (pozri „Ako Rozlytrek pôsobí“ uvedené nižšie) a
- váš nádor sa rozšíril v rámci postihnutého orgánu alebo do iných orgánov vo vašom tele alebo keď by operácia na odstránenie nádoru pravdepodobne spôsobila závažné komplikácie a
- doteraz vám neboli podávané lieky nazývané „inhibítory *NTRK*“
- iné liečby u vás neúčinkovali alebo pre vás nie sú vhodné.

Tento liek sa používa, ak máte zhubný nádor pľúc (NSCLC):
- ktorý je „*ROS1*-pozitívny“ - to znamená, že vaše nádorové bunky majú zmenu v géne nazývanom „*ROS1*“ (pozri „Ako Rozlytrek pôsobí“ uvedené nižšie) a
- ktorý je pokročilý – napríklad sa rozšíril (metastázoval) do iných častí vášho tela a
- doteraz vám neboli podávané lieky nazývané „inhibítory *ROS1*“.

**Ako Rozlytrek pôsobí**

Rozlytrek pôsobí tak, že blokuje účinok chybných enzýmov. Tieto chybné enzýmy sú dôsledkom zmeny v génoch *NTRK* alebo *ROS1,* ktoré tieto enzýmy produkujú. Chybné enzýmy spôsobujú rast nádorových buniek.

Rozlytrek môže spomaliť alebo zastaviť rast zhubného nádoru. Môže tiež pomôcť zmenšiť váš zhubný nádor.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rozlytrek

**Neužívajte Rozlytrek**

- ak ste alergický na entrektinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si tým nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať Rozlytrek.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Rozlytrek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:
- ste nedávno mali výpadok pamäti, pocit zmätenosti, halucinácie alebo zmeny duševného stavu.
- ste mali zlomeniny kostí alebo trpíte stavmi, ktoré môžu zvyšovať riziko vzniku zlomenín kostí, nazývanými „osteoporóza“ alebo „osteopénia“.
- užívate liek na zníženie hladiny kyseliny močovej v krvi.
- trpíte srdcovým zlyhávaním (keď vaše srdce nestíha prečerpávať (pumpovať) krv, aby zásobovalo telo kyslíkom) - prejavy môžu zahŕňať kašeľ, pocit nedostatku vzduchu alebo opuch nôh alebo rúk.
- ste niekedy mali problémy so srdcom alebo poruchu vodivostného systému srdca, ktorá sa nazýva „predĺžený QTc interval“ - ukáže sa to na „elektrokardiograme“ (EKG, čo je záznam elektrickej aktivity srdca) alebo sa to prejaví nízkymi hladinami elektrolytov v krvi.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať Rozlytrek.

**Iné lieky a Rozlytrek**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Dôvodom je, že Rozlytrek môže ovplyvňovať spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Niektoré iné lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Rozlytrek.

Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy, ak užívate niektorý z nasledovných liekov na:
- plesňové infekcie (antimykotiká) - napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol
- AIDS/infekciu HIV - napr. ritonavir alebo sachinavir
- depresiu - napr. paroxetín, fluvoxaním alebo bylinný liek na depresiu - ľubovník bodkovaný
- zabránenie epileptickým záchvatom alebo kŕčom - napr. fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital
- tuberkulózu - napr. rifampicín alebo rifabutín
- solídne (pevné) nádory a rakovinu krvi - topotekán, lapatinib, mitoxantrón, apalutamid alebo metotrexát
- zápal kĺbov alebo autoimunitné ochorenie kĺbov (reumatoidnú artritídu) - metotrexát
- migrény - ergotamín
- silnú bolesť - fentanyl
- duševné ochorenie (psychózy) alebo Tourettov syndróm - pimozid
- nepravidelný tlkot srdca - chinidín
- zabránenie vzniku krvných zrazenín - warfarín alebo dabigatran etexilát
- žalúdočný reflux (pálenie záhy) - cisaprid alebo omeprazol
- zníženie hladiny cholesterolu v krvi - atorvastatín, pravastatín alebo rosuvastatín
- potlačenie aktivity imunitného systému tela alebo na zabránenie tomu, aby telo odvrhlo transplantovaný orgán - sirolimus, takrolimus alebo cyklosporín
- zníženie hladín cukru v krvi - repaglinid alebo tolbutamid
- vysoký krvný tlak - bosentan, felodipín, nifedipín alebo verapamil
- zápal alebo nauzea (nevoľnosť) – dexametazón

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Rozlytrek.

**Rozlytrek a jedlo a nápoje**

Spolu s týmto liekom nepite grapefruitový džús ani nejedzte grapefruit alebo sevillské pomaranče. Môže to zvýšiť množstvo lieku v krvi na škodlivú hladinu.

**Ženy a antikoncepcia**

Počas užívania tohto lieku musíte zabrániť otehotneniu, pretože to môže poškodiť vaše dieťa. Ak môžete otehotnieť, musíte používať vysoko účinný spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu):
- počas liečby a
- aspoň 5 týždňov po ukončení liečby.

Nie je známe, či Rozlytrek môže znížiť účinok antikoncepcie (antikoncepčných tabliet alebo hormonálnej antikoncepcie vo forme implantátu). Musíte používať ďalší spoľahlivý spôsob antikoncepcie, ako napríklad bariérovú metódu (napr. prezervatív).

Poraďte sa so svojím lekárom o spôsoboch antikoncepcie, ktoré sú vhodné pre vás a vášho partnera.

**Muži a antikoncepcia**

Vaša partnerka musí zabrániť otehotneniu počas obdobia, kedy užívate tento liek, pretože to môže poškodiť jej dieťa. Ak vaša partnerka môže otehotnieť, musíte používať vysoko účinný spôsob antikoncepcie:
- počas liečby a
- aspoň 3 mesiace po ukončení liečby.

Poraďte sa so svojím lekárom o spôsoboch antikoncepcie, ktoré sú vhodné pre vás a vašu partnerku.

**Tehotenstvo**

- Neužívajte Rozlytrek, ak ste tehotná. Dôvodom je, že môže poškodiť vaše dieťa.
- Ak otehotniete počas užívania tohto lieku alebo v priebehu 5 týždňov po užití vašej poslednej dávky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

**Dojčenie**

Počas užívania tohto lieku nedojčite. Dôvodom je, že nie je známe, či Rozlytrek môže prejsť do materského mlieka, a preto môže poškodiť vaše dieťa.

**Vedenie vozidiel, bicyklovanie sa a obsluha strojov**

Rozlytrek môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá, jazdiť na bicykli alebo obsluhovať stroje. Rozlytrek u vás môže spôsobiť:
- rozmazané videnie
- únavu, závrat alebo odpadnutie
- zmeny duševného stavu, zmätenosť alebo videnie vecí, ktoré nie sú skutočné (halucinácie).

Ak sa vám to stane, nesmiete viesť vozidlá, jazdiť na bicykli ani obsluhovať ťažké stroje, pokým sa nebudete cítiť lepšie. Poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, či je vhodné, aby ste viedli vozidlá, jazdili na bicykli alebo obsluhovali stroje.

**Rozlytrek obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 600 mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka, pozri časť 6.

## 3. Ako užívať Rozlytrek

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

**Aké množstvo lieku sa užíva**

U dospelých:

- Odporúčaná dávka je 12 vrecúšok jedenkrát denne (celkové množstvo 600 mg). Každé jednotlivé vrecúško obsahuje 50 mg.
- Ak sa necítite dobre, váš lekár môže znížiť vašu dávku, prerušiť vašu liečbu na krátky čas alebo ukončiť vašu liečbu natrvalo.

U dospievajúcich a detí starších ako 1 mesiac:

- Lekár vášho dieťaťa určí správnu dávku, ktorú má užívať – na základe telesnej výšky a hmotnosti dieťaťa.
- Lekár vášho dieťaťa bude sledovať účinok dávky a v prípade potreby ju zmení.

Rozlytrek je dostupný aj vo forme tvrdých kapsúl pre pacientov, ktorí dokážu prehltnúť kapsuly vcelku. Z kapsúl sa tiež môže pripraviť perorálna suspenzia pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať jedlo jemnej konzistencie alebo u ktorých je potrebné použitie výživovej sondy.

**Ako sa liek užíva**

Filmom obalený granulát Rozlytreku užívajte ústami - vysypaný spolu s jedlom jemnej konzistencie.

- **Nedeľte** obsah vrecúška s filmom obaleným granulátom, aby ste pripravili menšiu dávku.
- Filmom obalený granulát sa má vysypať na jednu alebo viac lyžíc jedla jemnej konzistencie (napríklad jablkové pyré, jogurt alebo puding) a užiť do 20 minút od zmiešania.
- Filmom obalený granulát **nedrvte** ani **nehryzte**, aby ste zabránili horkej chuti.
- Po užití lieku vypite vodu.
- Filmom obalený granulát sa nemá podávať cez výživovú sondu - mohol by upchať sondu.

**Prečítajte si „Návod na použitie“ na konci tejto písomnej informácie.**

Pozorne si prečítajte a dodržiavajte **„Návod na použitie“** na konci tejto písomnej informácie, v ktorom je uvedené, ako užívať alebo podávať Rozlytrek. Nájdete v ňom podrobné informácie o tom, ako pripraviť dávku pomocou filmom obaleného granulátu a jedla jemnej konzistencie.

**Ak budete po užití Rozlytreku vracať**

Ak po podaní predpísanej dávky pacientovi dôjde k jej čiastočnému alebo úplnému vyvráteniu alebo vypľutiu, poraďte sa o ďalšom postupe s pacientovým lekárom alebo lekárnikom.

**Ak užijete viac Rozlytreku, ako máte**

Ak užijete viac Rozlytreku, ako máte, okamžite to povedzte lekárovi alebo choďte do nemocnice. Vezmite si so sebou balenie tohto lieku a túto písomnú informáciu.

**Ak zabudnete užiť Rozlytrek**

- Ak do užitia vašej ďalšej dávky zostáva viac ako 12 hodín, zabudnutú dávku užite hneď, ako si na to spomeniete.
- Ak do užitia vašej ďalšej dávky zostáva menej ako 12 hodín, zabudnutú dávku neužite. Užite vašu ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak prestanete užívať Rozlytrek**

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa o tom najprv poradili so svojím lekárom. Je dôležité užívať tento liek každý deň tak dlho, ako vám ho váš lekár predpisuje.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Počas užívania tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky.

### Závažné vedľajšie účinky

Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov. Váš lekár môže znížiť vašu dávku, prerušiť vašu liečbu na krátky čas alebo ukončiť vašu liečbu natrvalo, ak:

- máte kašeľ, pocit nedostatku vzduchu alebo opuch nôh alebo rúk (zadržiavanie tekutín) - môžu to byť prejavy problémov so srdcom (kongestívne srdcové zlyhávanie)
- pociťujete zmätenosť, máte zmeny nálady, problémy s pamäťou alebo vidíte veci, ktoré nie sú skutočné (máte halucinácie)
- pociťujete závrat alebo točenie hlavy alebo pociťujete, že vám srdce bije nepravidelne alebo rýchlo - môže to byť prejav nezvyčajného tlkotu srdca
- spozorujete akúkoľvek bolesť kĺbov, bolesť kostí, deformity alebo zmeny v pohyblivosti, pretože to môže byť prejav zlomenín
- máte problémy s obličkami alebo artritídu - môžete mať vysokú hladinu kyseliny močovej v krvi

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

### Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

**Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- únava
- zmeny vnímania chuti
- pocit nestability alebo závratu
- rozmazané videnie
- opuch
- hnačka alebo zápcha
- vracanie alebo pocit na vracanie
- ťažkosti s prehĺtaním
- nezvyčajné vnímanie dotyku prejavujúce pocitmi svrbenia, mravčenia alebo pálenia
- vyrážka
- pocit nedostatku vzduchu
- kašeľ alebo horúčka
- bolesť hlavy
- prírastok telesnej hmotnosti
- vracanie
- bolesť svalov alebo svalová slabosť
- bolesť zahŕňajúca bolesť chrbta, bolesť šije, muskuloskeletálnu bolesť (bolesť svalov, kostí a kĺbov), bolesť končatín
- bolesť brucha
- bolesť kĺbov
- nezvyčajný nepríjemný pocit v rukách alebo v nohách
- strata svalovej koordinácie, nestabilita pri chôdzi
- porucha normálneho spánkového rytmu
- infekcia pľúc
- infekcia močových ciest

- neschopnosť úplne vyprázdniť močový mechúr
- strata chuti do jedla
- nízky krvný tlak
- znížený počet typu bielych krviniek nazývaných neutrofily
- nedostatočný počet červených krviniek (anémia)
- zvýšené hladiny niektorých pečeňových enzýmov v krvi (AST/ALT)
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi (čo je látka normálne vylučovaná obličkami do moču)

**Časté:** môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:
- poruchy nálady
- dehydratácia
- tekutina okolo pľúc
- mdloba
- zvýšená citlivosť pokožky na slnečné svetlo

**Menej časté:** môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:
- zmeny v niektorých chemických látkach v krvi spôsobené rýchlym rozpadom nádorových buniek - to môže spôsobiť poškodenie orgánov vrátane obličiek, srdca a pečene
- zápal srdcového svalu

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Rozlytrek

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na vrecúšku po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Filmom obalený granulát uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Po pridaní k jedlu jemnej konzistencie použitie do 20 minút od prípravy.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**Čo Rozlytrek obsahuje**

Liečivo je entrektinib. Každé vrecúško obsahuje 50 mg entrektinibu.

Ďalšie zložky sú:
- *Jadro granulátu:* mikrokryštalická celulóza (E460), kyselina vínna (E334), koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551), sodná soľ kroskarmelózy (E468), stearyl-fumarát sodný, manitol (E421), stearát horečnatý (E470b).
- *Filmový obal:* oxid titaničitý (E171), mastenec, žltý oxid železa (E172), červený oxid železa (E172), čierny oxid železa (E172), polyetylénglykol 3350, polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný).

**Ako vyzerá Rozlytrek a obsah balenia**

Rozlytrek 50 mg filmom obalený granulát je hnedasto oranžový alebo sivasto oranžový granulát, ktorý je obsiahnutý vo vrecúšku. Každá škatuľka obsahuje 42 vrecúšok.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

**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

**Latvija**
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

**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

**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
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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

## 7. Návod na použitie

**Rozlytrek**

(entrektinib)

Filmom obalený granulát na perorálne použitie

Tento návod na použitie obsahuje informácie o tom, ako pripraviť, užiť a podať filmom obalený granulát Rozlytreku.

### Predtým ako začnete

- **Prečítajte si tento návod na použitie** pred užitím alebo podaním filmom obaleného granulátu Rozlytreku.
- Pred začiatkom liečby požiadajte svojho lekára, aby vám ukázal, ako používať Rozlytrek.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia Rozlytreku, opýtajte sa svojho lekára.

### Dôležité informácie, ktoré potrebujete vedieť pred prípravou a užitím alebo podaním Rozlytreku

- Váš lekár vám musí ukázať, ako správne pripraviť a užiť alebo podať dennú dávku filmom obaleného granulátu Rozlytreku. Vždy užívajte alebo podávajte filmom obalený granulát Rozlytreku presne tak, ako vám povie váš lekár.
- **Neužívajte ani nepodávajte** Rozlytrek inej osobe, pokým vám nebolo ukázané, ako správne pripraviť a užiť alebo podať Rozlytrek.
- Umyte si ruky pred použitím Rozlytreku a po jeho použití.
- Pred použitím skontrolujte dátum exspirácie a či liek nejaví známky poškodenia. **Nepoužite** ho, ak uplynul dátum exspirácie alebo ak liek javí známky poškodenia.
- Ak po podaní predpísanej dávky pacientovi dôjde k jej čiastočnému alebo úplnému vyvráteniu alebo vypľutiu, poraďte sa o ďalšom postupe s pacientovým lekárom alebo lekárnikom.
- Podajte do 20 minút od prípravy.

### Dávkovanie filmom obaleného granulátu Rozlytreku

Váš lekár určí správnu dávku Rozlytreku pre vás alebo vaše dieťa.

- Každé vrecúško obsahuje 50 mg Rozlytreku.
- **Nedeľte** obsah vrecúška s filmom obaleným granulátom, aby ste pripravili menšiu dávku.
- Filmom obalený granulát Rozlytreku užívajte ústami - vysypaný spolu s jedlom jemnej konzistencie. Filmom obalený granulát sa má vysypať na jednu alebo viac lyžíc jedla jemnej konzistencie (napríklad jablkové pyré, jogurt alebo puding) a užiť do 20 minút od prípravy.
- Filmom obalený granulát **nedrvte** ani **nehryzte**, aby ste zabránili horkej chuti.
- Po užití lieku vypite vodu.
- Filmom obalený granulát sa **nesmie** podávať cez výživovú sondu - mohol by upchať sondu.

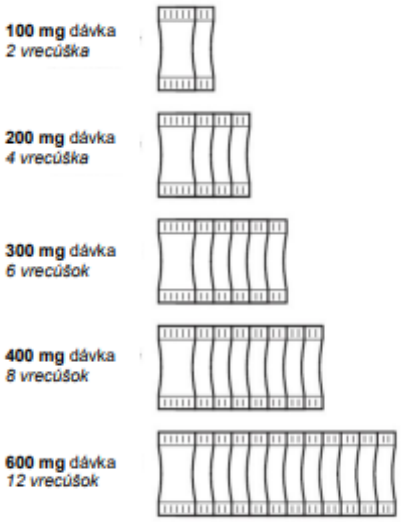
## Príprava na podanie Rozlytreku

**1. krok** Umyte si ruky.

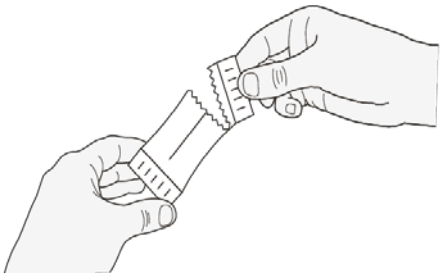
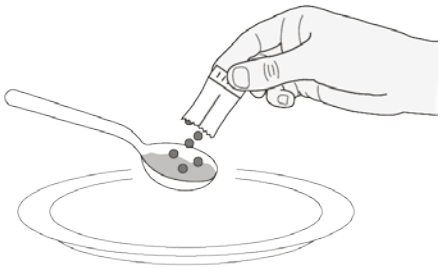
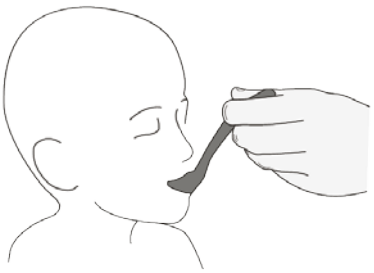
**2. krok** Na podanie dávky budete potrebovať:

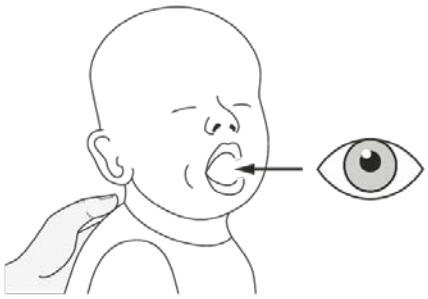
- počet vrecúšok potrebný pre predpísanú dávku
- papierovú utierku alebo čistý tanier
- čistú lyžicu
- jedlo jemnej konzistencie (napríklad jablkové pyré, jogurt alebo puding)

**3. krok** Odrátajte počet vrecúšok (každé má 50 mg), ktoré budete potrebovať na podanie predpísanej dávky (**obrázok A**).




**Obrázok A**

| | |
|---|---|
| **4. krok** Poklepkajte po vrecúšku, aby sa filmom obalený granulát presunul na jednu stranu vrecúška.<br><br>Držte stranu vrecúška, kde je presunutý filmom obalený granulát, a otvorte vrecúško rukou alebo pomocou nožníc **(obrázok B)**.<br><br>**Poznámka:** Dbajte na to, aby ste filmom obalený granulát neprestrihli nožnicami. |  <br>**Obrázok B** |
| **5. krok** Pripravte si lyžicu jedla jemnej konzistencie a držte lyžicu nad papierovou utierkou alebo čistým tanierom.<br><br>Vysypte predpísaný počet vrecúšok na lyžicu s jedlom jemnej konzistencie (**obrázok C**).<br><br>Poklepte po vrecúškach, aby ste zaistili vysypanie všetkého filmom obaleného granulátu na jedlo.<br><br>**Poznámka:** Možno budete potrebavať viac ako 1 lyžicu jedla jemnej konzistencie na podanie predpísanej dávky. |  <br>**Obrázok C** |
| **6. krok** Lyžicu jedla jemnej konzistencie, na ktorom je vysypaný filmom obalený granulát, ihneď užite alebo podajte (**obrázok D**).<br><br>Lyžicu jedla jemnej konzistencie užite alebo podajte do 20 minút po tom, ako ste naň vysypali filmom obalený granulát, ak ho nemôžete užiť alebo podať ihneď.<br><br>**Poznámka: Nedrvte** ani **nehryzte**, aby ste zabránili horkej chuti. Ak filmom obalený granulát ponecháte v jedle jemnej konzistencie príliš dlho, môže sa rozpustiť obal granulátu a spôsobiť horkú chuť.<br><br>Ak sa jedlo jemnej konzistencie, na ktorom je vysypaný filmom obalený granulát, neužije **do 20 minút**, zlikvidujte ho a pripravte novú dávku (začnite **2. krokom**). |  <br>**Obrázok D** |
| **7. krok** Podajte pacientovi trochu vody po podaní Rozlytreku, aby sa zaistilo prehltnutie filmom obaleného granulátu (**obrázok E**).<br><br>Po podaní Rozlytreku môžete pacientovi podať ľubovoľné jedlo alebo nápoj na zlepšenie chuti. | <br>**Obrázok E** |

| | |
|---|---|
| **8. krok** Skontrolujte ústa, aby ste sa uistili, že bol filmom obalený granulát riadne prehltnutý (**obrázok F**).<br><br>Ak nebol prehltnutý všetok filmom obalený granulát, podajte trochu vody. |  <br>**Obrázok F** |
| **9. krok** Umyte si ruky a pomôcky použité na podanie Rozlytreku. Zlikvidujte pomôcky na jednorazové použitie v súlade s lokálnymi požiadavkami. | |

## Uchovávanie Rozlytreku

- Uchovávajte pri teplote do 30 °C a filmom obalený granulát uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Zlikvidujte Rozlytrek, ak bol vystavený teplotám vyšším ako 30 °C a postupujte podľa pokynov na likvidáciu uvedených v kroku C1 a časti 5 písomnej informácie pre používateľa.
- Rozlytrek vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.