

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 pozitívitou 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

*Kategoríe BSA a odporúčané dávkovanie v tabuľke 1 sú založené na expozíciách veľmi podobných tej, ktorá sa dosiahne pri cieľovej dávke 300 mg/m².

**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/m² 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 vyžadovať 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 ukončíte u pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať Rozlytrek po dvoch zníženiach dávky.
250 mg/m ²	Znížte dávku podávanú jedenkrát denne na dve tretiny začiatkovej dávky*	Znížte dávku podávanú jedenkrát denne na jednu tretinu začiatkovej 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 nižšie uvedenú podčasť Spôsob podávania a časť 6.6.			
** 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, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň - 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, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň - 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, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou - Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou podľa klinickej potreby
	Závažné zmeny obmedzujúce vykonávanie aktivít každodenného života (3. stupeň)	- Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou - 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 - Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ nedôjde k zmierneniu prejavov alebo príznakov - Liečbu Rozlytrekom znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou
Predĺženie QT intervalu	QTc interval 481 až 500 ms	- Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ nedôjde k návratu do stavu pred liečbou - Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou
	QTc interval dlhší ako 500 ms	- Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ sa QTc interval neupraví na hodnotu pred liečbou - Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou, ak sa zistia a korigujú faktory, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu - Liečbu znovu začnite zníženou dávkou, ak sa <u>nezistia</u> 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, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou • Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou, ak dôjde k úprave stavu do 4 týždňov • Liečbu natrvalo ukončíte, ak nežiaduca reakcia neodzníe do 4 týždňov • Liečbu znovu začnite zníženou dávkou pri opakovaných udalostiach 3. stupňa, ktoré odznejú do 4 týždňov
	4. stupeň	• Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou • Liečbu znovu začnite zníženou dávkou, ak dôjde k úprave stavu do 4 týždňov • Liečbu natrvalo ukončíte, ak nežiaduca reakcia neodzníe do 4 týždňov • Liečbu natrvalo ukončíte 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 ukončíte
Anémia alebo neutropénia	3. alebo 4. stupeň	• Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ nedôjde k úprave stavu na ≤ 2. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou • Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou podľa klinickej potreby
Iné klinicky významné nežiaduce reakcie	3. alebo 4. stupeň	• Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokiaľ nežiaduca reakcia neodzníe alebo sa nezmierni na 1. stupeň alebo nevráti do stavu pred liečbou • Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou, ak nežiaduca reakcia odzníe do 4 týždňov • Zvážte trvalé ukončenie liečby, ak nežiaduca reakcia neodzníe do 4 týždňov • Liečbu natrvalo ukončíte 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 skúšaný 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 riadte 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, píšťaľy (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 (EFLK). 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 pectoris a bradyarytmií sa má vyhnúť použitiu Rozlytreku. Ak podľa názoru ošetrojúceho lekára možné prínosy Rozlytreku u pacienta s ktorýmkoľvek z týchto stavov prevažujú možné riziká, má sa vykonávať dodatočné monitorovanie a má sa zväžiť 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 opatnosť, keď sa entrektinib podáva spolu s citlivými substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým rozmedzím (napr. s cisapridom, cyklosporínom, ergotamínom, fentanylom, pimoziidom, 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 opatnosť, 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, rifabutin, 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 itraconazolu, 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, itraconazol, 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 lekárskeho 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 ($\geq 20\%$) 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 ($\geq 2\%$) 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 pediatickej populácii pre analýzu bezpečnosti ($n = 91$). Bezpečnostný profil pozorovaný v rozšírenej pediatickej 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ 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 skúšaníach (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
	Plúcna 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 Dyestetézia (parestézia, hyperestézia, hypestetézia, dyestetézia)

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 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 pľúca (tibia), zlomenina laktovej kosti, zlomenina zápästia)

¹⁵ Retencia moču (retencia moču, inkontinencia moču, ťažkosť 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 batolátá¹ (n = 21)	Deti² (n = 55)	Dospievajúci³ (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 %), periférna senzorická neuropatia (4,8 %), synkopa (4,8 %)	Kognitívne poruchy (9,1 %), dysgeúzia (9,1 %), dyzestézia (5,5 %), synkopa (5,5 %), periférna senzorická neuropatia (5,5 %)	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 (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 elektrokardiograme (9,5 %)	Kongestívne srdcové zlyhávanie (5,5 %), predĺžený QT interval na elektrokardiograme (5,5 %)		Kongestívne srdcové zlyhávanie (5,5 %), predĺžený QTc interval na elektrokardiograme (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 žľových 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

¹Dojčatá/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

²Deti (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

³Dospievajúci (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 centrálného 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. stehrovej 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). Dvanásť pacientov mali zlomeniny 2. stupňa závažnosti a 10 pacientov 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 predĺžením 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 batolátá, 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 hyperaktívacie 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 pozitívou 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 pozitívou 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 centrálného 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 beloškého (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 pozitívou fúziou génov rodiny *NTRK* sú zhrnuté v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Celková účinnosť podľa BICR u dospelých so solídnymi nádormi s pozitívou fúziou 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.	
**Medián a výskyt pacientov bez udalostí sú založené na odhadoch podľa Kaplan-Meiera.	

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

Tabuľka 7: Účinnosť podľa typu nádoru u dospelých so solídnymi nádormi s pozitívitou 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 pozitívitou 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 skúšaní 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 beloškého (kaukazského) pôvodu, 34,1 % bolo ázijského pôvodu a 9,1 % bolo hispánskeho alebo latinoamerického pôvodu, pričom medián BSA bol 0,73 m² (rozmedzie: 0,2 – 1,9 m²). 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 n = 44
Primárne cieľové ukazovatele**	
Miera objektívnej odpovede na liečbu Počet odpovedí na liečbu ORR% (95 % IS***)	32/44 72,7 % (57,21; 85,04)
Úplná odpoveď na liečbu, n (%)	20 (45,5 %)
Čiastočná odpoveď na liečbu, n (%)	12 (27,3 %)
Sekundárne cieľové ukazovatele**	
DOR*	
Počet (%) pacientov s udalosťami	6/32 (18,8 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	NE (25,4; NE)
6 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	97 % (90; 100)
9 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	97 % (90; 100)
12 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	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).	

Cieľové ukazovatele účinnosti	Rozlytrek n = 44
***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 beloškého (kaukazského) pôvodu, 45,3 % bolo ázijského pôvodu, 4,3 % bolo černoškého 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 užívania 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	Rozlytiek n = 161
Primárne cieľové ukazovatele (posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)	
Miera objektívnej odpovede na liečbu	108/161
Počet odpovedí na liečbu	67,1 % (59,25; 74,27)
ORR% (95 % IS***)	
Úplná odpoveď na liečbu, n (%)	14 (8,7 %)
Čiastočná odpoveď na liečbu, n (%)	94 (58,4 %)
Trvanie odpovede na liečbu*	
Počet (%) pacientov s udalosťami	48/108 (44,4 %)
Rozmedzie (mesiace)	1,8**; 42,3**
6 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	83 % (76; 90)
9 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	75 % (67; 84)
12 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	63 % (53; 73)
Sekundárne cieľové ukazovatele (posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)	
PFS*	
Počet (%) pacientov s udalosťami	82/161 (50,9 %)
6-mesačné PFS (95 % IS)	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 Kaplan-Meiera.	
** Cenzurované	
*** 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 Kaplan-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 súhm 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 pozitívou 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 pozitívou fúzie génov rodiny *NTRK* 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 prehĺtnuté 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 (V_z/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 ($\pm$ 0,381) pri entrektinibe a 2,01 ($\pm$ 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 značenej 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 zdánlivý 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 $\leq$ 6 mesiacov bola podávaná dávka 250 mg/m²; pacientom vo veku > 6 mesiacov bola podávaná dávka 300 mg/m² na základe piatich kategórií BSA, s maximálnou dávkou 600 mg pre deti s plochou telesného povrchu (BSA) $\geq$ 1,51 m².

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 m² až 1,10 m², podávanie Rozlytreku v dávke 400 mg jedenkrát denne pri BSA v rozmedzí 1,11 m² až 1,50 m² a podávanie Rozlytreku v dávke 600 mg jedenkrát denne pri BSA v rozmedzí $\geq$ 1,51 m² 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/m² alebo 300 mg/m² 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, čiermošská 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.

Genotoxická

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 štúdií 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 $\geq 0,2$ -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 $\geq 0,1$ -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 $\geq 0,6$ -násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí a stanovenú na základe AUC. U psov bola pozorovaná aj hnačka pri expozícii $\geq 0,1$ -násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe AUC a predĺženie QT/QTc intervalu pri expozícii $\geq 0,1$ -násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe C_{max} .

Štúdia toxicity na juvenilných potkanoch

V 13-týždňovej štúdií 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 roztrhnutie 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 stehrovej 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

4 roky

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: 16. mája 2024

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 entrectinibu.

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 pozitívnou fúziou génov rodiny *NTRK* je potrebná validovaná analytická metóda. Pred začiatkom liečby Rozlytrekom sa musí stanoviť pozitívnosť 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 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.
- 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 (<i>body surface area</i> , BSA)*	Dávka podávaná jedenkrát denne / Počet vrecúšok (granulátu)
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	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)
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg (12 vrecúšok)

*Kategorické BSA a odporúčané dávkovanie v tabuľke 1 sú založené na expozíciách veľmi podobných tej, ktorá sa dosiahne pri cieľovej dávke 300 mg/m².

**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/m² 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 vyžadovať 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

Začiatková dávka podávaná jedenkrát denne	Prvé zníženie dávky	Druhé zníženie dávky	Liečbu Rozlytrekom natrvalo ukončíte u pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať Rozlytrek po dvoch zníženiach dávky.
250 mg/m ²	Znížte dávku podávanú jedenkrát denne na dve tretiny začiatkovej dávky*	Znížte dávku podávanú jedenkrát denne na jednu tretinu začiatkovej 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 $\leq$ 1. stupeň • 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 $\leq$ 1. stupeň • 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 $\leq$ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou • 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 $\leq$ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou • 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 • Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k zmierneniu prejavov alebo príznakov • 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 • Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou
	QTc interval dlhší ako 500 ms	• Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým sa QTc interval neupraví na hodnotu pred liečbou • Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou, ak sa zistia a korigujú faktory, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu • Liečbu znovu začnite zníženou dávkou, ak sa <u>nezistia</u> iné faktory, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu
	Torsade de pointes; polymorfná komorová tachykardia; prejavy/príznaky závažnej arytmie	• Liečbu Rozlytrekom natrvalo ukončíte
Vzostupy hladín transamináz	3. stupeň	• Prerušte liečbu Rozlytrekom, pokým nedôjde k úprave stavu na ≤ 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou • Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou, ak dôjde k úprave stavu do 4 týždňov • Liečbu natrvalo ukončíte, ak nežiaduca reakcia neodzníe do 4 týždňov • 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 • Liečbu znovu začnite zníženou dávkou, ak dôjde k úprave stavu do 4 týždňov • Liečbu natrvalo ukončíte, ak nežiaduca reakcia neodzníe do 4 týždňov • Liečbu natrvalo ukončíte 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 ukončíte
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 • 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 • Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou alebo zníženou dávkou, ak nežiaduca reakcia odznie do 4 týždňov • Zvážte trvalé ukončenie liečby, ak nežiaduca reakcia neodznie do 4 týždňov • Liečbu natrvalo ukončíte 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 skúšaníach 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 skúšaníach 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 skúšaníach (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 skúšaníach 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 (EFLK). 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 skúšaníach, 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 pectoris 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 zväžiť 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 opatnosť, keď sa entrektinib podáva spolu s citlivými substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým rozmedzím (napr. s cisapridom, cyklosporínom, ergotamínom, fentanylom, pimoziidom, 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 itraconazolu, 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, itraconazol, 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 lekárskeym 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 ($\geq 20\%$) 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 ($\geq 2\%$) 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 skúšaní 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. Pediatricke údaje v opise vybraných nežiaducich reakcií odzrkadľujú expozíciu Rozlytreku v tejto rozšírenej pediatickej populácii pre analýzu bezpečnosti ($n = 91$). Bezpečnostný profil pozorovaný v rozšírenej pediatickej 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ 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 skúšaníach (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
	Periféra 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 Dyestetézia (parestézia, hyperestézia, hypestetézia, dyestetézia)

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, insomniá, 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 kľbu, 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 pľatí (tibia), zlomenina laktovej 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 skúšaníach (n = 91)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Dojčatá a batolátá¹ (n = 21)	Deti² (n = 55)	Dospievajúci³ (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 %),

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Dojčatá a batol'atá¹ (n = 21)	Deti² (n = 55)	Dospievajúci³ (n = 15)	Všetci pediatrickí pacienti (n = 91)
		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 %)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Dojčatá a batolátá¹ (n = 21)	Deti² (n = 55)	Dospievajúci³ (n = 15)	Všetci pediatrickí pacienti (n = 91)
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

¹Dojčatá/batolátá (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

²Deti (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

³Dospievajúci (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 skúšaníach 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 centrálného 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. stehrovej 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). Dvanásť pacientov mali zlomeniny 2. stupňa závažnosti a 10 pacientov 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 predĺžením 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 skúšaníach 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

Periféra 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 batolátá, 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 IC₅₀ 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 hyperaktívacie downstreamových signálnych dráh, čo vedie k nekontrolovateľnej proliferácii buniek. Entrektinib vykazoval v podmienkach *in vitro* a *in vivo* inhibíciu nádorových bunkových línii 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 pozitívou 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 pozitívou 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 radiácie („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 centrálného 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 beloškého (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 pozitívou fúziou génov rodiny *NTRK* sú zhrnuté v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Celková účinnosť podľa BICR u dospelých so solídnymi nádormi s pozitívou fúziou 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.	
**Medián a výskyt pacientov bez udalostí sú založené na odhadoch podľa Kaplan-Meiera.	

Miera objektívnej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu podľa typu nádoru u dospelých pacientov so solídnymi nádormi s pozitívou fúziou 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 skúšaní 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 pozitívou fúziou 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 beloškého (kaukazského) pôvodu, 34,1 % bolo ázijského pôvodu a 9,1 % bolo hispánskeho alebo latinoamerického pôvodu, pričom medián BSA bol 0,73 m² (rozmedzie: 0,2 – 1,9 m²). 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 pozitívou fúziou génov rodiny *NTRK* sú zhrnuté v tabuľke 8.

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

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

Cieľové ukazovatele účinnosti	Rozlytrek n = 44
***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 solídnyimi nádormi s pozitivitou fúzie génov rodiny *NTRK* je uvedená nižšie v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Účinnosť podľa typu nádoru u pediatrických pacientov so solídnyimi 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 beloškého (kaukazského) pôvodu, 45,3 % bolo ázijského pôvodu, 4,3 % bolo černoškého 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 n = 161
Primárne cieľové ukazovatele (posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)	
Miera objektívnej odpovede na liečbu	108/161
Počet odpovedí na liečbu	67,1 % (59,25; 74,27)
ORR% (95 % IS***)	
Úplná odpoveď na liečbu, n (%)	14 (8,7 %)
Čiastočná odpoveď na liečbu, n (%)	94 (58,4 %)
Trvanie odpovede na liečbu*	
Počet (%) pacientov s udalosťami	48/108 (44,4 %)
Rozmedzie (mesiace)	1,8**; 42,3**
6 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	83 % (76; 90)
9 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	75 % (67; 84)
12 mesiacov trvajúca odpoveď na liečbu % (95 % IS)	63 % (53; 73)
Sekundárne cieľové ukazovatele (posúdené pomocou BICR podľa RECIST 1.1)	
PFS*	
Počet (%) pacientov s udalosťami	82/161 (50,9 %)
6-mesačné PFS (95 % IS)	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 Kaplan-Meiera.	
** Cenzurované	
*** 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 Kaplan-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 pozitívou 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 pozitívou fúzie génov rodiny *NTRK* 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 prehĺtnuté 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 (V_z/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 ($\pm$ 0,381) pri entrektinibe a 2,01 ($\pm$ 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 zdánlivý 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 $\leq$ 6 mesiacov bola podávaná dávka 250 mg/m²; pacientom vo veku > 6 mesiacov bola podávaná dávka 300 mg/m² na základe piatich kategórií BSA, s maximálnou dávkou 600 mg pre deti s plochou telesného povrchu (BSA) $\geq$ 1,51 m².

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 m² až 1,10 m², podávanie Rozlytreku v dávke 400 mg jedenkrát denne pri BSA v rozmedzí 1,11 m² až 1,50 m² a podávanie Rozlytreku v dávke 600 mg jedenkrát denne pri BSA v rozmedzí $\geq$ 1,51 m² 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/m² alebo 300 mg/m² 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, čiermošská a belošká) a telesnej hmotnosti (4 kg až 130 kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity stanovujúce karcinogénny potenciál entrektinibu.

Genotoxická

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 štúdiu embryu-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 $\geq 0,2$ -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 $\geq 0,1$ -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 $\geq 0,6$ -násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí a stanovenú na základe AUC. U psov bola pozorovaná aj hnačka pri expozícii $\geq 0,1$ -násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe AUC a predĺženie QT/QTc intervalu pri expozícii $\geq 0,1$ -násobne prevyšujúcej expozíciu dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenú na základe C_{max} .

Štúdia toxicity na juvenilných potkanoch

V 13-týždňovej štúdiu 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 rozťahnutie 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 stehrovej 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

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rozlytek 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: 16. mája 2024

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 entrectinibu u pacientov, ktorí už pred začiatkom liečby majú postihnutie CNS, má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať randomizované kontrolované klinické skúšanie s entrectinibom v porovnaní s krizotinibom u pacientov s NSCLC, ktorí doteraz neboli liečení inhibítormi <i>ROS1</i> , 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 pozitívitou fúzie génov rodiny <i>NTRK</i> 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 pozitívitou fúzie génov rodiny <i>NTRK</i> , 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 DOHLĎADU 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 VZNIKNUÝCH, 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/1/20/1460/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. IIFORMÁCIE 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 FIAŠE****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 DOHLĎADU 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 IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – 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 DOHLĎADU 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. IIFORMÁCIE 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 FIAŠKY****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 DOHLĎADU 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 IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – 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 DOHLĎADU 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 VZNIKUTÝCH, 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. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rozlytrek 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – 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 entrectinib

▼ 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 dieťaťu, 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 entrectinib.

Na čo sa Rozlytrek používa

Rozlytrek sa používa na liečbu:

- dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 1 mesiac so solídnyimi (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 entrectinib 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 krčom - 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 sevilské 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).

Poradte 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.

Poradte 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 otehotníte počas užívania tohto lieku alebo v priebehu 5 týždňov po užití vašej poslednej dávky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Dojčenie

Počas užívania tohto lieku nedojčíte. 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. Poradte 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 nedrhte 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 vyplŕutiu, 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 neutrofil
- nedostatočný počet červených krviniek (anémia)
- zvýšené hladiny niektorých pečeneých 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 uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Kapsuly uchováajte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
- Perorálnu suspenziu pripravenú z kapsúl uchováajte 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 žlt' FCF (E110, pre Rozlytrek 200 mg kapsulu). Pozri časť 2 „Rozlytrek obsahuje oranžovú žlt' 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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Danmark

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

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, pokiaľ 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 expirácie a či liek nejaví známky poškodenia. **Nepoužite ho**, ak uplynul dátum expirácie 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 vyplŕutiu, 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 nedrvtte 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.

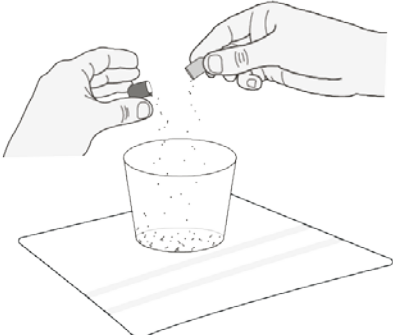
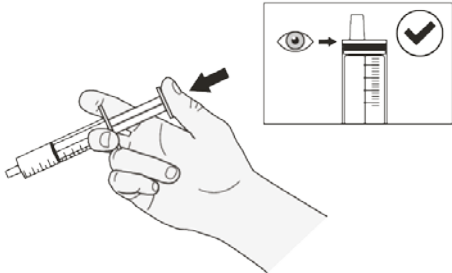
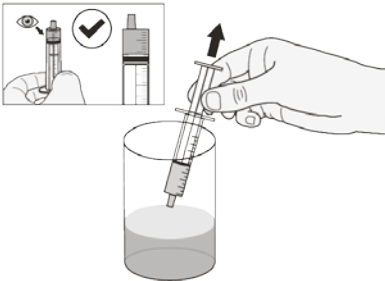
Tabuľka 1. Príprava kapsúl Rozlytreku vo forme suspenzie			
Predpísaná dávka Rozlytreku, ktorá sa má podať	Potrebný počet 100 mg alebo 200 mg kapsúl	Množstvo vody alebo mlieka, ktoré sa má zmiešať s obsahom kapsuly (kapsúl) na prípravu suspenzie	Množstvo suspenzie, ktoré sa má odobrať, aby sa získala 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:

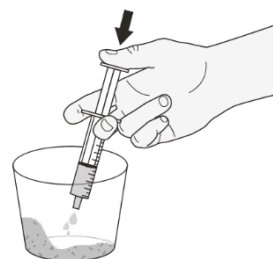
- Počet kapsúl určený vašim lekárom
- Čistý prázdny pohár (nie je obsiahnutý v balení)
- Pohár vody alebo mlieka izbovej teploty (nižšej ako 30 °C)
- Perorálnu striekačku (poskytnutú vašim lekárnikom) so stupnicou s dielikmi po 0,5 ml

- 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 prázdny 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).	
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 vyhod'te a použite ďalšiu kapsulu. Prejdite ku kroku C1, kde sú pokyny pre čistenie, a potom začnite znovu 1. krokom.	
8. krok Zatláčajte 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). <i>*Váš lekár vám povie, aké množstvo tekutiny máte použiť.</i> Nepoužívajte žiadny iný typ tekutiny.	
Obrázok C	

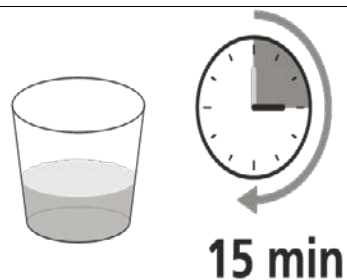
10. krok Pridajte vodu alebo mlieko zo striekačky do pohára s obsahom kapsuly (kapsúl) (**obrázok D**).



Obrázok D

11. krok Nechajte suspenziu postáť 15 minút (**obrázok E**).

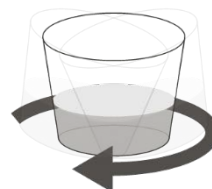
Poznámka: Je dôležité urobiť to, aby ste získali rovnorodú suspenziu, v opačnom prípade nemusíte získať správnu dávku.



Obrázok E

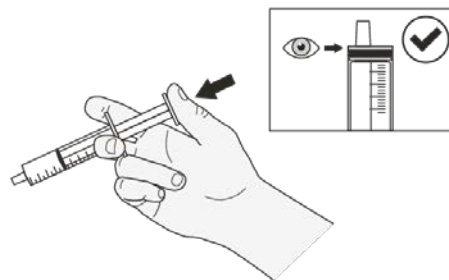
12. krok Niekoľkokrát jemne pokrúžte pohárom so suspenziou, aby sa liek rovnomerne rozmišal v tekutine (**obrázok F**).

Poznámka: Suspenzia bude zakalená, ak ste použili vodu.



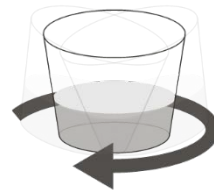
Obrázok F

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



Obrázok G

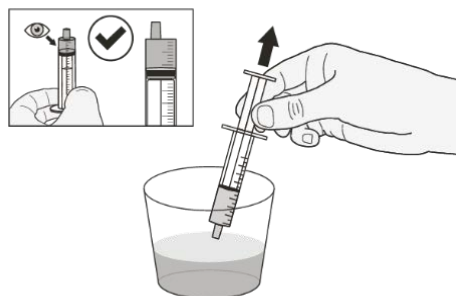
14. krok Znovu jemne pokrúžte pohárom s liekom predtým, ako do pohára ponoríte striekačku (**obrázok H**).



Obrázok H

15. krok Ihneď ponorte striekačku do pohára a pomaly vytahujte piest a odoberte presný objem suspenzie, aby ste získali vašu predpísanú dávku Rozlytreku (**obrázok I**).

- Váš lekár vám povie, aké množstvo suspenzie máte odobrať, aby ste získali predpísanú dávku.
- **Nečakajte** s odoberaním suspenzie. Ak v pohári postojí príliš dlho, liek sa môže usadiť na dne a nemusíte získať správnu dávku.



Obrázok I

16. krok Skontrolujte množstvo v striekačke (**obrázok J**).

Držte striekačku s hrotom smerujúcim nahor a skontrolujte, či:

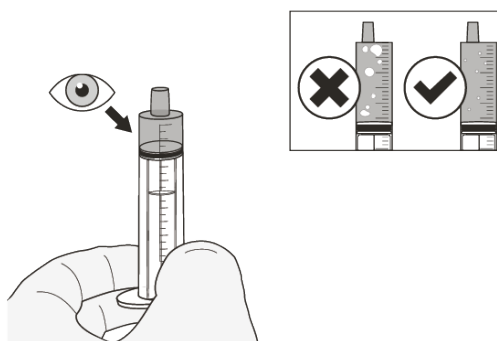
- ste odobrali správny objem suspenzie
- nie sú prítomné veľké bubliny

Poznámka: Ak ste neodobrali správny objem alebo ak sú vo vnútri striekačky veľké bubliny:

- znovu ponorte striekačku do pohára
- vytlačte liek späť do pohára
- potom znovu odoberte liek (začnite 15. krokom).

Rýchlo potraсте striekačkou. Podajte Rozlytrek ihneď po jeho natiahnutí do striekačky.

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.



Obrázok J

Podanie ústami

Krok A1. Posadíte pacienta do vzpriamenej polohy, keď podávate dávku Rozlytreku ústami (**obrázok K**).

Vložte perorálnu striekačku do úst tak, že hrot nasmerujete ku ktorémukoľvek lícu.

Pomaly zatlačte piest na doraz.

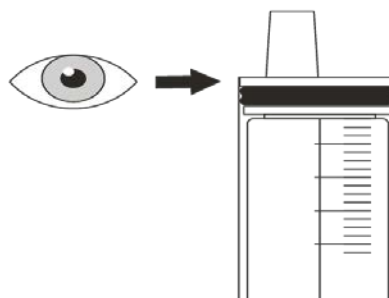
Poznámka: Príliš rýchle podanie Rozlytreku môže spôsobiť dusenie.



Obrázok K

Krok A2. Skontrolujte, či v perorálnej striekačke nezostal nejaký liek (**obrázok L**).

Ak v perorálnej striekačke zostane trochu suspenzie, zopakujte krok A1.



Obrázok L

Krok A3. Podajte trochu vody ihneď po podaní predpísanej dávky Rozlytreku.

V prípade silnej chuti lieku po jeho podaní môže byť dieťa dojčené alebo sa mu môže podať mlieko.

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.

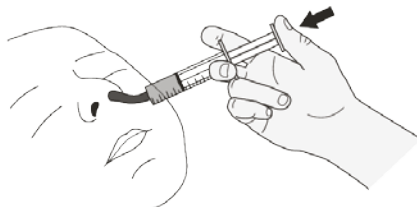
30 ml dávky Rozlytreku je potrebné užiť alebo podať tak, že sa dávka rozdelí aspoň na tri 10 ml čiastkové dávky. Po podaní každej čiastkovej dávky prepláchnite sondu rovnakým množstvom vody alebo mlieka ako je množstvo čiastkovej dávky. Po podaní Rozlytreku sa má sonda prepláchnuť vodou alebo mliekom.

V prípade akýchkoľvek otázok sa poraďte so svojím lekárom.

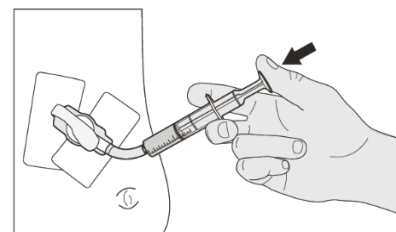
Krok B1

Vložte hrot striekačky do nazogastrickej/ žalúdočnej sondy.

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



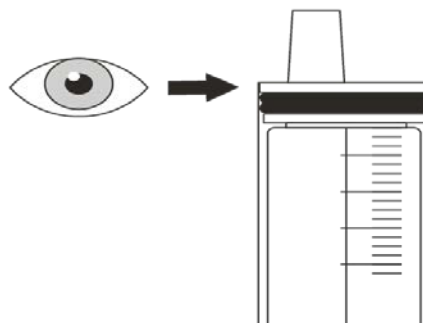
Obrázok M1



Obrázok M2

Krok B2

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



Obrázok N

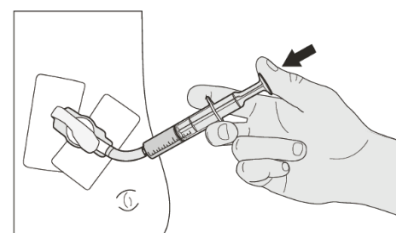
Krok B3

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 • Umyte si ruky a všetky pomôcky použité na prípravu Rozlytreku. • Vyberte piest striekačky z valca striekačky. • Použite iba čistú vodu na opláchnutie častí striekačky a pohára použitých na prípravu suspenzie. Nechajte všetky pomôcky vyschnúť pred ďalším použitím. • Vložte piest striekačky späť do valca striekačky, keď budú suché. • 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. • 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 entrectinib

▼ 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 dieťaťu, 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 entrectinib.

Na čo sa Rozlytrek používa

Rozlytrek sa používa na liečbu:

- dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 1 mesiac so solídnyimi (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 solidných 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 užíjete Rozlytrek

Neužívajte Rozlytrek

- ak ste alergický na entrectinib 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 krčom - 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 sevilla 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.

Poradte 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 otehotníte počas užívania tohto lieku alebo v priebehu 5 týždňov po užití vašej poslednej dávky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Dojčenie

Počas užívania tohto lieku nedojčíte. 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. Poradte 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.

- **Nedel'te** 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 pudíng) a užiť do 20 minút od zmiešania.
- Filmom obalený granulát **nedr'vte** 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 vracat'

Ak po podaní predpísanej dávky pacientovi dôjde k jej čiastočnému alebo úplnému vyvráteniu alebo vyplutiu, 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 pečenejších 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 uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na vrecúšku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Filmom obalený granulát uchováajte 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), polyetylén glykol 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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
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, pokiaľ 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 expirácie a či liek nejaví známky poškodenia. **Nepoužite** ho, ak uplynul dátum expirácie alebo ak liek javí známky poškodenia.
- Ak po podaní predpísanej dávky pacientovi dôjde k jej čiastočnému alebo úplnému vyvráteniu alebo vyplutiu, 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.
- **Nedel'te** 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.

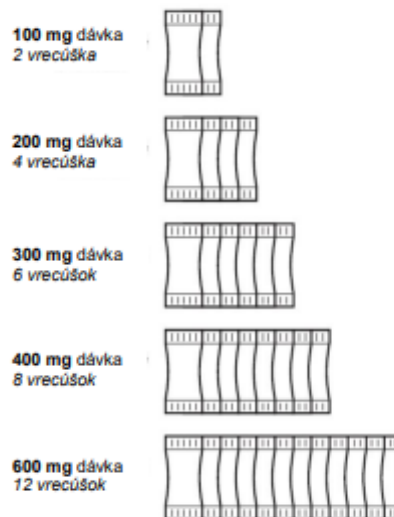
Príprava na podanie Rozlytreku

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**).

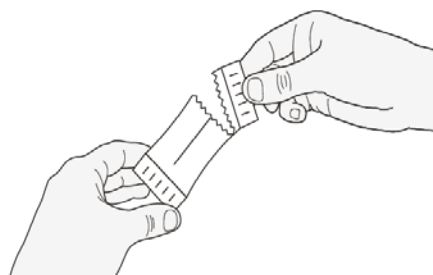


Obrázok A

4. krok Poklepkajte po vrecúšku, aby sa filmom obalený granulát presunul na jednu stranu vrecúška.

Držte stranu vrecúška, kde je presunutý filmom obalený granulát, a otvorte vrecúško rukou alebo pomocou nožníc (**obrázok B**).

Poznámka: Dbajte na to, aby ste filmom obalený granulát neprestrihli nožnicami.



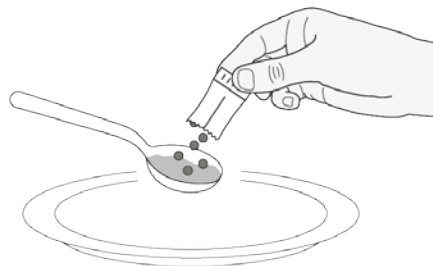
Obrázok B

5. krok Pripravte si lyžicu jedla jemnej konzistencie a držte lyžicu nad papierovou utierkou alebo čistým tanierom.

Vysypte predpísaný počet vrecúšok na lyžicu s jedlom jemnej konzistencie (**obrázok C**).

Poklepte po vrecúškach, aby ste zaistili vysypanie všetkého filmom obaleného granulátu na jedlo.

Poznámka: Možno budete potrebovať viac ako 1 lyžicu jedla jemnej konzistencie na podanie predpísanej dávky.



Obrázok C

6. krok Lyžicu jedla jemnej konzistencie, na ktorom je vysypaný filmom obalený granulát, ihneď užite alebo podajte (**obrázok D**).

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.

Poznámka: Nedrvté 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.

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**).



Obrázok D

7. krok Podajte pacientovi trochu vody po podaní Rozlytreku, aby sa zaistilo prehĺtnutie filmom obaleného granulátu (**obrázok E**).

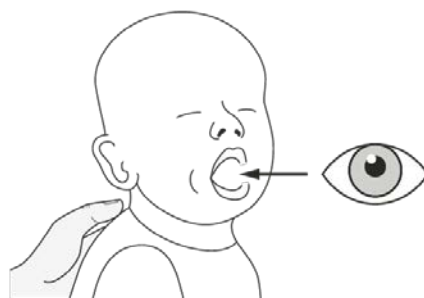
Po podaní Rozlytreku môžete pacientovi podať ľubovoľné jedlo alebo nápoj na zlepšenie chuti.



Obrázok E

8. krok Skontrolujte ústa, aby ste sa uistili, že bol filmom obalený granulát riadne prehltnutý (**obrázok F**).

Ak nebol prehltnutý všetok filmom obalený granulát, podajte trochu vody.



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.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre entrektinib dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o myokarditíde z klinického skúšania (klinických skúšaní), literatúry, spontánných hlásení, vrátane deviatich prípadov s úzkou časovou súvislosťou a pozitívnej de-challenge, výbor PRAC považuje kauzálny vzťah medzi entrektinibom a myokarditídou za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich entrektinib sa majú upraviť zodpovedajúcim spôsobom.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre entrektinib je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich entrektinib je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).