

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Rozlytrek 100 mg trde kapsule

Rozlytrek 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Rozlytrek 100 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg entrektiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 65 mg laktoze.

Zdravilo Rozlytrek 200 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg entrektiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 130 mg laktoze in 0,6 mg azobarvila oranžno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Rozlytrek 100 mg trde kapsule

Trda kapsula velikosti 2 (dolžina 18 mm) z rumenim neprozornim telesom in pokrovčkom. Na telesu ima z modro barvo natisnjeno oznako ENT 100.

Rozlytrek 200 mg trde kapsule

Trda kapsula velikosti 0 (dolžina 21,7 mm) z oranžnim neprozornim telesom in pokrovčkom. Na telesu ima z modro barvo natisnjeno oznako ENT 200.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Fuzija gena nevrotropne receptorske tirozin kinaze (NTRK)

Zdravilo Rozlytrek je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starejših od 1 meseca, s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK,

- pri katerih je bolezen lokalno napredovala, je razsejana ali kjer bi kirurška odstranitev povzročila hudo obolevnost in
- ki predhodno niso prejeli zaviralca NTRK,
- ki nimajo drugih zadovoljivih možnosti zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Fuzija gena ROS1

Zdravilo Rozlytrek je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z ROS1-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP), ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralci ROS1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Rozlytrek mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Izbira bolnikov

Fuzija gena NTRK

Za izbiro bolnikov s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK, je potrebna validirana metoda. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Rozlytrek je treba potrditi, da ima tumor prisotno fuzijo gena NTRK (glejte poglavje 5.1).

Fuzija gena ROS1

Za izbiro odraslih bolnikov z ROS1-pozitivnim NDRP je potrebna validirana metoda. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Rozlytrek je treba potrditi, da je tumor ROS1-pozitiven (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Zdravilo Rozlytrek je na voljo v obliki trdih kapsul ali filmsko obloženih zrn.

Zdravnik mora predpisati najprimernejšo farmacevtsko obliko glede na zahtevani odmerek in bolnikove potrebe.

- Cele kapsule so priporočljive za bolnike, ki jih lahko pogoltnejo in potrebujejo odmerek, ki je 100 mg ali večkratnik 100 mg. Bolniki, ki kapsule težko pogoltnejo ali jih ne morejo pogoltniti, in bolniki, ki potrebujejo enteralno dajanje (npr. gastrično ali nazogastrično), lahko prejemajo zdravljenje z zdravilom Rozlytrek kapsule, danim v obliki peroralne suspenzije. Glejte spodnje poglavje Način uporabe in poglavje 6.6.
- Filmsko obložena zrna zdravila Rozlytrek so priporočljiva za pediatrične bolnike, ki imajo pri požiranju kapsul težave ali jih ne morejo pogoltniti, lahko pa pogoltnejo mehko hrano, in potrebujejo odmerek, ki je 50 mg ali večkratnik 50 mg. Filmsko obložena zrna potresemo po mehki hrani. Za informacije o predpisovanju glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rozlytrek filmsko obložena zrna.

Odrasli

Priporočeni odmerek za odrasle je 600 mg entrektiniba enkrat na dan.

Pediatrična populacija

Pediatrična populacija starosti > 6 mesecev

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike, stare > 6 mesecev, je odvisen od telesne površine (glejte preglednico 1). Bolniki, ki kapsule težko pogoltnejo ali jih ne morejo pogoltniti, lahko pa pogoltnejo mehko hrano, lahko prejemajo zdravljenje z zdravilom Rozlytrek filmsko obložena zrna. Za informacije o predpisovanju glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rozlytrek filmsko obložena zrna.

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje za pediatrične bolnike, stare > 6 mesecev

Telesna površina *	Odmerek enkrat na dan
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m ² **
0,43 m ² do 0,50 m ²	100 mg
0,51 m ² do 0,80 m ²	200 mg
0,81 m ² do 1,10 m ²	300 mg
1,11 m ² do 1,50 m ²	400 mg
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg

*Kategorije telesne površine in priporočeno odmerjanje v preglednici 1 temeljijo na izpostavljenostih, zelo podobnih ciljnemu odmerku 300 mg/m².

**Da bi omogočili povečevanje odmerka po 10 mg, lahko kapsule pripravite v obliki peroralne suspenzije. Glejte spodnje poglavje Način uporabe in poglavje 6.6.

Pediatrični bolniki, stari > 1 mesec do ≤ 6 mesecev

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike, stare > 1 mesec do ≤ 6 mesecev, je 250 mg/m² telesne površine entrektiniba enkrat na dan, v obliki kapsul, pripravljenih v obliki peroralne suspenzije.

Kapsule, ki jih dajemo v obliki peroralne suspenzije (peroralna ali enteralna uporaba), omogočajo povečevanje odmerka po 10 mg. Dnevni odmerek, ki ga je treba dati, je treba zaokrožiti na najbližjih 10 mg, kot je opisano v spodnjem poglavju Način uporabe in poglavju 6.6.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje bolnikov z zdravilom Rozlytrek je priporočljivo nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Zapozneli ali izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega načrtovanega odmerka zdravila Rozlytrek lahko bolniki izpuščeni odmerek vzamejo, če je do naslednjega odmerka še več kot 12 ur.

Če bolnik takoj po zaužitju celih kapsul zdravila Rozlytrek bruha, lahko ta odmerek vzame ponovno.

Če kapsule zdravila v obliki peroralne suspenzije dajejo posamezniki, ki niso zdravstveni delavci (npr. negovalci ali starši) in bolnik takoj po zaužitju danega odmerka bolnik suspenzijo delno ali v celoti izbruha ali izpljune, se morajo negovalci o naslednjih korakih posvetovati z zdravstvenim delavcem.

Prilagoditve odmerka

Za obvladovanje neželenih učinkov bo pri pojavu navedenih neželenih učinkov (glejte preglednico 3) ali po presoji zdravnika, ki predpisuje zdravilo in bo ocenil varnost ali prenašanje zdravila pri posameznem bolniku, morda potrebna začasna prekinitve uporabe zdravila, zmanjšanje odmerka ali trajna ukinitve zdravljenja z zdravilom Rozlytrek.

Odrasli

Odraslim bolnikom je mogoče odmerek zdravila Rozlytrek zmanjšati največ 2-krat glede na prenašanje zdravila (glejte preglednico 2). Če bolnik ne prenese odmerka 200 mg enkrat na dan, je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek trajno ukiniti.

Pediatrična populacija

Pediatričnim bolnikom, starejšim od 1 meseca, je mogoče odmerek zdravila Rozlytrek zmanjšati največ 2-krat glede na njihovo prenašanje zdravila (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Shema zmanjšanja odmerka za odrasle in pediatrične bolnike

Začetni odmerek enkrat na dan	Prvo zmanjšanje odmerka	Drugo zmanjšanje odmerka	Pri bolnikih, ki zdravila Rozlytrek po dveh zmanjšanjih odmerka ne prenašajo, zdravilo Rozlytrek ukinite.
250 mg/m ²	Enkratni dnevni odmerek zmanjšajte na dve tretjini začetnega odmerka*.	Enkratni dnevni odmerek zmanjšajte na eno tretjino začetnega odmerka*.	
100 mg	50 mg ali 100 mg enkrat na dan, po razporedu odmerjanja**	50 mg enkrat na dan	
200 mg	150 mg enkrat na dan	100 mg enkrat na dan	
300 mg	200 mg enkrat na dan	100 mg enkrat na dan	
400 mg	300 mg enkrat na dan	200 mg enkrat na dan	
600 mg	400 mg enkrat na dan	200 mg enkrat na dan	
*Da bi omogočili povečevanje odmerka po 10 mg, lahko kapsule pripravite v obliki peroralne suspenzije. Glejte spodnje poglavje Način uporabe in poglavje 6.6.			
**Ponedeljek (100 mg), torek (50 mg), sredo (100 mg), četrtek (50 mg), petek (100 mg), sobota (50 mg) in nedelja (100 mg).			

Priporočila za prilagoditev odmerka zdravila Rozlytrek za odrasle in pediatrične bolnike v primeru določenih neželenih učinkov so prikazana v preglednici 3 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednica 3: Priporočena prilagoditev odmerka zdravila Rozlytrek glede na neželene učinke pri odraslih in pediatričnih bolnikih

Neželeni učinek	Izraženost*	Prilagoditev odmerka
Kongestivno srčno popuščanje	Simptomatsko pri srednji do zmerni aktivnosti ali naporu ali kadar je potrebna intervencija (2. ali 3. stopnja)	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do okrevanja na ≤ 1. stopnjo. - Nadaljujte zdravljenje z zmanjšanim odmerkom.
	Hudo s simptomi v mirovanju, ob minimalni aktivnosti ali naporu ali kadar je potrebna intervencija (4. stopnja)	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do okrevanja na ≤ 1. stopnjo. - Zdravljenje nadaljujte z zmanjšanim odmerkom ali prenehajte, kot je klinično ustrezno.
Kognitivne motnje	Nevzdržne, a zmerne spremembe, ki vplivajo na temeljna dnevna opravila (nevzdržna 2. stopnja)	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. - Zdravljenje nadaljujte z enakim ali zmanjšanim odmerkom, kot je klinično ustrezno.
	Hude spremembe, ki omejujejo temeljna dnevna opravila (3. stopnja)	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. - Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom.
	Dogodek, zaradi katerega je potrebna urgentna intervencija (4. stopnja)	Pri podaljšanih, hudih ali nevzdržnih dogodkih prenehajte z uporabo zdravila Rozlytrek, kot je klinično ustrezno.
Hiperurikemija	Simptomatska ali 4. stopnja	- Uvedite zdravilo za znižanje koncentracije sečne kisline. - Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja znakov ali simptomov. - Nadaljujte z zdravilom Rozlytrek v enakem ali zmanjšanem odmerku.

Neželeni učinek	Izraženost*	Prilagoditev odmerka
Podaljšanje intervala QT	QTc 481 do 500 ms	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na izhodiščno vrednost. - Nadaljujte zdravljenje v enakem odmerku.
	QTc večji od 500 ms	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek, dokler se QTc interval ne povrne na izhodiščno vrednost. - Zdravljenje nadaljujte z enakim odmerkom, če so dejavniki, ki so povzročili podaljšanje intervala QT, ugotovljeni in popravljeni. - Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom, če drugi dejavniki, ki povzročajo podaljšanje intervala QT, <u>niso</u> ugotovljeni.
	Torsade de pointes, polimorfna ventrikularna tahikardija, znaki/simptomi resne aritmije	Ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek.
Zvišanje transaminaz	3. stopnja	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. - Nadaljujte zdravljenje v enakem odmerku, če se stanje popravi v 4 tednih. - Ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek, če neželeni učinek ne izzveni v 4 tednih. - Če se neželeni učinek 3. stopnje, ki se ponavlja, v 4 tednih popravi, zdravljenje nadaljujte v zmanjšanem odmerku.
	4. stopnja	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do okrevanja na ≤ 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. - Nadaljujte zdravljenje v zmanjšanem odmerku, če se stanje popravi v 4 tednih. - Ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek, če neželeni učinek ne izzveni v 4 tednih. - Če se neželeni učinek 4. stopnje ponavlja, zdravljenje dokončno ukinite.
	ALT ali AST večja od 3-kratnika ZMN s sočasno povišanim bilirubinom, večjim od 2-kratnika ZMN (v odsotnosti holestaze ali hemolize)	Ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek.
Anemija ali nevtropenija	3. ali 4. stopnja	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na ≤ 2. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. - Nadaljujte zdravljenje z istim odmerkom ali z zmanjšanim odmerkom, kot je klinično potrebno.

Neželeni učinek	Izraženost*	Prilagoditev odmerka
Drugi klinično pomembni neželeni učinki	3. ali 4. stopnja	• Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek, dokler neželeni učinek ne izzveni oziroma se popravi ali do izboljšanja na 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. • Nadaljujte z zdravilom Rozlytrek v enakem ali zmanjšanem odmerku, če se stanje popravi v 4 tednih. • Razmislite o dokončni ukinitvi zdravila Rozlytrek, če neželeni učinek ne izzveni v 4 tednih. • Če se neželeni učinek 4. stopnje ponavlja, dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek.
*Izrazitost, kot jo opredeljujejo merila NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) verzija 4.0.		

Močni ali zmerni zaviralci CYP3A

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starejših od 1 meseca, se je treba sočasni uporabi močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A izogibati (glejte poglavje 4.4).

Če se pri odraslih sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba uporabo močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A z zdravilom Rozlytrek omejiti na 14 dni in odmerek zdravila Rozlytrek zmanjšati na sledeč način:

- na 100 mg enkrat na dan v primeru uporabe z močnimi zaviralci CYP3A (glejte poglavje 4.5),
- na 200 mg enkrat na dan v primeru uporabe z zmernimi zaviralci CYP3A.

Po prenehanju sočasne uporabe močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A je mogoče nadaljevati z uporabo odmerka zdravila Rozlytrek, ki ga je bolnik prejemal pred uvedbo močnega ali zmernega zaviralca CYP3A. V primeru uporabe zaviralcev CYP3A4 z dolgim razpolovnim časom bo morda potrebno obdobje izpiranja (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejše osebe

Bolnikom v starosti ≥ 65 let odmerka zdravila ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z obstoječo blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) ali hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Bolnike s hudo okvaro jeter je treba skrbno spremljati glede delovanja jeter in neželenih učinkov (glejte preglednico 3).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Entrektiniba pri bolnikih s hudo ledvično okvaro niso proučevali (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost entrektiniba pri pediatričnih bolnikih, starih 1 mesec ali manj, nista bili ugotovljeni. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Rozlytrek je za peroralno uporabo ali enteralno uporabo (npr. gastrično ali nazogastrično).

Zdravilo Rozlytrek se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2), ne sme pa se ga jemati z grenivko, grenivkinim sokom ali grenko pomarančo (glejte poglavje 4.5).

Trde kapsule je treba pogoltniti cele. Ne sme se jih drobiti ali žvečiti.

Kapsule, dane v obliki peroralne suspenzije

Za podrobnosti o pripravi kapsul v obliki peroralne suspenzije glejte poglavje 6.6.

Zdravilo Rozlytrek v obliki peroralne suspenzije je treba uporabiti takoj po pripravi. Če suspenzije ne uporabite v 2 urah, jo zavržite (glejte poglavje 6.4).

Bolnik naj po zaužitju peroralne suspenzije popije vodo za zagotovitev, da je zdravilo v celoti pogoltnil. Če je potrebno enteralno (npr. gastrično ali nazogastrično) dajanje, bolniku dajte peroralno suspenzijo po sondi. Po dajanju zdravila Rozlytrek je treba sondo splakniti z vodo ali mlekom. Za dajanje zdravila upoštevajte navodila proizvajalca enteralne sonde; glejte poglavje 6.6.

Podrobna navodila za dajanje kapsul, pripravljenih v obliki peroralne suspenzije, so v navodilih za uporabo na koncu navodila za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost med vrstami tumorjev

Korist zdravila Rozlytrek so ugotovili v študijah z eno skupino, ki so vključevale relativno majhen vzorec bolnikov, katerih tumorji izražajo fuzijo gena NTRK. Pozitivni učinki zdravila Rozlytrek so se pokazali preko celokupnega odgovora in trajanja odgovora pri omejenem številu vrst tumorjev. Učinek je lahko pri različnih vrstah tumorjev kvantitativno različen, vplivajo pa tudi sočasne genomske spremembe (glejte poglavje 5.1). Zato se zdravilo Rozlytrek uporabljati le v primerih, če ni na voljo drugega zadovoljivega zdravljenja (to pomeni, da klinična korist ni bila ugotovljena ali pa so druge možnosti zdravljenja izčrpane).

Kognitivne motnje

V kliničnih preskušanjih zdravila Rozlytrek so poročali o kognitivnih motnjah, vključno z zmedenostjo, spremembami duševnega stanja, okvaro spomina in halucinacijami (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, starejših od 65 let, so se ti dogodki pojavili pogosteje kot pri mlajših bolnikih. Pri bolnikih je treba biti pozoren na znake kognitivnih sprememb.

Glede na resnost kognitivnih motenj, je zdravljenje z zdravilom Rozlytrek treba prilagoditi, kot prikazuje preglednica 3 v poglavju 4.2.

Bolnike je treba seznaniti z možnimi kognitivnimi spremembami med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru simptomov kognitivnih motenj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler simptomi ne minejo (glejte poglavje 4.7).

Zlomi

O zlomih so poročali pri 29,7 % (27/91) pediatričnih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.8). Zlomi kosti so se večinoma pojavili pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, in so bili lokalizirani v spodnjih okončinah (posebej stegnenica, golenica, stopalo in mečnica). Tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih so se nekateri zlomi pojavili ob padcu ali drugi poškodbi prizadetega območja. Štirinajst bolnikov je imelo več kot enkratni primer zloma. Pri večini pediatričnih bolnikov so se zlomi zacelili (glejte poglavje 4.8). Pri petih pediatričnih

bolnikih so zaradi zlomov zdravljenje z zdravilom Rozlytrek začasno prekinili. Pri šestih pediatričnih bolnikih so zaradi zlomov zdravljenje ukinili.

Bolnike z znaki ali simptomi zloma (kot je bolečina, nenormalna hoja, spremembe v mobilnosti, deformacija) je treba nemudoma oceniti.

Hiperurikemija

Pri zdravljenju bolnikov z entrektinibom so opazili hiperurikemijo. Koncentracijo sečne kisline v serumu je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek in periodično med samim zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hiperurikemije. Pri znakih in simptomih hiperurikemije je treba uvesti zdravljenje z zdravili, ki znižajo koncentracijo sečne kisline, če je klinično indicirano, in zdravljenje z zdravilom Rozlytrek odložiti. Odmerek zdravila Rozlytrek je treba prilagoditi glede na izrazitost, opisano v preglednici 3 v poglavju 4.2.

Kongestivno srčno popuščanje

V kliničnih preskušanjih zdravila Rozlytrek so pri 5,4 % bolnikov poročali o kongestivnem srčnem popuščanju (glejte poglavje 4.8). Opažali so ga tako pri bolnikih z anamnezo srčne bolezni kot pri bolnikih brez nje. Pri 63,0 % bolnikov je po uvedbi ustrezne klinične obravnave in/ali zmanjšanju odmerka oziroma prekinitvi uporabe zdravila Rozlytrek kongestivno srčno popuščanje izzvenelo.

Bolnikom s simptomi ali znanimi dejavniki tveganja za kongestivno srčno popuščanje je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek treba preveriti iztisni delež levega prekata (LVEF). Bolnike, ki prejema zdravilo Rozlytrek, je treba skrbno spremljati. Bolnike, pri katerih se pojavijo klinični znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja, vključno s kratko sapo ali edemi, je treba ovrednotiti in zdraviti, kot je klinično ustrezno.

Glede na izrazitost kongestivnega srčnega popuščanja je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek prilagoditi, kot je opisano v preglednici 3 v poglavju 4.2.

Podaljšanje intervala QTc

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek, opazili podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.8).

Uporabi zdravila Rozlytrek se je treba izogibati pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja QTc interval daljši od 450 ms, pri bolnikih s sindromom prirojenega dolgega QTc in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc.

Zdravilu Rozlytrek se je treba izogibati pri bolnikih z motenim ravnovesjem elektrolitov ali hujšo srčno boleznijo, vključno z nedavnim miokardnim infarktom, kongestivnim srčnim popuščanjem, nestabilno angino in bradiaritmijo. Če lečeči zdravnik meni, da možne koristi zdravila Rozlytrek pri bolniku s katerim koli od teh stanj pretehtajo možna tveganja, je potrebno dodatno spremljanje in razmislek o posvetu s specialistom.

Priporoča se ocena EKG in elektrolitov pred začetkom zdravljenja in po 1 mesecu zdravljenja z zdravilom Rozlytrek. Periodično spremljanje EKG in elektrolitov med zdravljenjem je priporočljivo, če je klinično indicirano.

Glede na izrazitost podaljšanja intervala QTc je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek prilagoditi, kot prikazuje preglednica 3 v poglavju 4.2.

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Rozlytrek lahko škoduje plodu, če je uporabljeno med nosečnostjo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še do 5 tednov po zadnjem odmerku zdravila Rozlytrek uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito.

Moški bolniki, ki imajo partnerke v rodni dobi, morajo med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek in 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila uporabljati visokoučinkovite kontracepcijske metode (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Interakcije med zdravili

Sočasno jemanje zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A zviša koncentracije entrektiniba v plazmi (glejte poglavje 4.5), to pa lahko poveča pogostnost ali resnost neželenih učinkov. Sočasnemu jemanju zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A se je treba izogibati. Če je pri odraslih bolnikih sočasno jemanje s temi zdravili nujno potrebno, je treba odmerek zdravila Rozlytrek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek se je treba izogibati uživanju grenivk, izdelkov iz grenivk in grenkih pomaranč.

Sočasno jemanje zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi spodbujevalci CYP3A ali P-gp zniža koncentracije entrektiniba v plazmi (glejte poglavje 4.5), kar lahko zmanjša učinkovitost zdravila Rozlytrek in temu se je treba izogibati.

Intoleranca za laktozo

Zdravilo Rozlytrek vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Oranžno FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg trde kapsule vsebujejo oranžno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki entrektiniba na druga zdravila

Vpliv entrektiniba na substrate CYP

Entrektinib je šibek zaviralec CYP3A4. Sočasno jemanje 600 mg entrektiniba enkrat na dan s peroralnim midazolamom (občutljiv substrat CYP3A) je pri bolnikih zvišalo AUC midazolama za 50 %, C_{max} midazolama pa znižalo za 21 %. Pri sočasnem jemanju entrektiniba z občutljivimi substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (kot so cisaprid, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimožid, kinidin, takrolimus, alfentanil in sirolimus) je zaradi povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov potrebna previdnost.

Vpliv entrektiniba na substrate P-gp

Podatki *in vitro* kažejo, da lahko entrektinib zavira P-glikoprotein (P-gp).

Sočasna uporaba enkratnega 600-mg odmerka entrektiniba z digoksinom (občutljivi substrat P-gp) je povečala C_{max} digoksina za 28 %, AUC pa za 18 %. Ledvični očistek digoksina je bil med zdravljenjem s samim digoksinom podoben kot med sočasno uporabo digoksina in entrektiniba; to kaže, da entrektinib minimalno vpliva na ledvični očistek digoksina.

Učinek entrektiniba na absorpcijo digoksina ni klinično pomemben, ni pa znano, ali ima entrektinib večji vpliv na občutljive peroralne substrate P-gp (kot je dabigatran eteksilat).

Vpliv entrektiniba na substrate BCRP

V študijah *in vitro* so opazili zaviranje BCRP.

Klinični pomen tega zaviranja ni znan, pri sočasnem jemanju občutljivih peroralnih substratov BCRP (kot so metotreksat, mitoksantron, topotekan, lapatinib) z entrektinibom pa je potrebna previdnost zaradi tveganja povečane absorpcije.

Vpliv entrektiniba na substrate drugih prenašalcev

Podatki *in vitro* kažejo, da entrektinib lahko šibko zavira organski anionski prenašalni polipeptid (organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1. Klinični pomen tega zaviranja ni znan, pri sočasnem jemanju občutljivih peroralnih substratov OATP1B1 (kot so atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin repaglinid, bosentan) z entrektinibom pa je potrebna previdnost zaradi tveganja povečane absorpcije.

Vpliv entrektiniba na substrate encimov, ki jih regulira PXR

V študijah *in vitro* so opazili, da lahko entrektinib lahko spodbuja encime, ki jih regulira pregnanski X receptor (PXR) (npr. CYP2C družina in UGT). Sočasno jemanje entrektiniba s substrati CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19 (npr. repaglinid, varfarin, tolbutamid ali omeprazol) lahko zniža njihovo izpostavljenost.

Peroralni kontraceptivi

Trenutno ni znano, če lahko entrektinib zmanjša učinkovitost hormonskih sistemskih kontraceptivov. Zato ženskam, ki uporabljajo hormonske sistemske kontraceptive, priporočamo, da dodatno uporabijo še pregradno metodo (glejte poglavje 4.6).

Učinki drugih zdravil na entrektinib

Na podlagi podatkov *in vitro* je CYP3A4 prevladujoči encim za presnovo entrektiniba in nastanek njegovega glavnega aktivnega presnovka M5.

Vpliv induktorjev CYP3A4 ali P-gp na entrektinib

Sočasna uporaba več peroralnih odmerkov rifampina (ki je močan induktor CYP3A) z enkratnim peroralnim odmerkom entrektiniba je zmanjšala AUC_{inf} entrektiniba za 77 %, C_{max} pa za 56 %.

Sočasni uporabi entrektiniba z induktorji CYP3A/P-gp (med drugim so to karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin, šentjanževka – [*Hypericum perforatum*], apalutamid, ritonavir, deksametazon) se je treba izogibati.

Če se sočasni uporabi zdravila Rozlytrek in deksametazona ni mogoče izogniti, mora priporočila za odmerjanje deksametazona določiti zdravstveni delavec.

Vpliv zaviralcev CYP3A4 ali P-gp na entrektinib

Sočasna uporaba itakonazola, močnega zaviralca CYP3A4, z enkratnim peroralnim odmerkom entrektiniba je povečala AUC_{inf} za 600 %, C_{max} pa za 173 %. Na podlagi fiziološko zasnovanega farmakokinetičnega modeliranja se pričakuje podoben učinek pri otrocih, mlajših od 2 let.

Sočasni uporabi močnih in zmernih zaviralcev CYP3A (med drugim so to ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itakonazol, vorikonazol, posakonazol, grenivka, grenka pomaranča) se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek entrektiniba prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Čeprav večjega vpliva zdravil, ki zavirajo P-gp na farmakokinetiko entrektiniba ni pričakovati, je v primeru uporabe močnih ali zmernih zaviralcev P-gp (kot so verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoksamin, paroksetin) skupaj z entrektinibom potrebna previdnost zaradi tveganja povečanja izpostavljenosti entrektinibu (glejte poglavje 5.2).

Vpliv zdravil, ki zvišujejo pH v želodcu na entrektinib

Sočasno jemanje zaviralca protonske črpalke lansoprazola z enkratnim 600-mg odmerkom entrektiniba je znižala AUC entrektiniba za 25 %, C_{max} pa za 23 %.

Med sočasno uporabo entrektiniba in zaviralcev protonske črpalke ali drugih zdravil, ki zvišujejo želodčni pH (npr. antagonistov receptorjev H₂ ali antacidov), odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Bolnice v rodni dobi morajo pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Rozlytrek opraviti medicinsko preverjen test nosečnosti.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj še 5 tednov po zadnjem odmerku zdravila Rozlytrek uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito.

Trenutno ni znano, ali lahko entrektinib zmanjša učinkovitost hormonskih sistemskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5). Ženske, ki uporabljajo hormonske sistemske kontraceptive, naj dodatno uporabijo še pregradno metodo.

Bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Rozlytrek uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Podatkov o uporabi entrektiniba pri nosečnicah ni. Na podlagi študij na živalih in mehanizma delovanja lahko entrektinib škoduje plodu, če je uporabljen pri nosečnici (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Zdravila Rozlytrek ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri tistih ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Bolnice, ki prejemajo zdravilo Rozlytrek, je treba seznaniti z možnostjo okvar pri plodu. Bolnicam je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če zanosijo.

Dojenje

Ni znano, ali se entrektinib ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materinem mleku. Tveganja za dojene otroke ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Na živalih niso izvedli študij plodnosti za ugotavljanje vpliva entrektiniba (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rozlytrek ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da se pri njih med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek pojavijo kognitivni neželeni učinki, sinkopa, zamegljen vid ali omotica, ne vozijo in naj ne upravljajo strojev, dokler simptomi ne minejo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) so bili utrujenost, zaprtje, driska, omotica, disgevizija, edem, povečana telesna masa, anemija, povišana vrednost kreatinina v krvi, navzea, disestezija, bolečina, bruhanje, zvišana telesna temperatura, artralgiya, zvišana aspartat aminotransferaza, dispneja, kognitivne motnje, kašelj in zvišana alanin aminotransferaza. Najpogostejši resni neželeni učinki ($\geq 2\%$) so bili okužba pljuč (5,3 %), zlomi (4,1 %), dispneja (3,6 %), kognitivne motnje (2,9 %), plevralni izliv (2,5 %) in zvišana telesna temperatura (2,5 %). Ukinitiv zdravljenja zaradi neželenega učinka je bila prisotna pri 6,0 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V preglednici 4 so povzeti neželeni učinki zdravila pri 762 odraslih in 91 pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek v treh kliničnih preskušanjih pri odraslih (ALKA, STARTRK-1 in STARTRK-2) in enem kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih (STARTRK-NG) in enem kliničnem preskušanju pri odraslih in pediatričnih bolnikih (TAPISTRY). Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 8,6 meseca.

V preglednici 5 so vključeni podatki za pediatrične bolnike iz treh kliničnih študij: STARTRK-NG, STARTRK-2 in TAPISTRY. Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 11,1 meseca. Podatki za pediatrične bolnike v opisu izbranih neželenih učinkov odražajo izpostavljenost zdravilu Rozlytrek v tej razširjeni pediatrični varnostni populaciji ($n = 91$). Varnostni profil, opažen pri razširjeni pediatrični populaciji, je bil skladen z znanim pediatričnim varnostnim profilom iz integrirane varnostne populacije v spodnji preglednici 4.

Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih po MedDRA. Uporabljene so naslednje kategorije pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Neželeni učinki zdravila, ugotovljeni v kliničnih preskušanjih pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rozlytrek ($n = 853$)

Organski sistem	Neželeni učinek	Vse stopnje (%)	Kategorija pojavnosti (vse stopnje)	$\geq 3.$ stopnja (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil	15,7	zelo pogosti	2,7
	okužba pljuč ¹	14,4	zelo pogosti	6,1*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	33,4	zelo pogosti	9,7
	nevtropenija ²	15,8	zelo pogosti	6,1
Presnovne in prehranske motnje	povečanje telesne mase	34,1	zelo pogosti	10,6
	hiperurikemija	16,4	zelo pogosti	2,3
	zmanjšan apetit	13,0	zelo pogosti	0,7
	dehidracija	6,6	pogosti	1,1
	sindrom tumorske lize	0,2	občasni	0,2*
Bolezni živčevja	omotica ³	36,5	zelo pogosti	1,9
	disgevizija	35,8	zelo pogosti	0,2
	disestezija ⁴	24,9	zelo pogosti	0,4
	kognitivne motnje ⁵	23,3	zelo pogosti	3,6
	periferna senzorična nevropatija ⁶	16,2	zelo pogosti	1,1
	glavobol	16,1	zelo pogosti	0,6
	ataksija ⁷	15,1	zelo pogosti	1,5

Organski sistem	Neželeni učinek	Vse stopnje (%)	Kategorija pojavnosti (vse stopnje)	≥ 3. stopnja (%)
	motnje spanja ⁸	12,8	zelo pogosti	0,4
	motnje razpoloženja ⁹	9,4	pogosti	0,6
	sinkopa	5,0	pogosti	3,5
Očesne bolezni	zamegljen vid ¹⁰	11,7	zelo pogosti	0,2
Srčne bolezni	kongestivno srčno popuščanje ¹¹	5,4	pogosti	2,5*
	podaljšanje QTc na elektrokardiogramu	3,6	pogosti	0,9
	miokarditis	0,2	občasni	0,1
Žilne bolezni	hipotenzija ¹²	15,9	zelo pogosti	2,3
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	23,8	zelo pogosti	4,9*
	kašelj	21,1	zelo pogosti	0,4
	plevralni izliv	6,0	pogosti	2,2
Bolezni prebavil	zaprtost	42,3	zelo pogosti	0,4
	driska	37,9	zelo pogosti	2,2
	navzea	30,0	zelo pogosti	0,6
	bruhanje	25,1	zelo pogosti	1,1
	bolečine v trebuhu	11,6	zelo pogosti	0,6
	disfagija	10,7	zelo pogosti	0,6
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana AST	21,1	zelo pogosti	2,9
	zvišana ALT	20,2	zelo pogosti	3,2
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj ¹³	13,4	zelo pogosti	1,2
	fotosenzitivne reakcije	1,9	pogosti	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	21,0	zelo pogosti	0,7
	mialgija	19,7	zelo pogosti	0,8
	zlomi ¹⁴	11,3	zelo pogosti	3,4
	šibkost mišic	10,4	zelo pogosti	1,3
Bolezni sečil	zvišan kreatinin v krvi	31,5	zelo pogosti	1,2
	retencija urina ¹⁵	10,4	zelo pogosti	0,6
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ¹⁶	43,5	zelo pogosti	5,0
	edem ¹⁷	34,3	zelo pogosti	1,8
	bolečina ¹⁸	25,6	zelo pogosti	1,5
	zvišana telesna temperatura	23,8	zelo pogosti	0,9

*Stopnje 3 do 5, vključno s smrtnimi primeri (vključno s 4 primeri pljučnice, 3 primeri dispneje, 1 primerom srčnega popuščanja in 1 primerom sindroma tumorske lize).

¹ Okužba pljuč (bronhitis, okužba spodnjih dihal, okužba pljuč, pljučnica, okužba dihal, okužba zgornjih dihal)

² Nevrotopenija (nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev)

³ Omotica (omotica, vrtoglavica, posturalna omotica)

⁴ Disestezija (parestezija, hiperestezija, hipestezija, disestezija)

⁵ Kognitivne motnje (kognitivna motnja, stanje zmedenosti, okvara spomina, motnja pozornosti, amnezija, spremembe duševnega stanja, halucinacije, delirij, dezorientacija, megla v možganih, motnja pozornosti s hiperaktivnostjo, "vidne halucinacije", "slušne halucinacije", duševna okvara, duševna motnja)

⁶ Periferna senzorična nevropatija (nevralgija, periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija)

⁷ Ataksija (ataksija, motnja ravnotežja, motnje hoje)

⁸ Motnje spanja (čezmerna dnevna zaspanost, nespečnost, motnje spanja, somnolenca)

⁹ Motnje razpoloženja (anksioznost, vpliv na razpoložensko labilnost, afektivna motnja, vznemirjenost, depresivno razpoloženje, evforično razpoloženje, sprememba razpoloženja, nihanje razpoloženja, razdražljivost, depresija, persistentna depresivna motnja, psihomotorični zaostanek)

¹⁰ Zamegljen vid (diplopija, zamegljen vid, okvara vida)

¹¹ Kongestivno srčno popuščanje (akutno popuščanje desnega prekata, srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kronično popuščanje desnega prekata, zmanjšan iztisni delež, pljučni edem)

¹² Hipotenzija (hipotenzija, ortostatska hipotenzija)

¹³ Izpuščaj (izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, pruritični izpuščaj, eritematozni izpuščaj, papulozni izpuščaj)

¹⁴ Zlomi (zlom acetabuluma, zlom gležnja, avulzijski zlom, burzitis, poškodba hrustanca, zlom ključnice, kompresijski

Organski sistem	Neželeni učinek	Vse stopnje (%)	Kategorija pojavnosti (vse stopnje)	≥ 3. stopnja (%)
zlom, zlom stegneničnega vratu, zlom stegenice, zlom mečnice, zlom stopala, zlom, zlom križnice, zlom roke, zlom kolka, zlom nadlahtnice, zlom iliuma, zlom čeljusti, poškodba sklepa, zlom okončine, zlom spodnje okončine, zlom ledvenega vretenca, osteoporotični zlom, patološki zlom, zlom medenice, zlom reber, spinalni kompresijski zlom, zlom hrbtenice, spondilolisteza, zlom prsnice, stresni zlom, sinovialna ruptura, zlom prsnega vretenca, zlom golenice, zlom podlahtnice, zlom zapestja) ¹⁵ Retencija urina (retencija urina, urinska inkontinenca, težave z začetkom uriniranja in vzdrževanjem toka urina, motnje uriniranja, nujna potreba po uriniranju) ¹⁶ Utrujenost (utrujenost, astenija) ¹⁷ Edem (edem obraza, zastajanje tekočine, generalizirani edemi, lokalizirani edemi, edemi, periferni edemi, periferno otekanje) ¹⁸ Bolečina (bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, mišično-skeletna prsna bolečina, mišično-skeletna bolečina, bolečina v okončini)				

Preglednica 5: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek med kliničnimi preskušnji (n = 91)

Organski sistem	Pogostnost	Dojenčki in malčki ¹ (n = 21)	Otroci ² (n = 55)	Mladostniki ³ (n = 15)	Vsi pediatrični bolniki (n = 91)
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba pljuč (28,6 %), okužba sečil (23,8 %)	okužba sečil (23,6 %), okužba pljuč (16,4 %)		okužba sečil (19,8 %), okužba pljuč (17,6 %)
	pogosti			okužba pljuč (6,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija (61,9 %), nevtropenija (47,6 %)	anemija (34,5 %), nevtropenija (27,3 %)	anemija (33,3 %), nevtropenija (33,3 %)	anemija (40,7 %), nevtropenija (33, %)
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	povečanje telesne mase (23,8 %), zmanjšan apetit (14,3 %)	povečanje telesne mase (38,5 %), zmanjšan apetit (29,1 %), dehidracija (12,7 %)	povečanje telesne mase (53,3 %), zmanjšan apetit (13,3 %), hiperurikemija (13,3 %)	povečanje telesne mase (38,5 %), zmanjšan apetit (23,1 %)
	pogosti	dehidracija (4,8 %), hiperurikemija (4,8 %)	hiperurikemija (3,6 %)		dehidracija (8,8 %), hiperurikemija (5,5 %)
Bolezni živčevja	zelo pogosti		glavobol (32,7 %), motnje razpoloženja (16,4 %), motnje spanja (16,4 %), omotica (14,5 %), ataksija (10,9 %)	disgevizija (20 %), motnje razpoloženja (13,3 %), kognitivne motnje (13,3 %), disestezija (13,3 %)	glavobol (20,9 %), motnje razpoloženja (14,3 %), motnje spanja (13,2 %)

Organski sistem	Pogostnost	Dojenčki in malčki¹ (n = 21)	Otroci² (n = 55)	Mladostniki³ (n = 15)	Vsi pediatrični bolniki (n = 91)
	pogosti	motnje razpoloženja (9,5 %), motnje spanja (9,5 %), kognitivne motnje (9,5 %), ataksija (4,8 %), periferna senzorična nevropatija (4,8 %), sinkopa (4,8 %)	kognitivne motnje (9,1 %), disgevizija (9,1 %), disestezija (5,5 %), sinkopa (5,5 %), periferna senzorična nevropatija (5,5 %)	glavobol (6,7 %), motnje spanja (6,7 %), periferna senzorična nevropatija (6,7 %), sinkopa (6,7 %)	kognitivne motnje (9,9 %), omotica (8,8 %), disgevizija (8,8 %), ataksija (7,7 %), disestezija (5,5 %), periferna senzorična nevropatija (5,5 %), sinkopa (5,5 %)
Očesne bolezni	pogosti		zamegljen vid (7,3 %)	zamegljen vid (6,7 %)	zamegljen vid (5,5 %)
Srčne bolezni	pogosti	kongestivno srčno popuščanje (9,5 %), podaljšanje QT na elektrokardiogramu (9,5 %)	kongestivno srčno popuščanje (5,5 %), podaljšanje QT na elektrokardiogramu (5,5 %)		kongestivno srčno popuščanje (5,5 %), podaljšanje QT na elektrokardiogramu (5,5 %)
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija (9,5 %)	hipotenzija (7,3 %)	hipotenzija (6,7 %)	hipotenzija (7,7 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kašelj (42,9 %)	kašelj (40 %)	kašelj (20 %), dispneja (13,3 %)	kašelj (37,4 %)
	pogosti	dispneja (4,8 %)	dispneja (9,1 %), plevralni izliv (5,5 %)	plevralni izliv (6,7 %)	dispneja (8,8 %), plevralni izliv (4,4 %)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bruhanje (47,6 %), driska (42,9 %), zaprtje (42,9 %)	bruhanje (43,6 %), driska (43,6 %), zaprtje (36,4 %), navzea (34,5 %), bolečine v trebuhu (25,5 %)	navzea (40 %), zaprtje (33,3 %), bruhanje (20 %), driska (20 %), bolečine v trebuhu (13,3 %)	bruhanje (40,7 %), driska (39,6 %), zaprtje (37,4 %), navzea (28,6 %), bolečine v trebuhu (19,8 %),
	pogosti	bolečine v trebuhu (9,5 %), navzea (4,8 %)			

Organski sistem	Pogostnost	Dojenčki in malčki ¹ (n = 21)	Otroci ² (n = 55)	Mladostniki ³ (n = 15)	Vsi pediatrični bolniki (n = 91)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišana ALT (47,6 %), zvišana AST (42,9 %)	zvišana AST (29,1 %), zvišana ALT (25,5 %)	zvišana AST (53,3 %), zvišana ALT (46,7 %)	zvišana AST (36,3 %), zvišana ALT (34,1 %)
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (38,1 %)	izpuščaj (21,8 %)		izpuščaj (22 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti		zlomi (40 %), artralgija (16,4 %)	zlomi (20 %), šibkost mišic (13,3 %), mialgija (13,3 %)	zlomi (29,7 %), artralgija (11,0 %)
	pogosti	zlomi (9,5 %)	šibkost mišic (7,3 %), mialgija (7,3 %)	artralgija (6,7 %)	šibkost mišic (6,6 %), mialgija (6,6 %)
Bolezni sečil	zelo pogosti	zvišan kreatinin v krvi (19 %)	zvišan kreatinin v krvi (34,5 %), retencija urina (18,2 %)	zvišan kreatinin v krvi (46,7 %)	zvišan kreatinin v krvi (33 %), retencija urina (14,3 %)
	pogosti	retencija urina (9,5 %)		retencija urina (6,7 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	zvišana telesna temperatura (61,9 %)	zvišana telesna temperatura (50,9 %), utrujenost (40 %), bolečina (30,9 %), edem (14,5 %)	bolečina (33,3 %), zvišana telesna temperatura (33,3 %), utrujenost (20 %)	utrujenost (28,6 %), bolečina (26,4 %), zvišana telesna temperatura (50,5 %), edem (11 %)
	pogosti	bolečina (9,5 %), edem (9,5 %), utrujenost (4,8 %)			

% se nanaša na vse stopnje

¹ Dojenčki/malčki (starost ≥ 28 dni do < 24 mesecev): neželeni učinki stopnje ≥ 3 , o katerih so poročali, so bili nevtropenija, povečanje telesne mase, okužba pljuč, anemija, zvišanje AST, bolečine v trebuhu in okužba sečil.

² Otroci (starost ≥ 24 mesecev do < 12 let): neželeni učinki stopnje ≥ 3 , o katerih so poročali, so bili nevtropenija, povečanje telesne mase, zlomi, okužba pljuč, anemija, zvišanje ALT, sinkopa, zvišanje AST, ataksija, dispneja, bolečine v trebuhu, kongestivno srčno popuščanje, utrujenost, glavobol, bolečina, zvišana telesna temperatura, okužba sečil, artralgija, kognitivne motnje, zaprtje, kašelj, zmanjšan apetit, dehidracija, hipotenzija, šibkost mišic, edem in bruhanje.

³ Mladostniki (starost ≥ 12 do < 18 let): neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili nevtropenija, povečanje telesne mase, zlomi, okužba pljuč in glavobol.

Opis izbranih neželenih učinkov

Kognitivne motnje

V kliničnih preskušanjih so poročali o različnih kognitivnih simptomih (glejte poglavje 4.4). Med njimi so bili učinki, kot so kognitivne motnje (6,4 %), stanje zmedenosti (6,2 %), okvara spomina (4,9 %), motnje pozornosti (4,1 %), amnezija (2,3 %), spremembe duševnega stanja (0,9 %), halucinacije (0,8 %), delirij (0,8 %), dezorientacija (0,5 %), megla v možganih (0,4 %), motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (0,2 %), vidne halucinacije (0,2 %), slušne halucinacije (0,1 %), duševna okvara (0,1 %) in duševna motnja (0,1 %). O kognitivnih motnjah 3. stopnje so poročali pri 3,6 % bolnikov. Pogostnost teh neželenih učinkov je bila med odraslimi bolniki večja pri bolnikih, ki so izhodiščno imeli bolezen osrednjega živčevja (30 %), kot pri tistih, ki niso imeli bolezni osrednjega živčevja (22,6 %). Mediano trajanja do nastopa kognitivnih motenj je bilo 0,95 meseca. V pediatrični populaciji je imelo 2,2 % (2/91) bolnikov motnje pozornosti 1. stopnje in 2,2 % (2/91) bolnikov motnje pozornosti 2. stopnje.

Zlomi

Zlomi so se pojavili pri 9,1 % (69/762) odraslih bolnikov in pri 29,7 % (27/91) pediatričnih bolnikov. Na splošno je bila ocena o vpletenosti tumorja na mestu zloma nezadostna, vendar pa so pri nekaterih odraslih bolnikih poročali o radiološki nenormalnosti, ki nakazuje možnost vpletenosti tumorja. Tako pri odraslih kot tudi pediatričnih bolnikih so večino zlomov predstavljali zlomi kolka ali drugi zlomi spodnjih okončin (zlom stegenice ali zlom golenice), nekateri zlomi pa so se pojavili ob padcu ali drugi poškodbi.

Mediani čas do zloma je bil 8,11 meseca (razpon: 0,26 meseca do 45,34 meseca) pri odraslih. Zdravljenje z zdravilom Rozlytrek so začasno prekinili pri 26,1 % odraslih, pri katerih so se pojavili zlomi. Zaradi zlomov so zdravljenje z zdravilom Rozlytrek začasno prekinili pri 18 odraslih bolnikih, pri 2 odraslih bolnikih pa so zaradi zlomov zdravljenje z zdravilom Rozlytrek ukinili. Dvema odraslima bolnikoma so zaradi zlomov odmere zdravila Rozlytrek zmanjšali.

Skupno je bilo poročanih 52 dogodkov zlomov pri 27 pediatričnih bolnikih, pri 14 bolnikih pa je prišlo do več kot enega zloma. Pri pediatričnih bolnikih so se zlomi večinoma pojavili pri bolnikih, mlajših od 12 let. Pri 85,2 % (23/27) pediatričnih bolnikov so se zlomi zacementirali. Mediani čas do zloma pri pediatričnih bolnikih je bil 4,3 meseca (razpon: 2,0 meseca do 28,65 meseca). Dvanajst bolnikov je imelo zlome 2. stopnje in 10 bolnikov zlome 3. stopnje. Sedem zlomov 3. stopnje je bilo resnih. Zdravljenje z zdravilom Rozlytrek so začasno prekinili pri 18,5 % (5/27) pediatričnih bolnikov, pri katerih se je pojavil zlom. Pri šestih pediatričnih bolnikih so zaradi zlomov zdravljenje z zdravilom Rozlytrek ukinili. Enemu pediatričnemu bolniku so zaradi zlomov odmere zdravila Rozlytrek zmanjšali.

Ataksija

O ataksiji (vključno z dogodki ataksije, motnjami ravnotežja in motnjami hoje) so poročali pri 15,1 % bolnikov. Mediani čas do pojava ataksije je bil 0,5 meseca (razpon: 0,03 do 65,48 meseca), mediano trajanje je bilo 0,7 meseca (razpon: 0,03 do 11,99 meseca). Pri večini bolnikov (55,8 %) se je stanje po pojavu ataksije izboljšalo. Z ataksijo povezani neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri starejših bolnikih (24,2 %) v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let (11,8 %).

Sinkopa

O dogodkih sinkope so poročali pri 5,0 % bolnikov. Pri nekaterih bolnikih so o sinkopi poročali sočasno s hipotenzijo, dehidracijo ali podaljšanjem QTc intervala, pri nekaterih drugih bolnikih pa niso poročali o sočasnih povezanih stanjih.

Podaljšanje QTc intervala

Med 853 bolniki, ki so prejeli entrektinib med kliničnimi preskušnji, je po začetku jemanja entrektiniba pri 47 bolnikih (7,2 %) z vsaj eno oceno EKG po izhodišču prišlo do podaljšanja intervala QTcF > 60 ms, 27 (4,1 %) bolnikov pa je imelo interval QTcF > 500 ms (glejte poglavje 4.4).

Periferna senzorična nevropatija

O periferni senzorični nevropatiji so poročali pri 16,2 % bolnikov. Mediani čas do nastopa je bil 0,71 meseca (razpon: 0,03 meseca do 81,97 meseca), mediano trajanje pa je bilo 0,9 meseca (razpon: 0,07 meseca do 41 mesecev). Pri 48,6 % bolnikov se je stanje po neželenem učinku periferne nevropatije popravilo.

Bolezni oči

Bolezni oči, o katerih so poročali med kliničnimi preskušanji, so vključevale zamegljen vid (9 %), okvaro vida (1,9 %) in diplopijo (1,8 %). Mediani čas do nastopa bolezni oči je bil 1,9 meseca (razpon: 0,03 meseca do 49,61 meseca). Mediano trajanje bolezni oči je bila 1,2 meseca (razpon: 0,03 meseca do 14,98 meseca). Pri 54 % bolnikov se je stanje po neželenih učinkih bolezni oči popravilo.

Pediatrična populacija

Celokupni varnostni profil zdravila Rozlytrek je pri pediatrični populaciji v splošnem podoben varnostnemu profilu pri odraslih.

Varnost zdravila Rozlytrek pri pediatričnih bolnikih so ocenjevali na podlagi podatkov 91 pediatričnih bolnikov v treh kliničnih preskušanjih (STARTRK-NG, STARTRK-2 in TAPISTRY). Od teh je bilo 21 bolnikov starih od 28 dni do < 2 leti, 55 bolnikov od ≥ 2 do < 12 let in 15 bolnikov od ≥ 12 do < 18 let.

Neželeni učinki in laboratorijske nepravilnosti 3. in 4. stopnje, ki so se pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi bolniki pojavljali pogosteje (najmanj 5-% povečanje incidence), so bili nevtropenija (19,8 % v primerjavi s 4,5 %), povečanje telesne mase (18,7 % v primerjavi s 9,6 %), zlomi kosti (11 % v primerjavi s 2,5 %) in okužba pljuč (11 % v primerjavi s 5,5 %). Pri 91 bolnikih v razširjeni pediatrični varnostni populaciji niso opazili dogodkov 5. stopnje. Dogodki 3. in 4. stopnje, ki so se pojavljali s pogostnostjo ≥ 5 %, so bili nevtropenija (19,8 %), povečanje telesne mase (18,7 %), zlomi (11 %), okužba pljuč (11 %) in anemija (8,8 %).

Varnostni profil v vsaki od starostnih skupin (dojenčki in malčki, otroci in mladostniki) je podoben splošnemu varnostnemu profilu zdravila Rozlytrek pri pediatričnih bolnikih.

Starejši bolniki

Med 853 bolniki, ki so prejeli entrektinib med kliničnimi preskušanji je bilo 227 (26,6 %) bolnikov starih 65 let ali več, 53 (6,2 %) bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Celokupni varnostni profil entrektiniba pri starejših bolnikih je podoben varnostnemu profilu, opaženem pri bolnikih, mlajših od 65 let. Neželeni učinki, ki so se pri starejših pojavili pogosteje (najmanj 5-% povečanje incidence) kot pri bolnikih, mlajših od 65 let, so bili omotica (44,9 % v primerjavi s 33,4 %), zvišan kreatinin v krvi (35,7 % v primerjavi s 30 %), hipotenzija (19,8 % v primerjavi s 14,5 %) in ataksija (24,2 % v primerjavi s 11,8 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnike, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je treba skrbno kontrolirati in pri njih uvesti podporno oskrbo. Za entrektinib ni znanih antidotov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz. Oznaka ATC: L01EX14

Mehanizem delovanja

Entrektinib je zaviralec tropomiozin receptorskih tirozin-kinaz TRKA, TRKB oziroma TRKC (ki jih kodirajo geni nevrotropne receptorske tirozin-kinaze [NTRK] NTRK1, NTRK2 oziroma NTRK3), protoonkogene tirozin-protein-kinaze ROS (ROS1) in anaplastične limfomske kinaze (ALK), IC₅₀ vrednosti 0,1 do 2 nM. Glavni aktivni presnovek entrektiniba, M5, je imel *in vitro* podobno moč in aktivnost proti TRK, ROS1 in ALK.

Fuzijske beljakovine, ki vključujejo kinazne domene TRK, ROS1 oziroma ALK, imajo tumorogen potencial zaradi hiperaktivacije navzdolnih signalnih poti s posledično neomejeno proliferacijo celic. Entrektinib je pokazal *in vitro* ter *in vivo* zaviranje linij rakavih celic, ki izvirajo iz več vrst tumorjev, vključno s podkožnimi in intrakranialnimi tumorji s fuzijo gena NTRK, ROS1 in ALK.

Predhodna zdravljenja z drugimi zdravili, ki zavirajo enake kinaze, lahko privedejo do rezistence na entrektinib. Rezistentne mutacije kinazne domene TRK, ki so jih identificirali po ukinitvi jemanja entrektiniba, vključujejo NTRK1 (G595R, G667C) in NTRK3 (G623R, G623E in G623K). Rezistentne mutacije kinazne domene ROS1, ki so jih identificirali po ukinitvi jemanja entrektiniba, vključujejo G2032R, F2004C in F2004I.

Molekularni vzroki primarne rezistence na entrektinib niso znani. Zato ni znano, če prisotnost sočasnega onkogenega gonila poleg genske fuzije NTRK vpliva na učinkovitost inhibicije TRK.

Klinična učinkovitost in varnost

Solidni tumorji s fuzijo gena NTRK

Učinkovitost pri odraslih bolnikih

Učinkovitost zdravila Rozlytrek so ocenili v združeni podskupini odraslih bolnikov z neoperabilnimi ali razsejanimi solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK, ki so bili vključeni v eno od treh multicentričnih odprtih kliničnih preskušanj z eno skupino (ALKA, STARTRK-1 in STARTRK-2) ali v multicentrično odprto klinično preskušanje TAPISTRY z več kohortami. Za vključitev v združeno analizo podskupine so bolniki morali imeti potrjene solidne tumorje s prisotno fuzijo gena NTRK, merljivo bolezen glede na merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1, najmanj 12 mesecev sledenja od prve ocene tumorja po začetku zdravljenja in nobenega predhodnega zdravljenja z zaviralcem TRK (bolniki z znanimi sočasnimi gonilnimi mutacijami, so bili izključeni). Bolniki s primarnimi tumorji osrednjega živčevja so bili ocenjeni posebej z uporabo meril RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria). Bolniki so prejeli zdravilo Rozlytrek v odmerku 600 mg na dan peroralno do nesprejemljive toksičnosti ali napredovanja bolezni. Primarna opazovana dogodka sta bila delež objektivnega odgovora (ORR – objective response rate) in trajanje odgovora (DOR – duration of response) po oceni slepljenega, neodvisnega centralnega pregleda (BICR - Blinded Independent Central Review) in po merilih RECIST v1.1.

Učinkovitost so ocenili pri 242 bolnikih s solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK, ki so bili vključeni v ta preskušanja. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile: 47,5 % moških, mediana starost 58 let (razpon: od 19 let do 92 let), 37,2 % jih je bilo starih 65 let ali več, 9,9 % jih je bilo starih 75 let ali več, 49,4 % je bilo belcev, 36,5 % Azijcev, 3,3 % hispanske ali latinske populacije in 61,9 % preiskovancev ni nikoli kadilo. Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) je bilo 0 (42,1 %), 1 (50 %) ali 2 (7,9 %). Večina bolnikov (95,5 %) je imela razsejano bolezen [najpogostejša mesta so bila pljuča (62,8 %), bezgavke (49,2 %), jetra (33,1 %), kosti (31 %) in možgani (16,5 %)], 4,5 % bolnikov je imelo lokalno napredovalo bolezen. 76,9 %

bolnikov je imelo operacijo in 52,5 % obsevanje njihove vrste raka. 71,5 % bolnikov je predhodno prejelo sistemsko zdravljenje njihove vrste raka, vključno s kemoterapijo (61,6 %), 37,2 % bolnikov pa predhodno ni prejelo sistema zdravljenja za razsejano bolezen. Najpogostejši raki so bili rak pljuč (24,8 %), sarkom (19 %), rak žlez slinavk (15,7 %), rak ščitnice (13,6 %), kolorektalni rak (7 %) in rak dojke (7 %). Celotno mediano trajanje spremljanja je bilo 35,1 meseca.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK, so povzeti v preglednici 6.

Preglednica 6: Celotna učinkovitost po oceni BICR pri odraslih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK

Opazovani dogodek učinkovitosti	Zdravilo Rozlytrek n = 242
Primarni opazovani dogodki (po oceni BICR, RECIST 1.1)	
Delež objektivnega odgovora	
Število odgovorov	152/242
ORR % (95-% IZ*)	62,8 % (56,4; 68,9)
Popolni odgovor, n (%)	41 (16,9 %)
Delni odgovor, n (%)	111 (45,9 %)
Trajanje odgovora**	
Število (%) bolnikov z dogodki	86/152 (56,6 %)
Mediana, meseci (95-% IZ)	22 (16,6; 30,4)
6-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	85 % (80, 91)
9-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	78 % (71, 84)
12-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	69 % (62, 77)
*Intervali zaupanja (IZ) so izračunani po Clopper-Pearsonovi metodi.	
**Mediana in deleži brez dogodka temeljijo na Kaplan-Meierjevih ocenah.	

Delež objektivnega odgovora in trajanje odgovora glede na vrsto tumorja pri odraslih bolnikih, ki so imeli solidne tumorje s fuzijo gena NTRK, je prikazan v spodnji preglednici 7.

Preglednica 7: Učinkovitost glede na vrsto tumorja pri odraslih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK

Vrsta tumorja	bolniki (n = 242)	ORR		DOR
		n (%)	95-% IZ	Razpon (mesece)
sarkom	46	29 (63)	(47,6; 76,8)	2,8; 68,6*
nedrobnocelični rak pljuč	60	38 (63,3)	(49,9; 75,4)	3,1; 71,6
rak slinavke (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8; 94)	2,8; 73,5*
rak dojk (sekretorni)	12	10 (83,3)	(51,6; 97,9)	5,5; 69,9*
rak dojk (nesekretorni)	2	NO, PR	NA	4,2
rak dojk (brez druge opredelitve)	2	NO, NO	NA	NA
rak dojk (duktalni)	1	PD	NA	NA
rak ščitnice	33	20 (60,6)	(42,1; 77,1)	5,6; 60,7
kolorektalni rak	17	6 (35,3)	(14,2; 61,7)	5,6*; 24*
nevroendokrini rak	8	5 (62,5)	(24,5; 91,5)	7,4; 31,1
rak glave in vratu	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 56,5*
rak trebušne slinavke	6	4 (66,7)	(22,3; 95,7)	5,6*; 12,9
neznan primarni rak	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
rak jajčnikov	1	ne-CR/PD	NA	NA
rak maternične sluznice	1	PR	NA	38,2
holangiokarcinom	1	PR	NA	9,3
rak prebavil (drugo)	1	CR	NA	30,4
rak prebavil (ne-CRC)	1	PD	NA	NA
nevroblastom	1	NO	NA	NA
rak prostate	1	PD	NA	NA
rak penisa	1	PD	NA	NA
rak nadledvične žleze	1	PD	NA	NA

* krnjeno
 ORR: delež objektivnega odgovora; DOR: trajanje odgovora; MASC: mamarni analogni sekretorni karcinom, NA: ni smiselno zaradi majhnega števila ali pomanjkanja odgovora; CRC: kolorektalni rak (colorectal cancer); CR: popolni odgovor; PR: delni odgovor, PD: progresivna bolezen, NO: ni mogoče oceniti

Zaradi redkosti rakov s prisotno fuzijo gena NTRK so bili v študijah proučevani bolniki z različnimi vrstami tumorjev, z omejenim številom bolnikov z nekaterimi vrstami tumorjev, kar je privedlo do nezanesljivosti ocene deleža objektivnega odgovora glede na vrsto tumorja. Delež objektivnega odgovora v celotni populaciji ne predstavlja nujno pričakovanega odgovora za specifično vrsto tumorja.

Delež objektivnega odgovora pri 122 bolnikih, ki so imeli obsežno molekularno karakterizacijo pred zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek, je znašal 59,8 % (95-% IZ: 50,6; 68,6); od teh je delež objektivnega odgovora pri 97 bolnikih, ki so imeli poleg fuzije NTRK gena prisotne še druge genomske alteracije, znašal 55,7 % (95-% IZ: 45,2; 65,8); pri 25 bolnikih brez drugih genomskih alteracij pa je delež objektivnega odgovora znašal 76 % (95-% IZ: 54,9; 90,6).

Intrakranialni odgovor

Po oceni BICR je imela podskupina 36 odraslih bolnikov izhodiščno zasevke v osrednjem živčevju, vključno z 20 bolniki z merljivimi lezijami v osrednjem živčevju. Intrakranialni odgovor (IC) po oceni BICR na podlagi meril RECIST verzija 1.1 je bil prisoten pri 14 od teh 20 bolnikov (7 popolnih odgovorov in 7 delnih odgovorov). Delež objektivnega odgovora je znašal 70 % (95-% IZ: 45,7; 88,1) in mediano trajanje odgovora 19,7 meseca (95-% IZ: 7,4; 26,6). Pet od teh 20 bolnikov je prejelo intrakranialno obsevanje možganov 2 meseca pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek.

Primarni tumor osrednjega živčevja

V treh preskušanjih so 16 odraslih bolnikov s primarnimi tumorji osrednjega živčevja zdravili z zdravilom Rozlytrek in jih spremljali vsaj 12 mesecev. Dva izmed 16 odraslih bolnikov sta imela objektivni odgovor po oceni BICR v skladu z merili RANO.

Učinkovitost pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost zdravila Rozlytrek so ocenili pri 44 pediatričnih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK, vključenih v preskušnji STARTRK-NG ali TAPISTRY.

Za vključitev v analizo so bolniki morali imeti potrjene solidne tumorje s prisotno fuzijo gena NTRK, najmanj 6 mesecev sledenja in nobenega predhodnega zdravljenja z zaviralcem TRK; prejeti so morali vsaj en odmerek entrektiniba in imeti merljivo ali ocenljivo bolezen v izhodišču. Bolniki so prejeli odmerek zdravila Rozlytrek od 20 mg do 600 mg enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil potrjen ORR po oceni BICR in po merilih RECIST v1.1 za ekstrakranialne tumorje in za primarne tumorje osrednjega živčevja v skladu z merili RANO. Sekundarna merila izida učinkovitosti so vključevala trajanje potrjenega odgovora po oceni BICR in čas do prvega potrjenega objektivnega odgovora (CR ali PR).

Izhodiščne demografske značilnosti in bolezenske značilnosti so bile: 45,5 % moških, mediana starost 4 leta (razpon: 2 meseca do 15 let), 52,3 % belcev, 34,1 % Azijcev in 9,1 % hispanske ali latinske populacije, z mediano telesno površino 0,73 m² (razpon: 0,2-1,9 m²). Izhodiščno je imelo 23,8 % bolnikov razsejano bolezen in 76,2 % bolnikov lokalno napredovalo bolezen; 43,2 % bolnikov ni prejelo predhodnega sistemskega zdravljenja raka. Večina bolnikov je prejela zdravljenje zaradi raka, vključno s kirurškim posegom (n = 24), radioterapijo (n = 8) in/ali sistemskim zdravljenjem (n = 25). Mesta razsejane bolezni so vključevala drugo (4 bolniki), možgane (3 bolniki) in pljuča (3 bolniki). Primarne tumorje osrednjega živčevja je imelo 45,5 % bolnikov. Skupno mediano trajanje spremljanja je bilo 24,2 meseca.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK so povzeti v preglednici 8.

Preglednica 8: Celotna učinkovitost po oceni BICR pri pediatričnih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK

Opazovani dogodki učinkovitosti	Zdravilo Rozlytrek n = 44
Primarni opazovani dogodki**	
Delež objektivnega odgovora	32/44
Število odgovorov	72,7 % (57,21; 85,04)
ORR % (95-% IZ***)	20 (45,5 %)
Popolni odgovor, n (%)	12 (27,3 %)
Delni odgovor, n (%)	
Sekundarni opazovani dogodki**	
DOR*	
Število (%) bolnikov z dogodki	6/32 (18,8 %)
Mediana, meseci (95-% IZ)	NO (25,4; NO)
6-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	97 % (90, 100)
9-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	97 % (90, 100)
12-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	84 % (70, 99)
NO = ni ocenljivo. * Mediana in deleži brez dogodka temeljijo na Kaplan-Meierjevih ocenah. ** Vključuje bolnike z merljivo ali ocenljivo boleznijo. Analiza BICR po merilih RECIST v1.1 za solidne tumorje (24 bolnikov) in merilih RANO za tumorje osrednjega živčevja (20 bolnikov). *** Intervali zaupanja (IZ) so izračunani po Clopper-Pearsonovi metodi.	

Delež objektivnega odgovora in trajanje odgovora glede na vrsto tumorja pri pediatričnih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK sta predstavljena v preglednici 9.

Preglednica 9: Učinkovitost glede na vrsto tumorja pri pediatričnih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK

Vrsta tumorja	Bolniki (n = 44)	ORR		DOR
		n (%)	95-% IZ	Razpon (mesece)
primarni tumor osrednjega živčevja	20	10 (50)	(27,2; 72,8)	5,5; 42,3*
infantilni fibrosarkom	11	10 (90,9)	(58,7; 99,8)	5,7*; 24*
rak vretenskih celic	8	8 (100,0)	(63,1; 100)	5,4*; 23*
sarkom (drugo)	2	PR; ne-CR/ne-PD	NA	3,7*
melanom	1	CR	NA	42,4*
rak ledvic	1	PR	NA	9,2*
rak ščitnice	1	CR	NA	11,1*

* krnjeno
ORR: delež objektivnega odgovora; DOR: trajanje odgovora; NA: ni smiselno zaradi majhnega števila ali pomanjkanja odgovora; CR: popolni odgovor; PR: delni odgovor; PD: progresivna bolezen

Zaradi redkosti rakov s prisotno fuzijo gena NTRK so bili v študijah proučevani bolniki z različnimi vrstami tumorjev, z omejenim številom bolnikov z nekaterimi vrstami tumorjev, kar je privedlo do nezanesljivosti ocene deleža objektivnega odgovora glede na vrsto tumorja. Delež objektivnega odgovora v celotni populaciji ne predstavlja nujno pričakovanega odgovora za specifično vrsto tumorja.

ROS1-pozitivni NDRP

Učinkovitost zdravila Rozlytrek so ocenili v združeni podskupini bolnikov z ROS1-pozitivnim razsejanim NDRP, ki so prejeli zdravilo Rozlytrek v odmerku 600 mg peroralno enkrat na dan in so bili vključeni v eno izmed treh multicentričnih odprtih kliničnih preskušanj z eno skupino (ALKA, STARTRK-1 in STARTRK-2). Za vključitev v združeno analizo podskupine so bolniki morali imeti histološko potrjen ponavljajoči se ali razsejani ROS1-pozitiven NDRP, stanje splošne zmogljivosti po ECOG ≤ 2 , merljivo bolezen glede na merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1, ≥ 6 mesecev sledenja in nobenega predhodnega zdravljenja z zaviralcem ROS1. Vse bolnike so ocenili glede lezij v osrednjem živčevju pred začetkom zdravljenja.

Primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila delež objektivnega odgovora in trajanje odgovora po oceni BICR in merilih RECIST v1.1. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so obsegali PFS, celokupno preživetje ter – pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno zasevke v osrednjem živčevju – intrakranialni delež objektivnega odgovora in intrakranialno trajanje odgovora (prav tako z oceno BICR po merilih RECIST v1.1).

Učinkovitost so ocenili pri 161 bolnikih z ROS1-pozitivnim NDRP. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile: 35,4 % moških, mediana starost 54 let (razpon: od 20 let do 86 let), 24,2 % je bilo starejših od 65 let, 4,3 % je bilo starejših od 75 let, 44,1 % belcev, 45,3 % Azijcev, 4,3 % črncev, 2,6 % hispanske ali latinske populacije in 62,7 % preiskovancev ni nikoli kadilo. Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) je bilo 0 (41 %), 1 (49,1 %) ali 2 (9,9 %). Večina bolnikov (98,1 %) je imela razsejano bolezen [najpogostejša mesta so bile bezgavke (69,6 %), pljuča (50,3 %) in možgani (32,9 %)]. 1,9 % bolnikov je imelo lokalno napredovalo bolezen in 37,3 % bolnikov predhodno ni prejelo sistemskega zdravljenja za razsejano bolezen. ROS1 pozitivnost je bila določena z uporabo NGS pri 83 % bolnikov, s FISH pri 9 % bolnikov in z RT-PCR pri 8 % bolnikov. V celoti je bila mediana spremljanja od prejema prvega odmerka 15,8 meseca.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z ROS1-pozitivnim NDRP so povzeti v preglednici 10.

Preglednica 10: Celokupna učinkovitost pri bolnikih z ROS1-pozitivnim NDRP po oceni BICR

Opazovani dogodek učinkovitosti	Zdravilo Rozlytrek n = 161
Primarni opazovani dogodki (po oceni BICR, RECIST 1.1)	
Delež objektivnega odgovora Število odgovorov ORR % (95-% IZ ^{***}) Popolni odgovor, n (%) Delni odgovor, n (%)	108/161 67,1 % (59,25; 74,27) 14 (8,7 %) 94 (58,4 %)
Trajanje odgovora* Število (%) bolnikov z dogodki Razpon (meseči) 6-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ) 9-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ) 12-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	48/108 (44,4 %) 1,8 ^{**} , 42,3 ^{**} 83 % (76, 90) 75 % (67, 84) 63 % (53, 73)
Sekundarni opazovani dogodki (po oceni BICR, RECIST 1.1)	
PFS* Število (%) bolnikov z dogodki 6-mesečni PFS (95-% IZ) 9-mesečni PFS (95-% IZ) 12-mesečni PFS (95-% IZ)	82/161 (50,9 %) 77 % (70, 84) 66 % (58, 74) 55 % (47, 64)
Celokupno preživetje* Število (%) bolnikov z dogodki 6-mesečni OS % (95-% IZ) 9-mesečni OS % (95-% IZ) 12-mesečni OS % (95-% IZ)	38/161 (23,6 %) 91 % (87, 96) 86 % (81, 92) 81 % (74, 87)
*Deleži brez dogodkov temeljijo na Kaplan-Meierjevih ocenah. **knjeno ***Intervali zaupanja (IZ) so izračunani po Clopper-Pearsonovi metodi.	

Pri ROS1-pozitivnih bolnikih z NDRP primernih za oceno učinkovitosti in obdobjem spremljanja ≥ 12 mesecev (n = 94), je delež objektivnega odgovora znašal 73,4 % (95-% IZ: 63,3; 82), mediano trajanje odgovora je bilo 16,5 meseca (95-% IZ: 14,6; 28,6), mediano PFS pa 16,8 meseca (95-% IZ: 12; 21,4).

Intrakranialni odgovor

Ocena BICR je dala podskupino 46 ROS1-pozitivnih bolnikov z NDRP z zasevki v osrednjem živčevju pred začetkom zdravljenja vključno s 24 bolniki z merljivimi lezijami v osrednjem živčevju. Intrakranialni odgovor po oceni BICR na podlagi meril RECIST verzija 1.1 je bil poročan pri 19 od teh 24 bolnikov (3 popolni odgovori in 16 delnih odgovorov), delež objektivnega odgovora je znašal 79,2 % (95-% IZ: 57,8; 92,9). Odstotek bolnikov (ocena po Kaplan-Meier) s trajanjem odgovora, enakim ali daljšim od 6 mesecev (95-% IZ), je znašal 76 % (56, 97), enakim ali daljšim od 9 mesecev 62 % (38, 86) ter enakim ali daljšim od 12 mesecev pa 55 % (29, 80). Devet od teh 24 bolnikov je prejelo intrakranialno obsevanje možganov v 2 mesecih pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek.

Pogojna odobritev

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre entrektiniba in njegovega glavnega aktivnega presnovka (M5) so določili pri bolnikih s solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK, ROS1-pozitivnim NDRP in pri zdravih osebah. Farmakokinetika entrektiniba in M5 je linearna in ni odvisna od odmerka ali časovno odvisna. Stanje dinamičnega ravnovesja je po dnevnem odmerjanju zdravila Rozlytrek doseženo v enem tednu za entrektinib in dveh tednih za M5.

Entrektinib je šibak substrat P-gp na osnovi *in vitro* podatkov. Natančni *in vivo* doprinos P-gp ni znan. M5 je substrat P-gp. Entrektinib ni substrat za BCRP, M5 pa je substrat za BCRP. Entrektinib in M5 nista substrata za OATP1B1 ali OATP1B3.

Absorpcija

Po enkratnem 600-mg peroralnem odmerku zdravila Rozlytrek na poln želodec se je entrektinib pri bolnikih s solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK oziroma z ROS1-pozitivnim NDRP hitro absorbiral in je dosegel čas do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) po približno 4 do 6 urah. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bilo stanje dinamičnega ravnovesja entrektiniba med uporabo 600 mg enkrat na dan doseženo v 5 dneh.

Klinično pomembnega učinka hrane na biološko uporabnost entrektiniba niso opazili.

Pri zdravih odraslih preiskovancih sta bili AUC in C_{max} zdravila Rozlytrek v obliki filmsko obloženih zrn podobni tistima pri kapsulah. Z zdravilom Rozlytrek kapsule, danim v obliki suspenzije z vodo ali mlekom peroralno ali po gastrični ali nazogastrični sondi, sta doseženi podobni AUC in C_{max} kot s kapsulami, ki so zaužite cele.

Porazdelitev

Entrektinib in njegov glavni aktivni presnovek M5 sta v veliki meri vezana na beljakovine v človeški plazmi, neodvisno od koncentracije zdravila. V človeški plazmi je ob klinično relevantni koncentraciji vezava entrektiniba in M5 na beljakovine podobna in znaša > 99 %.

Po enkratnem peroralnem odmerku entrektiniba je bil geometrični povprečni volumen porazdelitve (V_z/F) 600 l; to kaže, da se zdravilo obsežno porazdeli. Entrektinib je pri več živalskih vrstah (miši, podgane in psi) dosegel razmerje koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja med možgani in plazmo od 0,4 do 2,2 pri klinično relevantni sistemski izpostavljenosti.

Biotransformacija

Entrektinib se pretežno presnovi s CYP3A4 (~76 %). Ocenjeni manjši prispevek več drugih CYP in UGT1A4 znaša skupaj < 25 %. Aktivni presnovek M5 (ki nastane preko CYP3A4) in neposredni N-glukuronidni konjugat M11 (ki nastane preko UGT1A4) sta glavna ugotovljena presnovka v obtoku.

Izločanje

Populacijski farmakokinetični model je ocenil srednjo akumulacijo v stanju dinamičnega ravnovesja po 600 mg odmerku enkrat na dan za entrektinib 1,89 ($\pm$ 0,381) in 2,01 ($\pm$ 0,437) za M5. Po uporabi enkratnega odmerka s [14 C]-označenega entrektiniba se je 83 % radioaktivnosti izločilo v blatu (36 % odmerka se je izločilo v obliki nespremenjenega entrektiniba in 22 % v obliki M5), izločanje v urinu pa je bilo minimalno (3 %).

Na račun entrektiniba in M5 gre približno 73 % radioaktivnosti v sistemskem obtoku ob C_{max} in približno polovica celotne radioaktivnosti AUC_{inf} .

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil navidezni ocenjeni očistek CL/F entrektiniba 19,6 l/uro in M5 52,4 l/uro. Ocenjeni eliminacijski razpolovni čas entrektiniba je 20 ur, M5 pa 40 ur.

Linearnost/nelinearnost

Entrektinib ima v razponu odmerkov od 100 mg do 600 mg linearno farmakokinetiko.

Farmakokinetika v posebnih populacijah

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko entrektiniba so ovrednotili pri 78 pediatričnih bolnikih, starejših od 1 meseca. Bolniki, stari od 1 meseca do ≤ 6 mesecev, so prejeli odmerek 250 mg/m²; bolniki, stari > 6 mesecev, so prejeli odmerek 300 mg/m² na podlagi petih kategorij telesne površine, z največjim odmerkom 600 mg za otroke s telesno površino ≥ 1,51 m².

S populacijskimi farmakokinetičnimi analizami zbrani podatki kažejo, da je pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let ali več, odmerek 300 mg zdravila Rozlytrek enkrat na dan pri telesni površini v razponu od 0,81 m² do 1,10 m², 400 mg zdravila Rozlytrek enkrat na dan pri telesni površini v razponu 1,11 m² do 1,5 m² in 600 mg zdravila Rozlytrek enkrat na dan pri telesni površini, večji ali enaki 1,51 m², dosežena podobna sistemska izpostavljenost, kot je dosežena pri odraslih, zdravljenih z odmerkom 600 mg zdravila Rozlytrek enkrat na dan.

Podatki iz neprostorske analize pri bolnikih, starih od 1 meseca do < 6 let, so pokazali, da je bila sistemska izpostavljenost vsoti entrektiniba in M5 pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli 250 mg/m² ali 300 mg/m² zdravila Rozlytrek enkrat na dan, na splošno nižja od povprečne sistemske izpostavljenosti pri odraslih bolnikih, zdravljenih s 600 mg zdravila Rozlytrek enkrat na dan. Priporočeni odmerek za to starostno kategorijo temelji na razpoložljivih podatkih o učinkovitosti in varnosti.

Starejši

Na podlagi farmakokinetične analize niso ugotovili razlik v izpostavljenosti entrektinibu med bolniki, starejšimi od 65 let, in mlajšimi odraslimi bolniki.

Okvara ledvic

V urinu se v nespremenjeni obliki izloči zanemarljiva količina entrektiniba in njegovega aktivnega presnoveka M5 (~3 % odmerka); to kaže, da je vloga ledvičnega očistka pri odstranjevanju entrektiniba majhna. Na podlagi analize populacijskih farmakokinetičnih podatkov ledvična okvara ne vpliva bistveno na farmakokinetiko entrektiniba. Vpliv hude ledvične okvare na farmakokinetiko entrektiniba ni znan.

Okvara jeter

Farmakokinetiko entrektiniba so proučevali pri preiskovancih z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) in hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter. Po aplikaciji enkratnega peroralnega 100-mg odmerka entrektiniba skupna AUC_{last} entrektiniba in M5 ni pokazala pomembne spremembe v skupinah z okvaro jeter v primerjavi s skupino z normalnim delovanjem jeter. Razmerje geometrijskih sredin AUC_{last} (90-% IZ) je bilo 1,30 (0,889; 1,89) za skupino z blago, 1,24 (0,886; 1,73) za skupino z zmerno in 1,39 (0,988; 1,95) za skupino s hudo okvaro jeter v primerjavi s skupino z normalnim delovanjem jeter. Za nevezani entrektinib in M5 je bilo razmerje geometrijskih sredin AUC_{last (fu)} (90-% IZ) 1,91 (1,21; 3,02) za skupino z blago, 1,57 (1,06; 2,31) za skupino z zmerno in 2,34 (1,57; 3,48) za skupino s hudo okvaro jeter v primerjavi s skupino z normalnim delovanjem jeter. Čeprav je učinek okvare jeter na nevezane farmakokinetične parametre v splošnem sledil podobni smeri kot na celokupne farmakokinetične

parametre, je treba rezultate zaradi visoke nespecifične vezave v pufru in velike variabilnosti razlagati previdno.

Poleg tega so opazili tudi veliko variabilnost sistemske izpostavljenosti in prekrivanje opaženih izpostavljenosti v vseh študijskih skupinah (glejte poglavje 4.2).

Vplivi telesne mase, rase in spola

Na osnovi spola, rase (Azijci, črna rasa, bela rasa) in telesne mase (4 kg do 130 kg) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki entrektiniba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Študij za ugotavljanje kancerogenosti entrektiniba niso izvedli.

Genotoksičnost

Entrektinib *in vitro* ni bil mutagen v testu bakterijske reverzne mutacije (Amesov test), vendar pa so ugotovili potencial za nenormalno segregacijo kromosomov (anevgenost) v kulturi človeških limfocitov iz periferne krvi. Entrektinib v mikrojedrnem preizkusu pri podganah *in vivo* ni bil klastogen ali anevgen in v kometnih testih pri podganah ni izzval okvare DNA.

Okvara plodnosti

Za ugotavljanje vpliva entrektiniba na plodnost specifičnih študij plodnosti na živalih niso izvedli. V toksikoloških študijah ponavljajočih se odmerkov pri podganah oz. psih, v katerih je bila izpostavljenost učinkovini na podlagi AUC približno 2,4-krat (pri podganah) oz. 0,6-krat (pri psih) tolikšna kot med uporabo priporočenega odmerka za človeka, niso opazili neželenih vplivov entrektiniba na moške in ženske reproduktivne organe.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah so toksičnost za samice-matere (zmanjšano pridobivanje telesne mase in uživanje hrane) in malformacije plodov (vključno z defekti pri zapiranju telesnih votlin ter malformacijami vretenc in reber) opazili pri odmerku 200 mg/kg entrektiniba na dan; ta odmerek predstavlja glede na AUC približno 2-kratno izpostavljenost človeka med uporabo priporočenega odmerka. Pri izpostavljenostih, ki so glede na AUC predstavljale manj kot 2-kratno izpostavljenost človeka med uporabo priporočenega odmerka, so opazili od odmerkov odvisno zmanjšano telesno maso plodov (majhen, srednji in velik odmerek) in zmanjšano osifikacijo okostja (srednji in velik odmerek).

Študije toksičnosti ponavljajočih odmerkov

Z entrektinibom povezane toksičnosti v študijah ponavljajočih odmerkov pri odraslih podganah in psih ter mladih podganah so opazili v osrednjem živčevju (konvulzije, nenormalna hoja, tremor) pri izpostavljenostih, ki so ustrezale $\geq 0,2$ -kratniku izpostavljenosti človeka glede na $C_{\max}$ ob priporočenem odmerku, na koži (kraste/rane) in kot zmanjšani parametri rdečih krvnih celic pri izpostavljenosti, ki glede na AUC ustreza $\geq 0,1$ -kratniku izpostavljenosti človeka ob priporočenem odmerku. Pri odraslih podganah in psih so opazili vpliv na jetra (zvišana ALT in hepatocelularna nekroza) pri izpostavljenosti, ki ustreza $\geq 0,6$ -kratniku izpostavljenosti človeka glede na AUC ob priporočenem odmerku. Pri psih so opazili tudi drisko pri $\geq 0,1$ -kratniku izpostavljenosti človeka glede na AUC ob priporočenem odmerku in podaljšanje QT/QTc intervala pri $\geq 0,1$ -kratniku izpostavljenosti človeka glede na $C_{\max}$ ob priporočenem odmerku.

Toksikološka študija na mladih podganah

V 13-tedenski toksikološki študiji na mladih podganah so živali dnevno dobivale odmerke od 7. do 97. dne po skotitvi (to približno ustreza obdobju od novorojenčka do dobe odraslosti pri človeku). Poleg učinkov v osrednjem živčevju, spusta zgornje veke, učinkov na kožo ter zmanjšanja parametrov rdečih krvnih celic, so opazili učinke na rast in razvoj tako v fazi odmerjanja kot v fazi okrevanja. Med temi učinki so bili zmanjšano pridobivanje telesne mase in zapoznelo spolno dozorevanje (pri ≥ 4 mg/kg/dan; to je glede na AUC približno 0,1-kratnik izpostavljenosti človeka ob priporočenem odmerku). Opazili so primanjkljaje na področju nevrovedenjskih ocen, vključno s sklopom funkcionalnih opazovanj (manjši razmak med nogama v odtisu pri padcu, zmanjšana moč oprijema sprednjih in zadnjih okončin, ki se je izrazila kasneje v razvoju) ter učenjem in spominom (pri ≥ 8 mg/kg/dan; to je glede na AUC približno 0,2-kratnik izpostavljenosti človeka ob priporočenem odmerku) in manjšo dolžino stegenice (pri ≥ 16 mg/kg/dan; to je glede na AUC približno 0,3-kratnik izpostavljenosti človeka ob priporočenem odmerku).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

vinska kislina (E334)
laktoza
hipromeloza (E464)
krospovidon (E1202)
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172 – 100-mg trde kapsule)
oranžno FCF (E110 – 200-mg trde kapsule)

Črnilo

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

Peroralno suspenzijo uporabite takoj po pripravi. Če peroralne suspenzije ne uporabite v 2 urah, jo zavrzite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini, plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.

Peroralno suspenzijo po pripravi shranjujte pri temperaturi do 30 °C in jo porabite v 2 urah.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rozlytrek 100 mg trde kapsule

Plastenke iz HDPE, ki vsebujejo 30 trdih kapsul, z za otroke varno zaporko, ki omogoča evidentiranje odprtja, in s sušilom iz silikagela, ki je integrirano v zaporko.

Rozlytrek 200 mg trde kapsule

Plastenke iz HDPE, ki vsebujejo 90 trdih kapsul, z za otroke varno zaporko, ki omogoča evidentiranje odprtja, in s sušilom iz silikagela, ki je integrirano v zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava v obliki peroralne suspenzije

Za pripravo peroralne suspenzije je treba kapsulo(e) previdno odpreti in vsebino zmešati s pitno vodo ali mlekom sobne temperature (glejte preglednico 11). Med pripravo peroralne suspenzije se ne dotikajte oči, nosu ali ust.

Pred dajanjem prvega odmerka mora zdravstveni delavec bolniku ali negovalcu določiti natančno količino vode ali mleka, ki jo mora dodati vsebini kapsul(e) za pripravo peroralne suspenzije in natančno količino peroralne suspenzije, ki jo mora odvzeti, da doseže priporočeni odmerek glede na poglavje 4.2 in preglednico 11.

Bolniku ali negovalcu je treba priskrbeti pripomoček za odmerjanje (npr. brizgo za peroralno uporabo). Na voljo mu morata biti brizga (z oznakami po 0,5 ml) in posodica (prazna in čista) z ustrezno prostornino za količino suspenzije, ki jo je treba pripraviti. Brizga in posodica nista vključeni v ovojnini.

Brizgo in posodico se lahko ponovno uporabi v skladu z navodili proizvajalca. Zdravstveni delavec mora bolnika ali negovalca opozoriti, da je treba brizgo in posodico uporabljati izključno za pripravo suspenzije zdravila Rozlytrek in ju hraniti nedosegljivo otrokom ali drugih osebam, ki niso negovalci ali starši.

Peroralno suspenzijo je treba uporabiti takoj. Če suspenzije ne uporabite v 2 urah, jo zavržite.

Preglednica 11: Priprava kapsul zdravila Rozlytrek v obliki peroralne suspenzije

Predpisani odmerki zdravila Rozlytrek, ki ga boste dali	Število 100-mg ali 200-mg kapsul, ki jih potrebujete	Količina vode ali mleka, ki jo je treba zmešati z vsebino kapsul(e), da se pripravi suspenzija	Količina suspenzije, ki jo je treba odvzeti, da se doseže predpisani odmerek
20 mg	ena 100-mg	5 ml	1 ml
30 mg	ena 100-mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	ena 100-mg	5 ml	2 ml
50 mg	ena 100-mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	ena 100-mg	5 ml	3 ml
70 mg	ena 100-mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	ena 100-mg	5 ml	4 ml
90 mg	ena 100-mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	ena 100-mg	5 ml	5 ml
110 mg	ena 200-mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	ena 200-mg	10 ml	6 ml
130 mg	ena 200-mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	ena 200-mg	10 ml	7 ml
150 mg	ena 200-mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	ena 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

Podrobna navodila za pripravo in dajanje kapsul v obliki peroralne suspenzije so navedena v navodilih za uporabo na koncu navodila za uporabo.

Navodila za uporabo enteralne sonde

- Preverite navodila proizvajalca glede velikosti in mer enteralne sonde.
- Če zdravilo dajete po enteralni sondi, suspenzijo odvezmite z brizgo.
- Za odmerni volumen 3 ml ali več suspenzijo razdelite na vsaj dva enaka dela in sondo po vsakem dajanju sperite.
 - Za dajanje enakih delov po 3 ml ali več je treba uporabiti enteralno sondo velikosti 8 FR ali več.
 - Med vsakim enakim delom sondo sperite s količino vode ali mleka, ki ustreza enakemu delu, ki ste ga dali.
 - Pri novorojenčkih in otrocih z omejitvami vnosa tekočine bodo morda za dajanje zdravila Rozlytrek potrebne minimalne količine izpiranja od 1 ml do 3 ml. Enake dele je treba ustrezno prilagoditi.
- Za odmerni volumen 30 ml ali več suspenzijo razdelite na vsaj tri (10-ml) enake dele. Med vsakim enakim delom sondo sperite z 10 ml vode ali mleka.
- Po dajanju zdravila Rozlytrek je treba sondo sprati z vodo ali mlekom.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material, vključno s preostalo suspenzijo (ki je niste uporabili), zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Preostale suspenzije (ki je niste uporabili) ne smete odvreči v odpadne vode. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. julij 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 16. maj 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Rozlytrek 50 mg filmsko obložena zrnca v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 50 mg entrektiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena zrnca

Rjavkasto oranžna ali sivkasto oranžna filmsko obložena zrnca (s premerom približno 2 mm) v vrečici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Fuzija gena nevrotropne receptorske tirozin kinaze (NTRK)

Zdravilo Rozlytrek je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starejših od 1 meseca, s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena (NTRK – Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase),

- pri katerih je bolezen lokalno napredovala, je razsejana ali kjer bi kirurška odstranitev povzročila hudo obolevnost in
- ki predhodno niso prejeli zaviralca NTRK,
- ki nimajo drugih zadovoljivih možnosti zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Fuzija gena ROS1

Zdravilo Rozlytrek je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z ROS1-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP), ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralci ROS1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Rozlytrek mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Izbira bolnikov

Fuzija gena NTRK

Za izbiro bolnikov s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK, je potrebna validirana metoda. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Rozlytrek je treba potrditi, da ima tumor prisotno fuzijo gena NTRK (glejte poglavje 5.1).

Fuzija gena ROS1

Za izbiro odraslih bolnikov z ROS1-pozitivnim NDRP je potrebna validirana metoda. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Rozlytrek je treba potrditi, da je tumor ROS1-pozitiven (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Zdravilo Rozlytrek je na voljo v obliki trdih kapsul ali filmsko obloženih zrn.

Zdravnik mora predpisati najprimernejšo farmacevtsko obliko glede na zahtevani odmerek in bolnikove potrebe.

- Zdravilo Rozlytrek filmsko obložena zrnca je priporočljivo za pediatrične bolnike, ki imajo pri požiranju kapsul težave ali jih ne morejo pogoltniti, lahko pa pogoltnejo mehko hrano, in potrebujejo odmerek 50 mg ali večkratnik od 50 mg. Filmsko obložena zrnca potresemo po mehki hrani.
- Bolniki, ki kapsule težko pogoltnejo ali jih ne morejo pogoltniti, in bolniki, ki potrebujejo enteralno dajanje (npr. gastrično ali nazogastrično), lahko prejemajo zdravljenje z zdravilom Rozlytrek kapsule, danim v obliki peroralne suspenzije. Za informacije o predpisovanju glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rozlytrek trde kapsule.

Odrasli

Priporočeni odmerek za odrasle je 600 mg entrektiniba enkrat na dan.

Pediatrična populacija

Pediatrična populacija starosti > 6 mesecev

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike, stare > 6 mesecev, je odvisen od telesne površine (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje za pediatrične bolnike, stare > 6 mesecev

Telesna površina*	Odmerek enkrat na dan / Število vrečic (zrnca)
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m ^{2**}
0,43 m ² do 0,50 m ²	100 mg (2 vrečici)
0,51 m ² do 0,80 m ²	200 mg (4 vrečice)
0,81 m ² do 1,10 m ²	300 mg (6 vrečic)
1,11 m ² do 1,50 m ²	400 mg (8 vrečic)
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg (12 vrečic)

*Kategorije telesne površine in priporočeno odmerjanje v preglednici 1 temeljijo na izpostavljenostih, zelo podobnih ciljnemu odmerku 300 mg/m².

**Da bi omogočili povečevanje odmerka po 10 mg, lahko uporabite kapsule, pripravljene v obliki peroralne suspenzije. Za informacije o predpisovanju glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rozlytrek trde kapsule.

Pediatrični bolniki, stari > 1 mesec do ≤ 6 mesecev

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike, stare > 1 mesec do ≤ 6 mesecev, je 250 mg/m² telesne površine entrektiniba enkrat na dan, v obliki kapsul, pripravljenih v obliki peroralne suspenzije.

Kapsule, dane v obliki peroralne suspenzije (peroralna ali enteralna uporaba), omogočajo povečevanje odmerka po 10 mg. Dnevni odmerek, ki ga je treba dati, naj bo zaokrožen na najbližjih 10 mg. Za informacije o predpisovanju glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rozlytrek trde kapsule.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje bolnikov z zdravilom Rozlytrek je priporočljivo nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Zapoznani ali izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega načrtovanega odmerka zdravila Rozlytrek lahko bolniki izpuščeni odmerek vzamejo, če je do naslednjega odmerka še več kot 12 ur.

Če zdravilo Rozlytrek dajejo posamezniki, ki niso zdravstveni delavci (npr. negovalci ali starši) in takoj po zaužitju bolnik dani odmerek delno ali v celoti izbruha ali izpljune, se morajo negovalci o naslednjih korakih posvetovati z zdravstvenim delavcem.

Prilagoditve odmerka

Za obvladovanje neželenih učinkov bo pri pojavu navedenih neželenih učinkov (glejte preglednico 3) ali po presoji zdravnika, ki predpisuje zdravilo in bo ocenil varnost ali prenašanje zdravila pri posameznem bolniku, morda potrebna začasna prekinitve uporabe zdravila, zmanjšanje odmerka ali trajna ukinitve zdravljenja z zdravilom Rozlytrek.

Odrasli

Odraslim bolnikom je mogoče odmerek zdravila Rozlytrek zmanjšati največ 2-krat glede na prenašanje zdravila (glejte preglednico 2). Če bolnik ne prenese odmerka 200 mg enkrat na dan, je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek trajno ukiniti.

Pediatrična populacija

Pediatričnim bolnikom, starejšim od 1 meseca, je mogoče odmerek zdravila Rozlytrek zmanjšati največ 2-krat glede na njihovo prenašanje zdravila (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Shema zmanjšanja odmerka za odrasle in pediatrične bolnike

Začetni odmerek enkrat na dan	Prvo zmanjšanje odmerka	Drugo zmanjšanje odmerka	Pri bolnikih, ki zdravila Rozlytrek po dveh zmanjšanjih odmerka ne prenašajo, zdravilo Rozlytrek ukinite.
250 mg/m ²	Enkratni dnevni odmerek zmanjšajte na dve tretjini začetnega odmerka*.	Enkratni dnevni odmerek zmanjšajte na eno tretjino začetnega odmerka*.	
100 mg	50 mg ali 100 mg enkrat na dan, po razporedu odmerjanja**	50 mg enkrat na dan	
200 mg	150 mg enkrat na dan	100 mg enkrat na dan	
300 mg	200 mg enkrat na dan	100 mg enkrat na dan	
400 mg	300 mg enkrat na dan	200 mg enkrat na dan	
600 mg	400 mg enkrat na dan	200 mg enkrat na dan	
*Da bi omogočili povečevanje odmerka po 10 mg, lahko kapsule pripravite v obliki peroralne suspenzije. Za informacije o predpisovanju glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rozlytrek trde kapsule.			
**Ponedeljek (100 mg), torek (50 mg), sredo (100 mg), četrtek (50 mg), petek (100 mg), sobota (50 mg) in nedelja (100 mg).			

Priporočila za prilagoditev odmerka zdravila Rozlytrek za odrasle in pediatrične bolnike v primeru določenih neželenih učinkov so prikazana v preglednici 3 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednica 3: Priporočena prilagoditev odmerka zdravila Rozlytrek glede na neželene učinke pri odraslih in pediatričnih bolnikih

Neželeni učinek	Izraženost*	Prilagoditev odmerka
Kongestivno srčno popuščanje	Simptomatsko pri srednji do zmerni aktivnosti ali naporu ali kadar je potrebna intervencija (2. ali 3. stopnja)	• Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do okrevanja na ≤ 1. stopnjo. • Nadaljujte zdravljenje z zmanjšanim odmerkom.
	Hudo s simptomi v mirovanju, ob minimalni aktivnosti ali naporu ali kadar je potrebna intervencija (4. stopnja)	• Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do okrevanja na ≤ 1. stopnjo. • Zdravljenje nadaljujte z zmanjšanim odmerkom ali prenehajte, kot je klinično ustrezno.
Kognitivne motnje	Nevzdržne, a zmerne spremembe, ki vplivajo na temeljna dnevna opravila (nevzdržna 2. stopnja)	• Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. • Zdravljenje nadaljujte z enakim ali zmanjšanim odmerkom, kot je klinično ustrezno.
	Hude spremembe, ki omejujejo temeljna dnevna opravila (3. stopnja)	• Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. • Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom.
	Dogodek, zaradi katerega je potrebna urgentna intervencija (4. stopnja)	• Pri podaljšanih, hudih ali nevzdržnih dogodkih prenehajte z uporabo zdravila Rozlytrek, kot je klinično ustrezno.
Hiperurikemija	Simptomatska ali 4. stopnja	• Uvedite zdravilo za znižanje koncentracije sečne kisline. • Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja znakov ali simptomov. • Nadaljujte z zdravilom Rozlytrek v enakem ali zmanjšanem odmerku.
Podaljšanje intervala QT	QTc 481 do 500 ms	• Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na izhodiščno vrednost. • Nadaljujte zdravljenje v enakem odmerku.
	QTc večji od 500 ms	• Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek, dokler se QTc interval ne povrne na izhodiščno vrednost. • Zdravljenje nadaljujte z enakim odmerkom, če so dejavniki, ki so povzročili podaljšanje intervala QT, ugotovljeni in popravljeni. • Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom, če drugi dejavniki, ki povzročajo podaljšanje intervala QT, <u>niso</u> ugotovljeni.
	Torsade de pointes, polimorfna ventrikularna tahikardija, znaki/simptomi resne aritmije	• Ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek.

Neželeni učinek	Izraženost*	Prilagoditev odmerka
Zvišanje transaminaz	3. stopnja	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. - Nadaljujte zdravljenje v enakem odmerku, če se stanje popravi v 4 tednih. - Ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek, če neželeni učinek ne izzveni v 4 tednih. - Če se neželeni učinek 3. stopnje, ki se ponavlja, v 4 tednih popravi, zdravljenje nadaljujte v zmanjšanem odmerku.
	4. stopnja	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do okrevanja na ≤ 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. - Nadaljujte zdravljenje v zmanjšanem odmerku, če se stanje popravi v 4 tednih. - Ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek, če neželeni učinek ne izzveni v 4 tednih. - Če se neželeni učinek 4. stopnje ponavlja, zdravljenje dokončno ukinite.
	ALT ali AST večja od 3-kratnika ZMN s sočasno povišanim bilirubinom, večjim od 2-kratnika ZMN (v odsotnosti holestaze ali hemolize)	Ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek.
Anemija ali nevtropenija	3. ali 4. stopnja	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na ≤ 2. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. - Nadaljujte zdravljenje z istim odmerkom ali z zmanjšanim odmerkom, kot je klinično potrebno.
Drugi klinično pomembni neželeni učinki	3. ali 4. stopnja	- Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek, dokler neželeni učinek ne izzveni oziroma se popravi ali do izboljšanja na 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. - Nadaljujte z zdravilom Rozlytrek v enakem ali zmanjšanem odmerku, če se stanje popravi v 4 tednih. - Razmislite o dokončni ukinitvi zdravila Rozlytrek, če neželeni učinek ne izzveni v 4 tednih. - Če se neželeni učinek 4. stopnje ponavlja, dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek.
*Izrazitost, kot jo opredeljujejo merila NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) verzija 4.0.		

Močni ali zmerni zaviralci CYP3A

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starejših od 1 meseca, se je treba sočasni uporabi močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A izogibati (glejte poglavje 4.4).

Če se pri odraslih sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba uporabo močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A z zdravilom Rozlytrek omejiti na 14 dni in odmerek zdravila Rozlytrek zmanjšati na sledeč način:

- na 100 mg enkrat na dan v primeru uporabe z močnimi zaviralci CYP3A (glejte poglavje 4.5),
- na 200 mg enkrat na dan v primeru uporabe z zmernimi zaviralci CYP3A.

Po prenehanju sočasne uporabe močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A je mogoče nadaljevati z uporabo odmerka zdravila Rozlytrek, ki ga je bolnik prejemal pred uvedbo močnega ali zmernega zaviralca CYP3A. V primeru uporabe zaviralcev CYP3A4 z dolgim razpolovnim časom bo morda potrebno obdobje izpiranja (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejše osebe

Bolnikom v starosti ≥ 65 let odmerka zdravila ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z obstoječo blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) ali hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Bolnike s hudo okvaro jeter je treba skrbno spremljati glede delovanja jeter in neželenih učinkov (glejte preglednico 3).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Entrektiniba pri bolnikih s hudo ledvično okvaro niso proučevali (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost entrektiniba pri pediatričnih bolnikih, starih 1 mesec ali manj, nista bili ugotovljeni. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Rozlytrek je za peroralno uporabo.

Zdravilo Rozlytrek se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2), ne sme pa se ga jemati z grenivko, grenivkinim sokom ali grenko pomarančo (glejte poglavje 4.5).

Filmsko obložena zrnca potresite na eno ali več žlic mehke hrane (npr. jabolčne kaše, jogurta ali pudinga) in jih zaužijte v 20 minutah po pripravi.

Bolnik naj po zaužitju filmsko obloženih zrnec popije vodo, da se zagotovi, da je zdravilo popolnoma pogoltnil.

Bolnikom je treba naročiti, naj filmsko obloženih zrnec ne drobijo ali žvečijo, da preprečijo grenak okus.

Vsebine vrečice s filmsko obloženimi zrneci se za pripravo manjšega odmerka ne sme deliti.

Podrobna navodila za dajanje filmsko obloženih zrnec so navedena v navodilih za uporabo na koncu tega navodila za uporabo.

Filmsko obložena zrnca niso primerna za enteralno dajanje zaradi možnosti zamašitve sonde. Za enteralno dajanje (npr. po gastrični ali nazogastrični sondi) glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rozlytrek trde kapsule.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost med vrstami tumorjev

Korist zdravila Rozlytrek so ugotovili v študijah z eno skupino, ki so vključevale relativno majhen vzorec bolnikov, katerih tumorji izražajo fuzijo gena NTRK. Pozitivni učinki zdravila Rozlytrek so se pokazali preko celokupnega odgovora in trajanja odgovora pri omejenem številu vrst tumorjev. Učinek je lahko pri različnih vrstah tumorjev kvantitativno različen, vplivajo pa tudi sočasne genomske spremembe (glejte poglavje 5.1). Zato se sme zdravilo Rozlytrek uporabljati le v primerih, če ni na voljo drugega zadovoljivega zdravljenja (to pomeni, da klinična korist ni bila ugotovljena ali pa so druge možnosti zdravljenja izčrpane).

Kognitivne motnje

V kliničnih preskušanjih zdravila Rozlytrek so poročali o kognitivnih motnjah, vključno z zmedenostjo, spremembami duševnega stanja, okvaro spomina in halucinacijami (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, starejših od 65 let, so se ti dogodki pojavili pogostejše kot pri mlajših bolnikih. Pri bolnikih je treba biti pozoren na znake kognitivnih sprememb.

Glede na resnost kognitivnih motenj, je zdravljenje z zdravilom Rozlytrek treba prilagoditi, kot prikazuje preglednica 3 v poglavju 4.2.

Bolnike je treba seznaniti z možnimi kognitivnimi spremembami med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru simptomov kognitivnih motenj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler simptomi ne minejo (glejte poglavje 4.7).

Zlomi

O zlomih so poročali pri 29,7 % (27/91) pediatričnih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.8). Zlomi kosti so se večinoma pojavili pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, in so bili lokalizirani v spodnjih okončinah (posebej stegnenica, golenica, stopalo in mečnica). Tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih so se nekateri zlomi pojavili ob padcu ali drugi poškodbi prizadetega območja. Štirinajst bolnikov je imelo več kot enkratni primer zloma. Pri večini pediatričnih bolnikov so se zlomi zacelili (glejte poglavje 4.8). Pri petih pediatričnih bolnikih so zaradi zlomov zdravljenje z zdravilom Rozlytrek začasno prekinili. Pri šestih pediatričnih bolnikih so zaradi zlomov zdravljenje ukinili.

Bolnike z znaki ali simptomi zloma (kot je bolečina, nenormalna hoja, spremembe v mobilnosti, deformacija) je treba nemudoma oceniti.

Hiperurikemija

Pri zdravljenju bolnikov z entrektinibom so opazili hiperurikemijo. Koncentracijo sečne kisline v serumu je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek in periodično med samim zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hiperurikemije. Pri znakih in simptomih hiperurikemije je treba uvesti zdravljenje z zdravili, ki znižajo koncentracijo sečne kisline, če je klinično indicirano, in zdravljenje z zdravilom Rozlytrek odložiti. Odmerek zdravila Rozlytrek je treba prilagoditi glede na izrazitost, opisano v preglednici 3 v poglavju 4.2.

Kongestivno srčno popuščanje

V kliničnih preskušanjih zdravila Rozlytrek so pri 5,4 % bolnikov poročali o kongestivnem srčnem popuščanju (glejte poglavje 4.8). Opažali so ga tako pri bolnikih z anamnezo srčne bolezni kot pri bolnikih brez nje. Pri 63,0 % bolnikov je po uvedbi ustrezne klinične obravnave in/ali zmanjšanju odmerka oziroma prekinitvi uporabe zdravila Rozlytrek kongestivno srčno popuščanje izzvenelo.

Bolnikom s simptomi ali znanimi dejavniki tveganja za kongestivno srčno popuščanje je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek treba preveriti iztisni delež levega prekata (LVEF). Bolnike, ki prejemajo zdravilo Rozlytrek, je treba skrbno spremljati. Bolnike, pri katerih se pojavijo klinični znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja, vključno s kratko sapo ali edemi, je treba ovrednotiti in zdraviti, kot je klinično ustrezno.

Glede na izrazitost kongestivnega srčnega popuščanja je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek prilagoditi, kot je opisano v preglednici 3 v poglavju 4.2.

Podaljšanje intervala QTc

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek, opazili podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.8).

Uporabi zdravila Rozlytrek se je treba izogibati pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja QTc interval daljši od 450 ms, pri bolnikih s sindromom prirojenega dolgega QTc in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc.

Zdravilu Rozlytrek se je treba izogibati pri bolnikih z motenim ravnovesjem elektrolitov ali hujšo srčno boleznijo, vključno z nedavnim miokardnim infarktom, kongestivnim srčnim popuščanjem, nestabilno angino in bradiaritmijo. Če lečeči zdravnik meni, da možne koristi zdravila Rozlytrek pri bolniku s katerim koli od teh stanj pretehtajo možna tveganja, je potrebno dodatno spremljanje in razmislek o posvetu s specialistom.

Priporoča se ocena EKG in elektrolitov pred začetkom zdravljenja in po 1 mesecu zdravljenja z zdravilom Rozlytrek. Periodično spremljanje EKG in elektrolitov med zdravljenjem je priporočljivo, če je klinično indicirano.

Glede na izrazitost podaljšanja intervala QTc je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek prilagoditi, kot prikazuje preglednica 3 v poglavju 4.2.

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Rozlytrek lahko škoduje plodu, če je uporabljeno med nosečnostjo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še do 5 tednov po zadnjem odmerku zdravila Rozlytrek uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito.

Moški bolniki, ki imajo partnerke v rodni dobi, morajo med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek in 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila uporabljati visokoučinkovite kontracepcijske metode (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Interakcije med zdravili

Sočasno jemanje zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A zviša koncentracije entretiniba v plazmi (glejte poglavje 4.5), to pa lahko poveča pogostnost ali resnost neželenih učinkov. Sočasnemu jemanju zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A se je treba izogibati. Če je pri odraslih bolnikih sočasno jemanje s temi zdravili nujno potrebno, je treba odmerek zdravila Rozlytrek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek se je treba izogibati uživanju grenivk, izdelkov iz grenivk in grenkih pomaranč.

Sočasno jemanje zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi spodbujevalci CYP3A ali P-gp zniža koncentracije entretiniba v plazmi (glejte poglavje 4.5), kar lahko zmanjša učinkovitost zdravila Rozlytrek in temu se je treba izogibati.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 600-mg odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki entrektiniba na druga zdravila

Vpliv entrektiniba na substrate CYP

Entrektinib je šibek zaviralec CYP3A4. Sočasno jemanje 600 mg entrektiniba enkrat na dan s peroralnim midazolamom (občutljiv substrat CYP3A) je pri bolnikih zvišalo AUC midazolama za 50 %, $C_{\max}$ midazolama pa znižalo za 21 %. Pri sočasnem jemanju entrektiniba z občutljivimi substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (kot so cisaprid, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimožid, kinidin, takrolimus, alfentanil in sirolimus) je zaradi povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov potrebna previdnost.

Vpliv entrektiniba na substrate P-gp

Podatki *in vitro* kažejo, da lahko entrektinib zavira P-glikoprotein (P-gp).

Sočasna uporaba enkratnega 600-mg odmerka entrektiniba z digoksinom (občutljivi substrat P-gp) je povečala $C_{\max}$ digoksina za 28 %, AUC pa za 18 %. Ledvični očistek digoksina je bil med zdravljenjem s samim digoksinom podoben kot med sočasno uporabo digoksina in entrektiniba; to kaže, da entrektinib minimalno vpliva na ledvični očistek digoksina.

Učinek entrektiniba na absorpcijo digoksina ni klinično pomemben, ni pa znano, ali ima entrektinib večji vpliv na občutljive peroralne substrate P-gp (kot je dabigatran eteksilat).

Vpliv entrektiniba na substrate BCRP

V študijah *in vitro* so opazili zaviranje BCRP.

Klinični pomen tega zaviranja ni znan, pri sočasnem jemanju občutljivih peroralnih substratov BCRP (kot so metotreksat, mitoksantron, topotekan, lapatinib) z entrektinibom pa je potrebna previdnost zaradi tveganja povečane absorpcije.

Vpliv entrektiniba na substrate drugih prenašalcev

Podatki *in vitro* kažejo, da entrektinib lahko šibko zavira organski anionski prenašalni polipeptid (organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1. Klinični pomen tega zaviranja ni znan, pri sočasnem jemanju občutljivih peroralnih substratov OATP1B1 (kot so atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin repaglinid, bosentan) z entrektinibom pa je potrebna previdnost zaradi tveganja povečane absorpcije.

Vpliv entrektiniba na substrate encimov, ki jih regulira PXR

V študijah *in vitro* so opazili, da lahko entrektinib lahko spodbuja encime, ki jih regulira pregnanski X receptor (PXR) (npr. CYP2C družina in UGT). Sočasno jemanje entrektiniba s substrati CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19 (npr. repaglinid, varfarin, tolbutamid ali omeprazol) lahko zniža njihovo izpostavljenost.

Peroralni kontraceptivi

Trenutno ni znano, če lahko entrektinib zmanjša učinkovitost hormonskih sistemskih kontraceptivov. Zato ženskam, ki uporabljajo hormonske sistemske kontraceptive, priporočamo, da dodatno uporabijo še pregradno metodo (glejte poglavje 4.6).

Učinki drugih zdravil na entrektinib

Na podlagi podatkov *in vitro* je CYP3A4 prevladujoči encim za presnovo entrektiniba in nastanek njegovega glavnega aktivnega presnovka M5.

Vpliv induktorjev CYP3A4 ali P-gp na entrektinib

Sočasna uporaba več peroralnih odmerkov rifampina (ki je močan induktor CYP3A) z enkratnim peroralnim odmerkom entrektiniba je zmanjšala AUC_{inf} entrektiniba za 77 %, C_{max} pa za 56 %.

Sočasni uporabi entrektiniba z induktorji CYP3A/P-gp (med drugim so to karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin, šentjanževka – [*Hypericum perforatum*], apalutamid, ritonavir, deksametazon) se je treba izogibati.

Če se sočasni uporabi zdravila Rozlytrek in deksametazona ni mogoče izogniti, mora priporočila za odmerjanje deksametazona določiti zdravstveni delavec.

Vpliv zaviralcev CYP3A4 ali P-gp na entrektinib

Sočasna uporaba itakonazola, močnega zaviralca CYP3A4, z enkratnim peroralnim odmerkom entrektiniba je povečala AUC_{inf} za 600 %, C_{max} pa za 173 %. Na podlagi fiziološko zasnovanega farmakokinetičnega modeliranja se pričakuje podoben učinek pri otrocih, mlajših od 2 let.

Sočasni uporabi močnih in zmernih zaviralcev CYP3A (med drugim so to ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itakonazol, vorikonazol, posakonazol, grenivka, grenka pomaranča) se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek entrektiniba prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Čeprav večjega vpliva zdravil, ki zavirajo P-gp na farmakokinetiko entrektiniba ni pričakovati, je v primeru uporabe močnih ali zmernih zaviralcev P-gp (kot so verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoksamin, paroksetin) skupaj z entrektinibom potrebna previdnost zaradi tveganja povečanja izpostavljenosti entrektinibu (glejte poglavje 5.2).

Vpliv zdravil, ki zvišujejo pH v želodcu na entrektinib

Sočasno jemanje zaviralca protonske črpalke lansoprazola z enkratnim 600-mg odmerkom entrektiniba je znižala AUC entrektiniba za 25 %, C_{max} pa za 23 %.

Med sočasno uporabo entrektiniba in zaviralcev protonske črpalke ali drugih zdravil, ki zvišujejo želodčni pH (npr. antagonistov receptorjev H2 ali antacidov), odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Bolnice v rodni dobi morajo pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Rozlytrek opraviti medicinsko preverjen test nosečnosti.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj še 5 tednov po zadnjem odmerku zdravila Rozlytrek uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito.

Trenutno ni znano, ali lahko entrektinib zmanjša učinkovitost hormonskih sistemskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5). Ženske, ki uporabljajo hormonske sistemske kontraceptive, naj dodatno uporabijo še pregrado metodo.

Bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Rozlytrek uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Podatkov o uporabi entrektiniba pri nosečnicah ni. Na podlagi študij na živalih in mehanizma delovanja lahko entrektinib škoduje plodu, če je uporabljen pri nosečnici (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Zdravilo Rozlytrek ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri tistih ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Bolnice, ki prejemajo zdravilo Rozlytrek, je treba seznaniti z možnostjo okvar pri plodu. Bolnicam je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če zanosijo.

Dojenje

Ni znano, ali se entrektinib ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materinem mleku. Tveganja za dojene otroke ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Na živalih niso izvedli študij plodnosti za ugotavljanje vpliva entrektiniba (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rozlytrek ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da se pri njih med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek pojavijo kognitivni neželeni učinki, sinkopa, zamegljen vid ali omotica, ne vozijo in naj ne upravljajo strojev, dokler simptomi ne minejo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) so bili utrujenost, zaprtje, driska, omotica, disgevizija, edem, povečana telesna masa, anemija, povišana vrednost kreatinina v krvi, navzea, disestezija, bolečina, bruhanje, zvišana telesna temperatura, artralgiya, zvišana aspartat aminotransferaza, dispneja, kognitivne motnje, kašelj in zvišana alanin aminotransferaza. Najpogostejši resni neželeni učinki ($\geq 2\%$) so bili okužba pljuč (5,3 %), zlomi (4,1 %), dispneja (3,6 %), kognitivne motnje (2,9 %), plevralni izliv (2,5 %) in zvišana telesna temperatura (2,5 %). Ukinitiv zdravljenja zaradi neželenega učinka je bila prisotna pri 6,0 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V preglednici 4 so povzeti neželeni učinki zdravila pri 762 odraslih in 91 pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek v treh kliničnih preskušanjih pri odraslih (ALKA, STARTRK-1 in STARTRK-2) in enem kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih (STARTRK-NG) in enem kliničnem preskušanju pri odraslih in pediatričnih bolnikih (TAPISTRY). Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 8,6 meseca.

V preglednici 5 so vključeni podatki za pediatrične bolnike iz treh kliničnih študij: STARTRK-NG, STARTRK-2 in TAPISTRY. Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 11,1 meseca. Podatki za pediatrične bolnike v opisu izbranih neželenih učinkov odražajo izpostavljenost zdravilu Rozlytrek v tej razširjeni pediatrični varnostni populaciji ($n = 91$). Varnostni profil, opažen pri razširjeni pediatrični populaciji, je bil skladen z znanim pediatričnim varnostnim profilom iz integrirane varnostne populacije v spodnji preglednici 4.

Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih po MedDRA. Uporabljene so naslednje kategorije pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do

< 1/100), redki ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Neželeni učinki zdravila, ugotovljeni v kliničnih preskušanjih pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rozlytrek (n = 853)

Organski sistem	Neželeni učinek	Vse stopnje (%)	Kategorija pojavnosti (vse stopnje)	≥ 3 . stopnja (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil	15,7	zelo pogosti	2,7
	okužba pljuč ¹	14,4	zelo pogosti	6,1*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	33,4	zelo pogosti	9,7
	nevtropenija ²	15,8	zelo pogosti	6,1
Presnovne in prehranske motnje	povečanje telesne mase	34,1	zelo pogosti	10,6
	hiperurikemija	16,4	zelo pogosti	2,3
	zmanjšan apetit	13,0	zelo pogosti	0,7
	dehidracija	6,6	pogosti	1,1
	sindrom tumorske lize	0,2	občasni	0,2*
Bolezni živčevja	omotica ³	36,5	zelo pogosti	1,9
	disgevizija	35,8	zelo pogosti	0,2
	disestezija ⁴	24,9	zelo pogosti	0,4
	kognitivne motnje ⁵	23,3	zelo pogosti	3,6
	periferna senzorična nevropatija ⁶	16,2	zelo pogosti	1,1
	glavobol	16,1	zelo pogosti	0,6
	ataksija ⁷	15,1	zelo pogosti	1,5
	motnje spanja ⁸	12,8	zelo pogosti	0,4
	motnje razpoloženja ⁹	9,4	pogosti	0,6
	sinkopa	5,0	pogosti	3,5
Očesne bolezni	zamegljen vid ¹⁰	11,7	zelo pogosti	0,2
Srčne bolezni	kongestivno srčno popuščanje ¹¹	5,4	pogosti	2,5*
	podaljšanje QTc na elektrokardiogramu	3,6	pogosti	0,9
	miokarditis	0,2	občasni	0,1
Žilne bolezni	hipotenzija ¹²	15,9	zelo pogosti	2,3
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	23,8	zelo pogosti	4,9*
	kašelj	21,1	zelo pogosti	0,4
	plevralni izliv	6,0	pogosti	2,2
Bolezni prebavil	zaprtost	42,3	zelo pogosti	0,4
	driska	37,9	zelo pogosti	2,2
	navzea	30,0	zelo pogosti	0,6
	bruhanje	25,1	zelo pogosti	1,1
	bolečine v trebuhu	11,6	zelo pogosti	0,6
	disfagija	10,7	zelo pogosti	0,6
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana AST	21,1	zelo pogosti	2,9
	zvišana ALT	20,2	zelo pogosti	3,2
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj ¹³	13,4	zelo pogosti	1,2
	fotosenzitivne reakcije	1,9	pogosti	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	21,0	zelo pogosti	0,7
	mialgija	19,7	zelo pogosti	0,8
	zlomi ¹⁴	11,3	zelo pogosti	3,4
	šibkost mišic	10,4	zelo pogosti	1,3

Organski sistem	Neželeni učinek	Vse stopnje (%)	Kategorija pojavnosti (vse stopnje)	≥ 3. stopnja (%)
Bolezni sečil	zvišan kreatinin v krvi	31,5	zelo pogosti	1,2
	retencija urina ¹⁵	10,4	zelo pogosti	0,6
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ¹⁶	43,5	zelo pogosti	5,0
	edem ¹⁷	34,3	zelo pogosti	1,8
	bolečina ¹⁸	25,6	zelo pogosti	1,5
	zvišana telesna temperatura	23,8	zelo pogosti	0,9
*Stopnje 3 do 5, vključno s smrtnimi primeri (vključno s 4 primeri pljučnice, 3 primeri dispneje, 1 primerom srčnega popuščanja in 1 primerom sindroma tumorske lize). ¹ Okužba pljuč (bronhitis, okužba spodnjih dihal, okužba pljuč, pljučnica, okužba dihal, okužba zgornjih dihal) ² Nevtropenija (nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev) ³ Omotica (omotica, vrtoglavica, posturalna omotica) ⁴ Disestezijska (parestezijska, hiperestezijska, hipestezijska, disestezijska) ⁵ Kognitivne motnje (kognitivna motnja, stanje zmedenosti, okvara spomina, motnja pozornosti, amnezija, spremembe duševnega stanja, halucinacije, delirij, dezorientacija, megla v možganih, motnja pozornosti s hiperaktivnostjo, "vidne halucinacije", "slušne halucinacije", duševna okvara, duševna motnja) ⁶ Periferna senzorična nevropatija (nevralgija, periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija) ⁷ Ataksija (ataksija, motnja ravnotežja, motnje hoje) ⁸ Motnje spanja (čezmerna dnevna zaspanost, nespečnost, motnje spanja, somnolenca) ⁹ Motnje razpoloženja (anksioznost, vpliv na razpoložensko labilnost, afektivna motnja, vznemirjenost, depresivno razpoloženje, evforično razpoloženje, sprememba razpoloženja, nihanje razpoloženja, razdražljivost, depresija, persistentna depresivna motnja, psihomotorični zaostanek) ¹⁰ Zamegljen vid (diplopija, zamegljen vid, okvara vida) ¹¹ Kongestivno srčno popuščanje (akutno popuščanje desnega prekata, srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kronično popuščanje desnega prekata, zmanjšan iztisni delež, pljučni edem) ¹² Hipotenzija (hipotenzija, ortostatska hipotenzija) ¹³ Izpuščaj (izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, pruritični izpuščaj, eritematozni izpuščaj, papulozni izpuščaj) ¹⁴ Zlomi (zlom acetabuluma, zlom gležnja, avulzijski zlom, burzitis, poškodba hrustanca, zlom ključnice, kompresijski zlom, zlom stegneničnega vratu, zlom stegenice, zlom mečnice, zlom stopala, zlom, zlom križnice, zlom roke, zlom kolka, zlom nadlahtnice, zlom iliuma, zlom čeljusti, poškodba sklepa, zlom okončine, zlom spodnje okončine, zlom ledvenega vretenca, osteoporotični zlom, patološki zlom, zlom medenice, zlom reber, spinalni kompresijski zlom, zlom hrbtenice, spondilolisteza, zlom prsnice, stresni zlom, sinovialna ruptura, zlom prsnega vretenca, zlom golenice, zlom podlahtnice, zlom zapestja) ¹⁵ Retencija urina (retencija urina, urinska inkontinenca, težave z začetkom uriniranja in vzdrževanjem toka urina, motnje uriniranja, nujna potreba po uriniranju) ¹⁶ Utrujenost (utrujenost, astenija) ¹⁷ Edem (edem obraza, zastajanje tekočine, generalizirani edemi, lokalizirani edemi, edemi, periferni edemi, periferno otekanje) ¹⁸ Bolečina (bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, mišično-skeletna prsna bolečina, mišično-skeletna bolečina, bolečina v okončini)				

Preglednica 5: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek med kliničnimi preskušnji (n = 91)

Organski sistem	Pogostnost	Dojenčki in malčki ¹ (n = 21)	Otroci ² (n = 55)	Mladostniki ³ (n = 15)	Vsi pediatrični bolniki (n = 91)
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba pljuč (28,6 %), okužba sečil (23,8 %)	okužba sečil (23,6 %), okužba pljuč (16,4 %)		okužba sečil (19,8 %), okužba pljuč (17,6 %)
	pogosti			okužba pljuč (6,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija (61,9 %), nevtropenija (47,6 %)	anemija (34,5 %), nevtropenija (27,3 %)	anemija (33,3 %), nevtropenija (33,3 %)	anemija (40,7 %), nevtropenija (33, %)

Organski sistem	Pogostnost	Dojenčki in malčki ¹ (n = 21)	Otroci ² (n = 55)	Mladostniki ³ (n = 15)	Vsi pediatrični bolniki (n = 91)
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	povečanje telesne mase (23,8 %), zmanjšán apetit (14,3 %)	povečanje telesne mase (38,5 %), zmanjšán apetit (29,1 %), dehidracija (12,7 %)	povečanje telesne mase (53,3 %), zmanjšán apetit (13,3 %), hiperurikemija (13,3 %)	povečanje telesne mase (38,5 %), zmanjšán apetit (23,1 %)
	pogosti	dehidracija (4,8 %), hiperurikemija (4,8 %)	hiperurikemija (3,6 %)		dehidracija (8,8 %), hiperurikemija (5,5 %)
Bolezni živčevja	zelo pogosti		glavobol (32,7 %), motnje razpoloženja (16,4 %), motnje spanja (16,4 %), omotica (14,5 %), ataksija (10,9 %)	disgevizija (20 %), motnje razpoloženja (13,3 %), kognitivne motnje (13,3 %), disesteziija (13,3 %)	glavobol (20,9 %), motnje razpoloženja (14,3 %), motnje spanja (13,2 %)
	pogosti	motnje razpoloženja (9,5 %), motnje spanja (9,5 %), kognitivne motnje (9,5 %), ataksija (4,8 %), periferna senzorična nevropatija (4,8 %), sinkopa (4,8 %)	kognitivne motnje (9,1 %), disgevizija (9,1 %), disesteziija (5,5 %), sinkopa (5,5 %), periferna senzorična nevropatija (5,5 %)	glavobol (6,7 %), motnje spanja (6,7 %), periferna senzorična nevropatija (6,7 %), sinkopa (6,7 %)	kognitivne motnje (9,9 %), omotica (8,8 %), disgevizija (8,8 %), ataksija (7,7 %), disesteziija (5,5 %), periferna senzorična nevropatija (5,5 %), sinkopa (5,5 %)
Očesne bolezni	pogosti		zamegljen vid (7,3 %)	zamegljen vid (6,7 %)	zamegljen vid (5,5 %)
Srčne bolezni	pogosti	kongestivno srčno popuščanje (9,5 %), podaljšanje QT na elektrokardiogramu (9,5 %)	kongestivno srčno popuščanje (5,5 %), podaljšanje QT na elektrokardiogramu (5,5 %)		kongestivno srčno popuščanje (5,5 %), podaljšanje QT na elektrokardiogramu (5,5 %)
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija (9,5 %)	hipotenzija (7,3 %)	hipotenzija (6,7 %)	hipotenzija (7,7 %)

Organski sistem	Pogostnost	Dojenčki in malčki ¹ (n = 21)	Otroci ² (n = 55)	Mladostniki ³ (n = 15)	Vsi pediatrični bolniki (n = 91)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kašelj (42,9 %)	kašelj (40 %)	kašelj (20 %), dispneja (13,3 %)	kašelj (37,4 %)
	pogosti	dispneja (4,8 %)	dispneja (9,1 %), plevralni izliv (5,5 %)	plevralni izliv (6,7 %)	dispneja (8,8 %), plevralni izliv (4,4 %)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bruhanje (47,6 %), driska (42,9 %), zaprtje (42,9 %)	bruhanje (43,6 %), driska (43,6 %), zaprtje (36,4 %), navzea (34,5 %), bolečine v trebuhu (25,5 %)	navzea (40 %), zaprtje (33,3 %), bruhanje (20 %), driska (20 %), bolečine v trebuhu (13,3 %)	bruhanje (40,7 %), driska (39,6 %), zaprtje (37,4 %), navzea (28,6 %), bolečine v trebuhu (19,8 %),
	pogosti	bolečine v trebuhu (9,5 %), navzea (4,8 %)			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišana ALT (47,6 %), zvišana AST (42,9 %)	zvišana AST (29,1 %), zvišana ALT (25,5 %)	zvišana AST (53,3 %), zvišana ALT (46,7 %)	zvišana AST (36,3 %), zvišana ALT (34,1 %)
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (38,1 %)	izpuščaj (21,8 %)		izpuščaj (22 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti		zlomi (40 %), artralgijska (16,4 %)	zlomi (20 %), šibkost mišic (13,3 %), mialgija (13,3 %)	zlomi (29,7 %), artralgijska (11,0 %)
	pogosti	zlomi (9,5 %)	šibkost mišic (7,3 %), mialgija (7,3 %)	artralgijska (6,7 %)	šibkost mišic (6,6 %), mialgija (6,6 %)
Bolezni sečil	zelo pogosti	zvišan kreatinin v krvi (19 %)	zvišan kreatinin v krvi (34,5 %), retencija urina (18,2 %)	zvišan kreatinin v krvi (46,7 %)	zvišan kreatinin v krvi (33 %), retencija urina (14,3 %)
	pogosti	retencija urina (9,5 %)		retencija urina (6,7 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	zvišana telesna temperatura (61,9 %)	zvišana telesna temperatura (50,9 %), utrujenost (40 %), bolečina (30,9 %), edem (14,5 %)	bolečina (33,3 %), zvišana telesna temperatura (33,3 %), utrujenost (20 %)	utrujenost (28,6 %), bolečina (26,4 %), zvišana telesna temperatura (50,5 %), edem (11 %)

Organski sistem	Pogostnost	Dojenčki in malčki ¹ (n = 21)	Otroci ² (n = 55)	Mladostniki ³ (n = 15)	Vsi pediatrični bolniki (n = 91)
	pogosti	bolečina (9,5 %), edem (9,5 %), utrujenost (4,8 %)			
% se nanaša na vse stopnje ¹ Dojenčki/malčki (starost ≥ 28 dni do < 24 mesecev): neželeni učinki stopnje ≥ 3, o katerih so poročali, so bili nevtropenija, povečanje telesne mase, okužba pljuč, anemija, zvišanje AST, bolečine v trebuhu in okužba sečil. ² Otroci (starost ≥ 24 mesecev do < 12 let): neželeni učinki stopnje ≥ 3, o katerih so poročali, so bili nevtropenija, povečanje telesne mase, zlomi, okužba pljuč, anemija, zvišanje ALT, sinkopa, zvišanje AST, ataksija, dispneja, bolečine v trebuhu, kongestivno srčno popuščanje, utrujenost, glavobol, bolečina, zvišana telesna temperatura, okužba sečil, artralgijska, kognitivne motnje, zaprtje, kašelj, zmanjšan apetit, dehidracija, hipotenzija, šibkost mišic, edem in bruhanje. ³ Mladostniki (starost ≥ 12 do < 18 let): neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili nevtropenija, povečanje telesne mase, zlomi, okužba pljuč in glavobol.					

Opis izbranih neželenih učinkov

Kognitivne motnje

V kliničnih preskušanjih so poročali o različnih kognitivnih simptomih (glejte poglavje 4.4). Med njimi so bili učinki, kot so kognitivne motnje (6,4 %), stanje zmedenosti (6,2 %), okvara spomina (4,9 %), motnje pozornosti (4,1 %), amnezija (2,3 %), spremembe duševnega stanja (0,9 %), halucinacije (0,8 %), delirij (0,8 %), dezorientacija (0,5 %), megla v možganih (0,4 %), motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (0,2 %), vidne halucinacije (0,2 %), slušne halucinacije (0,1 %), duševna okvara (0,1 %) in duševna motnja (0,1 %). O kognitivnih motnjah 3. stopnje so poročali pri 3,6 % bolnikov. Pogostnost teh neželenih učinkov je bila med odraslimi bolniki večja pri bolnikih, ki so izhodiščno imeli bolezen osrednjega živčevja (30 %), kot pri tistih, ki niso imeli bolezni osrednjega živčevja (22,6 %). Mediano trajanja do nastopa kognitivnih motenj je bilo 0,95 meseca. V pediatrični populaciji je imelo 2,2 % (2/91) bolnikov motnje pozornosti 1. stopnje in 2,2 % (2/91) bolnikov motnje pozornosti 2. stopnje.

Zlomi

Zlomi so se pojavili pri 9,1 % (69/762) odraslih bolnikov in pri 29,7 % (27/91) pediatričnih bolnikov. Na splošno je bila ocena o vpletenosti tumorja na mestu zloma nezadostna, vendar pa so pri nekaterih odraslih bolnikih poročali o radiološki nenormalnosti, ki nakazuje možnost vpletenosti tumorja. Tako pri odraslih kot tudi pediatričnih bolnikih so večino zlomov predstavljali zlomi kolka ali drugi zlomi spodnjih okončin (zlom stegenice ali zlom golenice), nekateri zlomi pa so se pojavili ob padcu ali drugi poškodbi.

Mediani čas do zloma je bil 8,11 meseca (razpon: 0,26 meseca do 45,34 meseca) pri odraslih. Zdravljenje z zdravilom Rozlytrek so začasno prekinili pri 26,1 % odraslih, pri katerih so se pojavili zlomi. Zaradi zlomov so zdravljenje z zdravilom Rozlytrek začasno prekinili pri 18 odraslih bolnikih, pri 2 odraslih bolnikih pa so zaradi zlomov zdravljenje z zdravilom Rozlytrek ukinili. Dvema odraslima bolnikoma so zaradi zlomov odmere zdravila Rozlytrek zmanjšali.

Skupno je bilo poročenih 52 dogodkov zlomov pri 27 pediatričnih bolnikih, pri 14 bolnikih pa je prišlo do več kot enega zloma. Pri pediatričnih bolnikih so se zlomi večinoma pojavili pri bolnikih, mlajših od 12 let. Pri 85,2 % (23/27) pediatričnih bolnikov so se zlomi zacementirali. Mediani čas do zloma pri pediatričnih bolnikih je bil 4,3 meseca (razpon: 2,0 meseca do 28,65 meseca). Dvanajst bolnikov je imelo zlome 2. stopnje in 10 bolnikov zlome 3. stopnje. Sedem zlomov 3. stopnje je bilo resnih. Zdravljenje z zdravilom Rozlytrek so začasno prekinili pri 18,5 % (5/27) pediatričnih bolnikov, pri katerih se je pojavil zlom. Pri šestih pediatričnih bolnikih so zaradi zlomov zdravljenje z zdravilom Rozlytrek ukinili. Enemu pediatričnemu bolniku so zaradi zlomov odmere zdravila Rozlytrek zmanjšali.

Ataksija

O ataksiji (vključno z dogodki ataksije, motnjami ravnotežja in motnjami hoje) so poročali pri 15,1 % bolnikov. Mediani čas do pojava ataksije je bil 0,5 meseca (razpon: 0,03 do 65,48 meseca), mediano trajanje je bilo 0,7 meseca (razpon: 0,03 do 11,99 meseca). Pri večini bolnikov (55,8 %) se je stanje po pojavu ataksije izboljšalo. Z ataksijo povezani neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri starejših bolnikih (24,2 %) v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let (11,8 %).

Sinkopa

O dogodkih sinkope so poročali pri 5,0 % bolnikov. Pri nekaterih bolnikih so o sinkopi poročali sočasno s hipotenzijo, dehidracijo ali podaljšanjem QTc intervala, pri nekaterih drugih bolnikih pa niso poročali o sočasnih povezanih stanjih.

Podaljšanje QTc intervala

Med 853 bolniki, ki so prejeli entrektinib med kliničnimi preskušanji, je po začetku jemanja entrektiniba pri 47 bolnikih (7,2 %) z vsaj eno oceno EKG po izhodišču prišlo do podaljšanja intervala QTcF > 60 ms, 27 (4,1 %) bolnikov pa je imelo interval QTcF > 500 ms (glejte poglavje 4.4).

Periferna senzorična nevropatija

O periferni senzorični nevropatiji so poročali pri 16,2 % bolnikov. Mediani čas do nastopa je bil 0,71 meseca (razpon: 0,03 meseca do 81,97 meseca), mediano trajanje pa je bilo 0,9 meseca (razpon: 0,07 meseca do 41 mesecev). Pri 48,6 % bolnikov se je stanje po neželenem učinku periferne nevropatije popravilo.

Bolezni oči

Bolezni oči, o katerih so poročali med kliničnimi preskušanji, so vključevale zamegljen vid (9 %), okvaro vida (1,9 %) in diplopijo (1,8 %). Mediani čas do nastopa bolezni oči je bil 1,9 meseca (razpon: 0,03 meseca do 49,61 meseca). Mediano trajanje bolezni oči je bila 1,2 meseca (razpon: 0,03 meseca do 14,98 meseca). Pri 54 % bolnikov se je stanje po neželenih učinkih bolezni oči popravilo.

Pediatrična populacija

Celokupni varnostni profil zdravila Rozlytrek je pri pediatrični populaciji v splošnem podoben varnostnemu profilu pri odraslih.

Varnost zdravila Rozlytrek pri pediatričnih bolnikih so ocenjevali na podlagi podatkov 91 pediatričnih bolnikov v treh kliničnih preskušanjih (STARTRK-NG, STARTRK-2 in TAPISTRY). Od teh je bilo 21 bolnikov starih od 28 dni do < 2 leti, 55 bolnikov od ≥ 2 do < 12 let in 15 bolnikov od ≥ 12 do < 18 let.

Neželeni učinki in laboratorijske nepravilnosti 3. in 4. stopnje, ki so se pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi bolniki pojavljali pogostejše (najmanj 5-% povečanje incidence), so bili nevtropenija (19,8 % v primerjavi s 4,5 %), povečanje telesne mase (18,7 % v primerjavi z 9,6 %), zlomi kosti (11 % v primerjavi z 2,5 %) in okužba pljuč (11 % v primerjavi s 5,5 %). Pri 91 bolnikih v razširjeni pediatrični varnostni populaciji niso opazili dogodkov 5. stopnje. Dogodki 3. in 4. stopnje, ki so se pojavljali s pogostnostjo ≥ 5 %, so bili nevtropenija (19,8 %), povečanje telesne mase (18,7 %), zlomi (11 %), okužba pljuč (11 %) in anemija (8,8 %).

Varnostni profil v vsaki od starostnih skupin (dojenčki in malčki, otroci in mladostniki) je podoben splošnemu varnostnemu profilu zdravila Rozlytrek pri pediatričnih bolnikih.

Starejši bolniki

Med 853 bolniki, ki so prejeli entrektinib med kliničnimi preskušanji je bilo 227 (26,6 %) bolnikov starih 65 let ali več, 53 (6,2 %) bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Celokupni varnostni profil entrektiniba pri starejših bolnikih je podoben varnostnemu profilu, opaženem pri bolnikih, mlajših od 65 let. Neželeni učinki, ki so se pri starejših pojavili pogostejše (najmanj 5-% povečanje incidence) kot pri bolnikih, mlajših od 65 let, so bili omotica (44,9 % v primerjavi s 33,4 %), zvišan kreatinin v krvi

(35,7 % v primerjavi s 30 %), hipotenzija (19,8 % v primerjavi s 14,5 %) in ataksija (24,2 % v primerjavi s 11,8 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnike, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je treba skrbno kontrolirati in pri njih uvesti podporno oskrbo. Za entrektinib ni znanih antidotov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz. Oznaka ATC: L01EX14

Mehanizem delovanja

Entrektinib je zaviralec tropomiozin receptorskih tirozin-kinaz TRKA, TRKB oziroma TRKC (ki jih kodirajo geni nevrotropne receptorske tirozin-kinaze [NTRK] NTRK1, NTRK2 oziroma NTRK3), protoonkogene tirozin-protein-kinaze ROS (ROS1) in anaplastične limfomske kinaze (ALK), IC₅₀ vrednosti 0,1 do 2 nM. Glavni aktivni presnovek entrektiniba, M5, je imel *in vitro* podobno moč in aktivnost proti TRK, ROS1 in ALK.

Fuzijske beljakovine, ki vključujejo kinazne domene TRK, ROS1 oziroma ALK, imajo tumorski potencial zaradi hiperaktivacije navzdolnih signalnih poti s posledično neomejeno proliferacijo celic. Entrektinib je pokazal *in vitro* ter *in vivo* zaviranje linij rakavih celic, ki izvirajo iz več vrst tumorjev, vključno s podkožnimi in intrakranialnimi tumorji s fuzijo gena NTRK, ROS1 in ALK.

Predhodna zdravljenja z drugimi zdravili, ki zavirajo enake kinaze, lahko privedejo do rezistence na entrektinib. Rezistentne mutacije kinazne domene TRK, ki so jih identificirali po ukinitvi jemanja entrektiniba, vključujejo NTRK1 (G595R, G667C) in NTRK3 (G623R, G623E in G623K). Rezistentne mutacije kinazne domene ROS1, ki so jih identificirali po ukinitvi jemanja entrektiniba, vključujejo G2032R, F2004C in F2004I.

Molekularni vzroki primarne rezistence na entrektinib niso znani. Zato ni znano, če prisotnost sočasnega onkogenega gonila poleg genske fuzije NTRK vpliva na učinkovitost inhibicije TRK.

Klinična učinkovitost in varnost

Solidni tumorji s fuzijo gena NTRK

Učinkovitost pri odraslih bolnikih

Učinkovitost zdravila Rozlytrek so ocenili v združeni podskupini odraslih bolnikov z neoperabilnimi ali razsejanimi solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK, ki so bili vključeni v eno od treh multicentričnih odprtih kliničnih preskušanj z eno skupino (ALKA, STARTRK-1 in STARTRK-2) ali v multicentrično odprto klinično preskušanje TAPISTRY z več kohortami. Za vključitev v združeno analizo podskupine so bolniki morali imeti potrjene solidne tumorje s prisotno fuzijo gena NTRK, merljivo bolezen glede na merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1, najmanj 12 mesecev sledenja od prve ocene tumorja po začetku zdravljenja in nobenega predhodnega

zdravljenja z zaviralcem TRK (bolniki z znanimi sočasnimi gonilnimi mutacijami, so bili izključeni). Bolniki s primarnimi tumorji osrednjega živčevja so bili ocenjeni posebej z uporabo meril RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria). Bolniki so prejeli zdravilo Rozlytrek v odmerku 600 mg na dan peroralno do nesprejemljive toksičnosti ali napredovanja bolezni. Primarna opazovana dogodka sta bila delež objektivnega odgovora (ORR – objective response rate) in trajanje odgovora (DOR – duration of response) po oceni slepljenega, neodvisnega centralnega pregleda (BICR - Blinded Independent Central Review) in po merilih RECIST v1.1.

Učinkovitost so ocenili pri 242 bolnikih s solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK, ki so bili vključeni v ta preskušanja. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile: 47,5 % moških, mediana starost 58 let (razpon: od 19 let do 92 let), 37,2 % jih je bilo starih 65 let ali več, 9,9 % jih je bilo starih 75 let ali več, 49,4 % je bilo belcev, 36,5 % Azijcev, 3,3 % hispanske ali latinske populacije in 61,9 % preiskovancev ni nikoli kadilo. Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) je bilo 0 (42,1 %), 1 (50 %) ali 2 (7,9 %). Večina bolnikov (95,5 %) je imela razsejano bolezen [najpogostejša mesta so bila pljuča (62,8 %), bezgavke (49,2 %), jetra (33,1 %), kosti (31 %) in možgani (16,5 %)], 4,5 % bolnikov je imelo lokalno napredovalo bolezen. 76,9 % bolnikov je imelo operacijo in 52,5 % obsevanje njihove vrste raka. 71,5 % bolnikov je predhodno prejelo sistemsko zdravljenje njihove vrste raka, vključno s kemoterapijo (61,6 %), 37,2 % bolnikov pa predhodno ni prejelo sistemskega zdravljenja za razsejano bolezen. Najpogostejši raki so bili rak pljuč (24,8 %), sarkom (19 %), rak žlez slinavk (15,7 %), rak ščitnice (13,6 %), kolorektalni rak (7 %) in rak dojke (7 %). Celotno mediano trajanje spremljanja je bilo 35,1 meseca.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK, so povzeti v preglednici 6.

Preglednica 6: Celotna učinkovitost po oceni BICR pri odraslih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK

Opazovani dogodek učinkovitosti	Zdravilo Rozlytrek n = 242
Primarni opazovani dogodki (po oceni BICR, RECIST 1.1)	
Delež objektivnega odgovora	
Število odgovorov	152/242
ORR % (95-% IZ*)	62,8 % (56,4; 68,9)
Popolni odgovor, n (%)	41 (16,9 %)
Delni odgovor, n (%)	111 (45,9 %)
Trajanje odgovora**	
Število (%) bolnikov z dogodki	86/152 (56,6 %)
Mediana, meseci (95-% IZ)	22 (16,6; 30,4)
6-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	85 % (80, 91)
9-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	78 % (71, 84)
12-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	69 % (62, 77)
* Intervali zaupanja (IZ) so izračunani po Clopper-Pearsonovi metodi.	
** Mediana in deleži brez dogodka temeljijo na Kaplan-Meierjevih ocenah.	

Delež objektivnega odgovora in trajanje odgovora glede na vrsto tumorja pri odraslih bolnikih, ki so imeli solidne tumorje s fuzijo gena NTRK, je prikazan v spodnji preglednici 7.

Preglednica 7: Učinkovitost glede na vrsto tumorja pri odraslih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK

Vrsta tumorja	bolniki (n = 242)	ORR		DOR
		n (%)	95-% IZ	Razpon (mesece)
sarkom	46	29 (63)	(47,6; 76,8)	2,8; 68,6*
nedrobnocelični rak pljuč	60	38 (63,3)	(49,9; 75,4)	3,1; 71,6
rak slinavke (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8; 94)	2,8; 73,5*
rak dojk (sekretorni)	12	10 (83,3)	(51,6; 97,9)	5,5; 69,9*
rak dojk (nesekretorni)	2	NO, PR	NA	4,2
rak dojk (brez druge opredelitve)	2	NO, NO	NA	NA
rak dojk (duktalni)	1	PD	NA	NA
rak ščitnice	33	20 (60,6)	(42,1; 77,1)	5,6; 60,7
kolorektalni rak	17	6 (35,3)	(14,2; 61,7)	5,6*; 24*
nevroendokrini rak	8	5 (62,5)	(24,5; 91,5)	7,4; 31,1
rak glave in vratu	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 56,5*
rak trebušne slinavke	6	4 (66,7)	(22,3; 95,7)	5,6*; 12,9
neznan primarni rak	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
rak jajčnikov	1	ne-CR/PD	NA	NA
rak maternične sluznice	1	PR	NA	38,2
holangiokarcinom	1	PR	NA	9,3
rak prebavil (drugo)	1	CR	NA	30,4
rak prebavil (ne-CRC)	1	PD	NA	NA
nevroblastom	1	NO	NA	NA
rak prostate	1	PD	NA	NA
rak penisa	1	PD	NA	NA
rak nadledvične žleze	1	PD	NA	NA

* krnjeno
 ORR: delež objektivnega odgovora; DOR: trajanje odgovora; MASC: mamarni analogni sekretorni karcinom, NA: ni smiselno zaradi majhnega števila ali pomanjkanja odgovora; CRC: kolorektalni rak (colorectal cancer); CR: popolni odgovor; PR: delni odgovor, PD: progresivna bolezen, NO: ni mogoče oceniti

Zaradi redkosti rakov s prisotno fuzijo gena NTRK so bili v študijah proučevani bolniki z različnimi vrstami tumorjev, z omejenim številom bolnikov z nekaterimi vrstami tumorjev, kar je privedlo do nezanesljivosti ocene deleža objektivnega odgovora glede na vrsto tumorja. Delež objektivnega odgovora v celotni populaciji ne predstavlja nujno pričakovanega odgovora za specifično vrsto tumorja.

Delež objektivnega odgovora pri 122 bolnikih, ki so imeli obsežno molekularno karakterizacijo pred zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek, je znašal 59,8 % (95-% IZ: 50,6; 68,6); od teh je delež objektivnega odgovora pri 97 bolnikih, ki so imeli poleg fuzije NTRK gena prisotne še druge genomske alteracije, znašal 55,7 % (95-% IZ: 45,2; 65,8); pri 25 bolnikih brez drugih genomskih alteracij pa je delež objektivnega odgovora znašal 76 % (95-% IZ: 54,9; 90,6).

Intrakranialni odgovor

Po oceni BICR je imela podskupina 36 odraslih bolnikov izhodiščno zasevke v osrednjem živčevju, vključno z 20 bolniki z merljivimi lezijami v osrednjem živčevju. Intrakranialni odgovor (IC) po oceni BICR na podlagi meril RECIST verzija 1.1 je bil prisoten pri 14 od teh 20 bolnikov (7 popolnih odgovorov in 7 delnih odgovorov). Delež objektivnega odgovora je znašal 70 % (95-% IZ: 45,7; 88,1) in mediano trajanje odgovora 19,7 meseca (95-% IZ: 7,4; 26,6). Pet od teh 20 bolnikov je prejelo intrakranialno obsevanje možganov 2 meseca pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek.

Primarni tumor osrednjega živčevja

V treh preskušanjih so 16 odraslih bolnikov s primarnimi tumorji osrednjega živčevja zdravili z zdravilom Rozlytrek in jih spremljali vsaj 12 mesecev. Dva izmed 16 odraslih bolnikov sta imela objektivni odgovor po oceni BICR v skladu z merili RANO.

Učinkovitost pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost zdravila Rozlytrek so ocenili pri 44 pediatričnih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK, vključenih v preskušnji STARTRK-NG ali TAPISTRY.

Za vključitev v analizo so bolniki morali imeti potrjene solidne tumorje s prisotno fuzijo gena NTRK, najmanj 6 mesecev sledenja in nobenega predhodnega zdravljenja z zaviralcem TRK; prejeti so morali vsaj en odmerek entrektiniba in imeti merljivo ali ocenljivo bolezen v izhodišču. Bolniki so prejeli odmerek zdravila Rozlytrek od 20 mg do 600 mg enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil potrjen ORR po oceni BICR in po merilih RECIST v1.1 za ekstrakranialne tumorje in za primarne tumorje osrednjega živčevja v skladu z merili RANO. Sekundarna merila izida učinkovitosti so vključevala trajanje potrjenega odgovora po oceni BICR in čas do prvega potrjenega objektivnega odgovora (CR ali PR).

Izhodiščne demografske značilnosti in bolezenske značilnosti so bile: 45,5 % moških, mediana starost 4 leta (razpon: 2 meseca do 15 let), 52,3 % belcev, 34,1 % Azijcev in 9,1 % hispanske ali latinske populacije, z mediano telesno površino 0,73 m² (razpon: 0,2-1,9 m²). Izhodiščno je imelo 23,8 % bolnikov razsejano bolezen in 76,2 % bolnikov lokalno napredovalo bolezen; 43,2 % bolnikov ni prejelo predhodnega sistemskega zdravljenja raka. Večina bolnikov je prejela zdravljenje zaradi raka, vključno s kirurškim posegom (n = 24), radioterapijo (n = 8) in/ali sistemskim zdravljenjem (n = 25). Mesta razsejane bolezni so vključevala drugo (4 bolniki), možgane (3 bolniki) in pljuča (3 bolniki). Primarne tumorje osrednjega živčevja je imelo 45,5 % bolnikov. Skupno mediano trajanje spremljanja je bilo 24,2 meseca.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK so povzeti v preglednici 8.

Preglednica 8: Celotna učinkovitost po oceni BICR pri pediatričnih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK

Opazovani dogodki učinkovitosti	Zdravilo Rozlytrek n = 44
Primarni opazovani dogodki**	
Delež objektivnega odgovora Število odgovorov ORR % (95-% IZ***)	32/44 72,7 % (57,21; 85,04)
Popolni odgovor, n (%)	20 (45,5 %)
Delni odgovor, n (%)	12 (27,3 %)
Sekundarni opazovani dogodki**	
DOR*	
Število (%) bolnikov z dogodki	6/32 (18,8 %)
Mediana, meseci (95-% IZ)	NO (25,4; NO)
6-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	97 % (90, 100)
9-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	97 % (90, 100)
12-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	84 % (70, 99)
NO = ni ocenljivo. * Mediana in deleži brez dogodka temeljijo na Kaplan-Meierjevih ocenah. ** Vključuje bolnike z merljivo ali ocenljivo boleznijo. Analiza BICR po merilih RECIST v1.1 za solidne tumorje (24 bolnikov) in merilih RANO za tumorje osrednjega živčevja (20 bolnikov). *** Intervali zaupanja (IZ) so izračunani po Clopper-Pearsonovi metodi.	

Delež objektivnega odgovora in trajanje odgovora glede na vrsto tumorja pri pediatričnih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK sta predstavljena v preglednici 9.

Preglednica 9: Učinkovitost glede na vrsto tumorja pri pediatričnih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK

Vrsta tumorja	Bolniki (n = 44)	ORR		DOR
		n (%)	95-% IZ	Razpon (mesece)
primarni tumor osrednjega živčevja	20	10 (50)	(27,2; 72,8)	5,5; 42,3*
infantilni fibrosarkom	11	10 (90,9)	(58,7; 99,8)	5,7*; 24*
rak vretenskih celic	8	8 (100,0)	(63,1; 100)	5,4*; 23*
sarkom (drugo)	2	PR; ne-CR/ne-PD	NA	3,7*
melanom	1	CR	NA	42,4*
rak ledvic	1	PR	NA	9,2*
rak ščitnice	1	CR	NA	11,1*
* krnjeno ORR: delež objektivnega odgovora; DOR: trajanje odgovora; NA: ni smiselno zaradi majhnega števila ali pomanjkanja odgovora; CR: popolni odgovor; PR: delni odgovor; PD: progresivna bolezen				

Zaradi redkosti rakov s prisotno fuzijo gena NTRK so bili v študijah proučevani bolniki z različnimi vrstami tumorjev, z omejenim številom bolnikov z nekaterimi vrstami tumorjev, kar je privedlo do nezanesljivosti ocene deleža objektivnega odgovora glede na vrsto tumorja. Delež objektivnega odgovora v celotni populaciji ne predstavlja nujno pričakovanega odgovora za specifično vrsto tumorja.

ROS1-pozitivni NDRP

Učinkovitost zdravila Rozlytrek so ocenili v združeni podskupini bolnikov z ROS1-pozitivnim razsejanim NDRP, ki so prejeli zdravilo Rozlytrek v odmerku 600 mg peroralno enkrat na dan in so bili vključeni v eno izmed treh multicentričnih odprtih kliničnih preskušanj z eno skupino (ALKA, STARTRK-1 in STARTRK-2). Za vključitev v združeno analizo podskupine so bolniki morali imeti histološko potrjen ponavljajoči se ali razsejani ROS1-pozitiven NDRP, stanje splošne zmogljivosti po ECOG ≤ 2 , merljivo bolezen glede na merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1, ≥ 6 mesecev sledenja in nobenega predhodnega zdravljenja z zaviralcem ROS1. Vse bolnike so ocenili glede lezij v osrednjem živčevju pred začetkom zdravljenja.

Primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila delež objektivnega odgovora in trajanje odgovora po oceni BICR in merilih RECIST v1.1. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so obsegali PFS, celokupno preživetje ter – pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno zasevke v osrednjem živčevju – intrakranialni delež objektivnega odgovora in intrakranialno trajanje odgovora (prav tako z oceno BICR po merilih RECIST v1.1).

Učinkovitost so ocenili pri 161 bolnikih z ROS1-pozitivnim NDRP. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile: 35,4 % moških, mediana starost 54 let (razpon: od 20 let do 86 let), 24,2 % je bilo starejših od 65 let, 4,3 % je bilo starejših od 75 let, 44,1 % belcev, 45,3 % Azijcev, 4,3 % črncev, 2,6 % hispanske ali latinske populacije in 62,7 % preiskovancev ni nikoli kadilo. Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) je bilo 0 (41 %), 1 (49,1 %) ali 2 (9,9 %). Večina bolnikov (98,1 %) je imela razsejano bolezen [najpogostejša mesta so bile bezgavke (69,6 %), pljuča (50,3 %) in možgani (32,9 %)]. 1,9 % bolnikov je imelo lokalno napredovalo bolezen in 37,3 % bolnikov predhodno ni prejelo sistemskega zdravljenja za razsejano bolezen. ROS1 pozitivnost je bila določena z uporabo NGS pri 83 % bolnikov, s FISH pri 9 % bolnikov in z RT-PCR pri 8 % bolnikov. V celoti je bila mediana spremljanja od prejema prvega odmerka 15,8 meseca.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z ROS1-pozitivnim NDRP so povzeti v preglednici 10.

Preglednica 10: Celokupna učinkovitost pri bolnikih z ROS1-pozitivnim NDRP po oceni BICR

Opazovani dogodek učinkovitosti	Zdravilo Rozlytrek n = 161
Primarni opazovani dogodki (po oceni BICR, RECIST 1.1)	
Delež objektivnega odgovora Število odgovorov ORR % (95-% IZ ^{***}) Popolni odgovor, n (%) Delni odgovor, n (%)	108/161 67,1 % (59,25; 74,27) 14 (8,7 %) 94 (58,4 %)
Trajanje odgovora* Število (%) bolnikov z dogodki Razpon (meseči) 6-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ) 9-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ) 12-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	48/108 (44,4 %) 1,8 ^{**} , 42,3 ^{**} 83 % (76, 90) 75 % (67, 84) 63 % (53, 73)
Sekundarni opazovani dogodki (po oceni BICR, RECIST 1.1)	
PFS* Število (%) bolnikov z dogodki 6-mesečni PFS (95-% IZ) 9-mesečni PFS (95-% IZ) 12-mesečni PFS (95-% IZ)	82/161 (50,9 %) 77 % (70, 84) 66 % (58, 74) 55 % (47, 64)
Celokupno preživetje* Število (%) bolnikov z dogodki 6-mesečni OS % (95-% IZ) 9-mesečni OS % (95-% IZ) 12-mesečni OS % (95-% IZ)	38/161 (23,6 %) 91 % (87, 96) 86 % (81, 92) 81 % (74, 87)
*Deleži brez dogodkov temeljijo na Kaplan-Meierjevih ocenah. **knjeno ***Intervali zaupanja (IZ) so izračunani po Clopper-Pearsonovi metodi.	

Pri ROS1-pozitivnih bolnikih z NDRP primernih za oceno učinkovitosti in obdobjem spremljanja ≥ 12 mesecev (n = 94), je delež objektivnega odgovora znašal 73,4 % (95-% IZ: 63,3; 82), mediano trajanje odgovora je bilo 16,5 meseca (95-% IZ: 14,6; 28,6), mediano PFS pa 16,8 meseca (95-% IZ: 12; 21,4).

Intrakranialni odgovor

Ocena BICR je dala podskupino 46 ROS1-pozitivnih bolnikov z NDRP z zasevki v osrednjem živčevju pred začetkom zdravljenja vključno s24 bolniki z merljivimi lezijami v osrednjem živčevju. Intrakranialni odgovor po oceni BICR na podlagi meril RECIST verzija 1.1 je bil poročan pri 19 od teh 24 bolnikov (3 popolni odgovori in 16 delnih odgovorov), delež objektivnega odgovora je znašal 79,2 % (95-% IZ: 57,8; 92,9). Odstotek bolnikov (ocena po Kaplan-Meier) s trajanjem odgovora, enakim ali daljšim od 6 mesecev (95-% IZ), je znašal 76 % (56, 97), enakim ali daljšim od 9 mesecev 62 % (38, 86) ter enakim ali daljšim od 12 mesecev pa 55 % (29, 80). Devet od teh 24 bolnikov je prejelo intrakranialno obsevanje možganov v 2 mesecih pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek.

Pogojna odobritev

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre entrektiniba in njegovega glavnega aktivnega presnovka (M5) so določili pri bolnikih s solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK, ROS1-pozitivnim NDRP in pri zdravih osebah. Farmakokinetika entrektiniba in M5 je linearna in ni odvisna od odmerka ali časovno odvisna. Stanje dinamičnega ravnovesja je po dnevnem odmerjanju zdravila Rozlytrek doseženo v enem tednu za entrektinib in dveh tednih za M5.

Entrektinib je šibak substrat P-gp na osnovi *in vitro* podatkov. Natančni *in vivo* doprinos P-gp ni znan. M5 je substrat P-gp. Entrektinib ni substrat za BCRP, M5 pa je substrat za BCRP. Entrektinib in M5 nista substrata za OATP1B1 ali OATP1B3.

Absorpcija

Po enkratnem 600-mg peroralnem odmerku zdravila Rozlytrek na poln želodec se je entrektinib pri bolnikih s solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK oziroma z ROS1-pozitivnim NDRP hitro absorbiral in je dosegel čas do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) po približno 4 do 6 urah. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bilo stanje dinamičnega ravnovesja entrektiniba med uporabo 600 mg enkrat na dan doseženo v 5 dneh.

Klinično pomembnega učinka hrane na biološko uporabnost entrektiniba niso opazili.

Pri zdravih odraslih preiskovancih sta bili AUC in C_{max} zdravila Rozlytrek v obliki filmsko obloženih zrn podobni tistima pri kapsulah. Z zdravilom Rozlytrek kapsule, danim v obliki suspenzije z vodo ali mlekom peroralno ali po gastrični ali nazogastrični sondi, sta doseženi podobni AUC in C_{max} kot s kapsulami, ki so zaužite cele.

Porazdelitev

Entrektinib in njegov glavni aktivni presnovek M5 sta v veliki meri vezana na beljakovine v človeški plazmi, neodvisno od koncentracije zdravila. V človeški plazmi je ob klinično relevantni koncentraciji vezava entrektiniba in M5 na beljakovine podobna in znaša > 99 %.

Po enkratnem peroralnem odmerku entrektiniba je bil geometrični povprečni volumen porazdelitve (V_z/F) 600 l; to kaže, da se zdravilo obsežno porazdeli. Entrektinib je pri več živalskih vrstah (miši, podgane in psi) dosegel razmerje koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja med možgani in plazmo od 0,4 do 2,2 pri klinično relevantni sistemski izpostavljenosti.

Biotransformacija

Entrektinib se pretežno presnovi s CYP3A4 (~76 %). Ocenjeni manjši prispevek več drugih CYP in UGT1A4 znaša skupaj < 25 %. Aktivni presnovek M5 (ki nastane preko CYP3A4) in neposredni N-glukuronidni konjugat M11 (ki nastane preko UGT1A4) sta glavna ugotovljena presnovka v obtoku.

Izločanje

Populacijski farmakokinetični model je ocenil srednjo akumulacijo v stanju dinamičnega ravnovesja po 600 mg odmerku enkrat na dan za entrektinib 1,89 ($\pm$ 0,381) in 2,01 ($\pm$ 0,437) za M5. Po uporabi enkratnega odmerka s [14 C]-označenega entrektiniba se je 83 % radioaktivnosti izločilo v blatu (36 % odmerka se je izločilo v obliki nespremenjenega entrektiniba in 22 % v obliki M5), izločanje v urinu pa je bilo minimalno (3 %).

Na račun entrektiniba in M5 gre približno 73 % radioaktivnosti v sistemskem obtoku ob C_{max} in približno polovica celotne radioaktivnosti AUC_{inf} .

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil navidezni ocenjeni očistek CL/F entrektiniba 19,6 l/uro in M5 52,4 l/uro. Ocenjeni eliminacijski razpolovni čas entrektiniba je 20 ur, M5 pa 40 ur.

Linearnost/nelinearnost

Entrektinib ima v razponu odmerkov od 100 mg do 600 mg linearno farmakokinetiko.

Farmakokinetika v posebnih populacijah

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko entrektiniba so ovrednotili pri 78 pediatričnih bolnikih, starejših od 1 meseca. Bolniki, stari od 1 meseca do ≤ 6 mesecev, so prejeli odmerek 250 mg/m²; bolniki, stari > 6 mesecev, so prejeli odmerek 300 mg/m² na podlagi petih kategorij telesne površine, z največjim odmerkom 600 mg za otroke s telesno površino $\geq 1,51$ m².

S populacijskimi farmakokinetičnimi analizami zbrani podatki kažejo, da je pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let ali več, odmerek 300 mg zdravila Rozlytrek enkrat na dan pri telesni površini v razponu od 0,81 m² do 1,10 m², 400 mg zdravila Rozlytrek enkrat na dan pri telesni površini v razponu 1,11 m² do 1,5 m² in 600 mg zdravila Rozlytrek enkrat na dan pri telesni površini, večji ali enaki 1,51 m², dosežena podobna sistemska izpostavljenost, kot je dosežena pri odraslih, zdravljenih z odmerkom 600 mg zdravila Rozlytrek enkrat na dan.

Podatki iz neprostorske analize pri bolnikih, starih od 1 meseca do < 6 let, so pokazali, da je bila sistemska izpostavljenost vsoti entrektiniba in M5 pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli 250 mg/m² ali 300 mg/m² zdravila Rozlytrek enkrat na dan, na splošno nižja od povprečne sistemske izpostavljenosti pri odraslih bolnikih, zdravljenih s 600 mg zdravila Rozlytrek enkrat na dan. Priporočeni odmerek za to starostno kategorijo temelji na razpoložljivih podatkih o učinkovitosti in varnosti.

Starejši

Na podlagi farmakokinetične analize niso ugotovili razlik v izpostavljenosti entrektinibu med bolniki, starejšimi od 65 let, in mlajšimi odraslimi bolniki.

Okvara ledvic

V urinu se v nespremenjeni obliki izloči zanemarljiva količina entrektiniba in njegovega aktivnega presnoveka M5 (~ 3 % odmerka); to kaže, da je vloga ledvičnega očistka pri odstranjevanju entrektiniba majhna. Na podlagi analize populacijskih farmakokinetičnih podatkov ledvična okvara ne vpliva bistveno na farmakokinetiko entrektiniba. Vpliv hude ledvične okvare na farmakokinetiko entrektiniba ni znan.

Okvara jeter

Farmakokinetiko entrektiniba so proučevali pri preiskovancih z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) in hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter. Po aplikaciji enkratnega peroralnega 100-mg odmerka entrektiniba skupna AUC_{last} entrektiniba in M5 ni pokazala pomembne spremembe v skupinah z okvaro jeter v primerjavi s skupino z normalnim delovanjem jeter. Razmerje geometrijskih sredin AUC_{last} (90-% IZ) je bilo 1,30 (0,889; 1,89) za skupino z blago, 1,24 (0,886; 1,73) za skupino z zmerno in 1,39 (0,988; 1,95) za skupino s hudo okvaro jeter v primerjavi s skupino z normalnim delovanjem jeter. Za nevezani entrektinib in M5 je bilo razmerje geometrijskih sredin AUC_{last (fu)} (90-% IZ) 1,91 (1,21; 3,02) za skupino z blago, 1,57 (1,06; 2,31) za skupino z zmerno in 2,34 (1,57; 3,48) za skupino s hudo okvaro jeter v primerjavi s skupino z normalnim delovanjem jeter. Čeprav je učinek okvare jeter na nevezane farmakokinetične parametre v splošnem sledil podobni smeri kot na celokupne farmakokinetične

parametre, je treba rezultate zaradi visoke nespecifične vezave v pufru in velike variabilnosti razlagati previdno.

Poleg tega so opazili tudi veliko variabilnost sistemske izpostavljenosti in prekrivanje opaženih izpostavljenosti v vseh študijskih skupinah (glejte poglavje 4.2).

Vplivi telesne mase, rase in spola

Na osnovi spola, rase (Azijci, črna rasa, bela rasa) in telesne mase (4 kg do 130 kg) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki entrektiniba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Študij za ugotavljanje kancerogenosti entrektiniba niso izvedli.

Genotoksičnost

Entrektinib *in vitro* ni bil mutagen v testu bakterijske reverzne mutacije (Amesov test), vendar pa so ugotovili potencial za nenormalno segregacijo kromosomov (anevgenost) v kulturi človeških limfocitov iz periferne krvi. Entrektinib v mikrojedrnem preizkusu pri podganah *in vivo* ni bil klastogen ali anevgen in v kometnih testih pri podganah ni izzval okvare DNA.

Okvara plodnosti

Za ugotavljanje vpliva entrektiniba na plodnost specifičnih študij plodnosti na živalih niso izvedli. V toksikoloških študijah ponavljajočih se odmerkov pri podganah oz. psih, v katerih je bila izpostavljenost učinkovini na podlagi AUC približno 2,4-krat (pri podganah) oz. 0,6-krat (pri psih) tolikšna kot med uporabo priporočenega odmerka za človeka, niso opazili neželenih vplivov entrektiniba na moške in ženske reproduktivne organe.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah so toksičnost za samice-matere (zmanjšano pridobivanje telesne mase in uživanje hrane) in malformacije plodov (vključno z defekti pri zapiranju telesnih votlin ter malformacijami vretenc in reber) opazili pri odmerku 200 mg/kg entrektiniba na dan; ta odmerek predstavlja glede na AUC približno 2-kratno izpostavljenost človeka med uporabo priporočenega odmerka. Pri izpostavljenostih, ki so glede na AUC predstavljale manj kot 2-kratno izpostavljenost človeka med uporabo priporočenega odmerka, so opazili od odmerkov odvisno zmanjšano telesno maso plodov (majhen, srednji in velik odmerek) in zmanjšano osifikacijo okostja (srednji in velik odmerek).

Študije toksičnosti ponavljajočih odmerkov

Z entrektinibom povezane toksičnosti v študijah ponavljajočih odmerkov pri odraslih podganah in psih ter mladih podganah so opazili v osrednjem živčevju (konvulzije, nenormalna hoja, tremor) pri izpostavljenostih, ki so ustrezale $\geq 0,2$ -kratniku izpostavljenosti človeka glede na $C_{\max}$ ob priporočenem odmerku, na koži (kraste/rane) in kot zmanjšani parametri rdečih krvnih celic pri izpostavljenosti, ki glede na AUC ustreza $\geq 0,1$ -kratniku izpostavljenosti človeka ob priporočenem odmerku. Pri odraslih podganah in psih so opazili vpliv na jetra (zvišana ALT in hepatocelularna nekroza) pri izpostavljenosti, ki ustreza $\geq 0,6$ -kratniku izpostavljenosti človeka glede na AUC ob priporočenem odmerku. Pri psih so opazili tudi drisko pri $\geq 0,1$ -kratniku izpostavljenosti človeka glede na AUC ob priporočenem odmerku in podaljšanje QT/QTc intervala pri $\geq 0,1$ -kratniku izpostavljenosti človeka glede na $C_{\max}$ ob priporočenem odmerku.

Toksikološka študija na mladih podganah

V 13-tedenski toksikološki študiji na mladih podganah so živali dnevno dobivale odmerke od 7. do 97. dne po skotitvi (to približno ustreza obdobju od novorojenčka do dobe odraslosti pri človeku). Poleg učinkov v osrednjem živčevju, spusta zgornje veke, učinkov na kožo ter zmanjšanja parametrov rdečih krvnih celic, so opazili učinke na rast in razvoj tako v fazi odmerjanja kot v fazi okrevanja. Med temi učinki so bili zmanjšano pridobivanje telesne mase in zapozneno spolno dozorevanje (pri ≥ 4 mg/kg/dan; to je glede na AUC približno 0,1-kratnik izpostavljenosti človeka ob priporočenem odmerku). Opazili so primanjkljaje na področju nevrovedenjskih ocen, vključno s sklopom funkcionalnih opazovanj (manjši razmak med nogama v odtisu pri padcu, zmanjšana moč oprijema sprednjih in zadnjih okončin, ki se je izrazila kasneje v razvoju) ter učenjem in spominom (pri ≥ 8 mg/kg/dan; to je glede na AUC približno 0,2-kratnik izpostavljenosti človeka ob priporočenem odmerku) in manjšo dolžino stegenice (pri ≥ 16 mg/kg/dan; to je glede na AUC približno 0,3-kratnik izpostavljenosti človeka ob priporočenem odmerku).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro zrn

mikrokristalna celuloza (E460)
vinska kislina (E334)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev stearilfumarat
manitol (E421)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
polietilen glikol 3350
polivinilalkohol (delno hidroliziran)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Rozlytrek filmsko obložena zrnca je pakirano v vrečici iz PET/Alu/PE laminirane folije. Ena škatla vsebuje 42 vrečic.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1460/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. julij 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 16. maj 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Z namenom dodatne določitve učinkovitosti entrektiniba pri bolnikih z osnovno boleznijo v osrednjem živčevju mora imetnik dovoljenja za promet pripraviti in predati rezultate randomiziranega kontroliranega preskušanja v primerjavi s krizotinibom, ki ga bo izvedel pri bolnikih z ROS1-pozitivnim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki zdravljenja še niso prejeli. Primarni opazovani dogodek bo PFS v podskupini bolnikov z zasevki v osrednjem živčevju pred začetkom zdravljenja. Poročilo klinične študije je treba predati do:	31. december 2027

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a(4) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Z namenom nadaljne potrditve učinkovitosti entrektiniba, neodvisno od histologije, pri odraslih in pediatričnih bolnikih, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti združeno analizo večjega števila bolnikov s prisotno fuzijo gena NTRK iz kliničnih preskušanj STARTRK-2, STARTRK-NG, ki potekajo in bodočih kliničnih preskušanj glede na dogovorjeni protokol. Imetnik dovoljenja za promet mora predati rezultate vmesne analize varnosti in učinkovitosti pri odraslih in pediatričnih bolnikih, vključno z mladostniki, pri katerih je mogoče oceniti učinkovitost NTRK in so na voljo glede na integralni statistični plan analize.	31. marec 2027
Z namenom dodatne proučitve vpliva na prisotnost/odsotnost drugih molekularnih alteracij na učinkovitost entrektiniba mora imetnik dovoljenja za promet predložiti rezultate tumorskega genskega profiliranja iz plazme in/ali tkiv, če je možno pred začetkom zdravljenja in po napredovanju, skupaj s kliničnim izidom, v povezavi s tumorsko histologijo za bolnike iz posodobljene združene analize.	31. marec 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rozlytrek 100 mg trde kapsule
entrektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg entrektiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini, plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1460/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

rozlytrek 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Rozlytrek 100 mg trde kapsule
entrektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg entrektiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

30 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini, plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rozlytrek 200 mg trde kapsule
entrektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg entrektiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in azo barvilo oranžno FCF (E110). Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini, plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1460/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

rozlytrek 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Rozlytrek 200 mg trde kapsule
entrektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg entrektiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in azo barvilo oranžno FCF (E110). Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

90 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini, plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rozlytrek 50 mg filmsko obložena zrnca v vrečici
entrektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica filmsko obloženih zrnč vsebuje 50 mg entrektiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena zrnca v vrečici

42 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1460/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

rozlytrek 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rozlytrek 50 mg filmsko obložena zrnca v vrečici
entrektinib
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Roche

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rozlytrek 100 mg trde kapsule

Rozlytrek 200 mg trde kapsule

entrektinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- To navodilo je napisano, kot bi ga brala oseba, ki jemlje zdravilo. Če to zdravilo dajete otroku, besedo "vi" berite kot "vaš otrok".

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rozlytrek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rozlytrek
3. Kako jemati zdravilo Rozlytrek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rozlytrek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Rozlytrek in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rozlytrek

Zdravilo Rozlytrek je zdravilo za zdravljenje rakavih bolezni, ki vsebuje učinkovino entrektinib.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rozlytrek

Zdravilo Rozlytrek uporabljamo za zdravljenje:

- odraslih, mladostnikov in otrok, starejših od 1 meseca, s solidnimi tumorji (rakom) v različnih delih telesa, ki jih povzroči sprememba v genu, imenovanem nevrotropna receptorska tirozin-kinaza (NTRK),
- odraslih z vrsto pljučnega raka, imenovanega nedrobnocelični rak pljuč (NDRP), ki ga povzroči sprememba v genu, imenovanem ROS1.

To zdravilo uporabljamo pri solidnih tumorjih (raku) v primerih:

- če je test pokazal, da imajo vaše rakave celice spremenjene gene, imenovane "NTRK" (glejte spodnji odstavek "Kako deluje zdravilo Rozlytrek") in
- se je rak razširil v prizadetem organu ali v druge organe v vašem telesu ali če bi operacija za odstranitev raka verjetno povzročila hude zaplete in,

- če predhodno niste prejeli zdravil, imenovanih zaviralci NTRK ter,
- če drugi načini zdravljenja pri vas niso bili učinkoviti ali za vas niso primerni.

To zdravilo uporabljamo za zdravljenje raka pljuč (NDRP):

- če imate "ROS1-pozitivnega" raka pljuč – to pomeni, da imajo rakave celice spremembo gena, imenovanega ROS1 (glejte spodnji odstavek "Kako deluje zdravilo Rozlytrek") in
- če je rak napredoval, na primer, da se je razširil v druge dele telesa (je razsejan) in
- če predhodno niste prejeli zdravil, imenovanih zaviralci ROS1.

Kako deluje zdravilo Rozlytrek

Zdravilo Rozlytrek prepreči delovanje okvarjenih encimov. Te okvarjene encime povzroča sprememba genov NTRK ali ROS1, ki uravnavata njihovo nastajanje. Okvarjeni encimi spodbujajo rast rakavih celic.

Zdravilo Rozlytrek lahko upočasni ali ustavi rast raka. Prav tako lahko pomaga zmanjšati raka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rozlytrek

Ne jemljite zdravila Rozlytrek:

- če ste alergični na entrektinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Rozlytrek posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete jemati zdravilo Rozlytrek, če:

- ste nedavno imeli izgubo spomina, zmedenost, halucinacije ali spremembo duševnega stanja,
- ste imeli zlome kosti ali stanja, ki lahko povečajo tveganja za zlome kosti, kot sta osteoporoza ali osteopenija,
- jemljete zdravilo za znižanje sečne kisline v krvi,
- imate srčno popuščanje (ko srce težko črpa kri za oskrbo telesa s kisikom) – znaki lahko vključujejo kašelj, občutek kratke sape ali otekanje nog ali rok,
- imate ali ste kadar koli imeli bolezen srca ali motnjo srčnega prevajanja, imenovano podaljšan interval QTc – ta motnja se pokaže na elektrokardiogramu (EKG), ali nizke vrednosti elektrolitov v krvi,
- imate katero od prirojenih motenj, imenovanih intoleranca za galaktozo, prirojeno odsotnost laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Rozlytrek.

Druga zdravila in zdravilo Rozlytrek

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Rozlytrek namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Rozlytrek.

Še zlasti morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete katero od spodaj navedenih zdravil:

- proti glivičnim okužbam (antimikotiki) – npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ali posakonazol,
- za zdravljenje AIDSa/okužbe s HIV – npr. ritonavir ali sakvinavir,

- za zdravljenje depresije – npr. paroksetin, fluvoksamin ali zeliščno zdravilo proti depresiji – šentjanževko,
- za preprečevanje epileptičnih napadov/konvulzij – npr. fenitoin, karbamazepin ali fenobarbital,
- za zdravljenje tuberkuloze – npr. rifampicin ali rifabutin,
- za zdravljenje solidnih rakov in krvnega raka – npr. topotekan, lapatinib, mitoksantron, apalutamid ali metotreksat,
- za zdravljenje vnetja sklepov ali avtoimunske bolezni sklepov (revmatoidni artritis) – npr. metotreksat,
- za lajšanje migren – npr. ergotamin,
- za lajšanje hude bolečine – npr. fentanil,
- za zdravljenje duševnih bolezni (psihoze) ali Tourettovega sindroma – npr. pimozid,
- za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa – npr. kvinidin,
- za preprečevanje tvorbe krvnih strdkov – npr. varfarin ali dabigatraneteksilat,
- pri gastričnem refluksu (zgaga) – npr. cisaprid ali omeprazol,
- za zniževanje koncentracije holesterola v krvi – npr. atorvastatin, pravastatin ali rosuvastatin,
- za zaviranje imunskega sistema vašega telesa ali preprečevanje zavrnitve presajenega organa – npr. sirolimus, takrolimus ali ciklosporin,
- za zniževanje sladkorja v krvi – npr. repaglinid ali tolbutamid,
- za zniževanje visokega krvnega tlaka – npr. bosentan, felodipin, nifedipin ali verapamil,
- pri vnetju ali slabosti – npr. deksametazon.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Rozlytrek posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Rozlytrek skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem s tem zdravilom ne pijte grenivkinega soka in ne jejte grenivk ali grenkih pomaranč. To namreč lahko zviša koncentracijo zdravila v krvi na nevarno raven.

Ženske in kontracepcija

Med jemanjem tega zdravila se morate izogniti zanositvi, ker lahko zdravilo otroku škoduje. Če bi lahko zanosili, morate uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito:

- med zdravljenjem in
- vsaj še 5 tednov po koncu zdravljenja.

Ni znano, ali lahko zdravilo Rozlytrek zmanjša vpliv zdravil za preprečevanje nosečnosti (kontracepcijske tablete ali kontracepcijski implantat). Uporabljati morate še dodatno zanesljivo metodo kontracepcije, kot je pregradna metoda (npr. kondom).

Z zdravnikom se posvetujte o pravih načinih kontracepcije za vas in vašega partnerja.

Moški in kontracepcija

Medtem ko jemljete to zdravilo, se mora vaša partnerka izogniti zanositvi, ker lahko zdravilo otroku škoduje. Če bi vaša partnerka lahko zanosila, morata uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito:

- med zdravljenjem in
- vsaj še 3 mesece po koncu zdravljenja.

Z zdravnikom se posvetujte o pravih načinih kontracepcije za vas in vašo partnerko.

Nosečnost

- Ne jemljite zdravila Rozlytrek, če ste noseči. To zdravilo lahko otroku škoduje.

- Če med jemanjem tega zdravila ali v 5 tednih po zadnjem odmerku zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.

Dojenje

Med jemanjem tega zdravila ne dojite. Ni namreč znano, ali zdravilo Rozlytrek prehaja v materino mleko in bi tako lahko škodovalo otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil, vožnje koles in upravljanja strojev

Zdravilo Rozlytrek lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja strojev. Rozlytrek lahko povzroči, da:

- vidite zamegljeno,
- ste utrujeni, omotični ali omedlite,
- začutite spremembe duševnega stanja, se počutite zmedeni ali vidite stvari, ki jih ni (halucinacije).

Če se to zgodi, ne smete upravljati vozil, voziti kolesa ali upravljati težkih strojev, dokler se ne počutite bolje. Z zdravnikom ali farmacevtom se posvetujte, če lahko upravljate vozila, vozite kolo ali upravljate stroje.

Zdravilo Rozlytrek vsebuje:

- **laktozo** - vrsto sladkorja. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.
- **barvilo oranžno FCF (E110) v 200-mg trdih kapsulah.** To je barvilo, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Rozlytrek

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

Za odrasle:

- Priporočeni odmerek je 3 kapsule po 200 mg enkrat na dan (skupna količina 600 mg).
- Če se ne počutite dobro, vam lahko zdravnik zmanjša odmerek, zdravljenje za krajši čas prekine ali zdravljenje popolnoma konča.

Za mladostnike in otroke, starejše od 1 meseca:

- Otrokov zdravnik bo izbral pravi odmerek – glede na otrokovo telesno višino in telesno maso.
- Otrokov zdravnik bo preveril odmerek in ga po potrebi spremenil.

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti kapsul, lahko pa pogoltnejo mehko hrano, je zdravilo Rozlytrek na voljo tudi v obliki filmsko obloženih zrnc v vrečici.

Kako jemati zdravilo

Zdravilo Rozlytrek se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Zdravnik vam lahko predpiše jemanje kapsul zdravila Rozlytrek na dva načina:

- Vsako kapsulo pogoltnite celo. Kapsul ne drobite ali žvečite.
- Pripravljenega zdravila v obliki peroralne suspenzije vzemite peroralno (z brizgo za peroralno dajanje) ali po sondi za hranjenje, če je potrebno.

Preberite "Navodila za uporabo" na koncu tega navodila za uporabo.

O tem, kako jemati ali dajati zdravilo Rozlytrek, natančno preberite in **upoštevajte "Navodila za uporabo"** na koncu tega navodila. Prikazuje podrobnosti o pripravi, odmerjanju in jemanju ali dajanju zdravila Rozlytrek, pripravljenega v obliki peroralne suspenzije:

- peroralno ali
- po sondi za hranjenje (kot je gastična ali nazogastična sonda).

Če po zaužitju zdravila Rozlytrek bruha

Pri celih kapsulah

Če takoj po zaužitju odmerka zdravila Rozlytrek bruha, vzemite še en odmerek.

Pri kapsulah, danih v obliki peroralne suspenzije

Če bolnik takoj po zaužitju danega odmerka suspenzijo delno ali v celoti izbruha ali izpljune, se o naslednjih korakih posvetujte z njegovim zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rozlytrek, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Rozlytrek, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali iti v bolnišnico. S seboj vzemite pakiranje zdravila in to navodilo za uporabo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rozlytrek

- Če je do naslednjega odmerka zdravila več kot 12 ur, vzemite pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, ne vzemite pozabljenega odmerka. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Rozlytrek

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da to zdravilo jemljete vsak dan tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med uporabo tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Resni neželeni učinki

Zdravnika takoj obvestite, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov po jemanju zdravila Rozlytrek. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek, zdravljenje za krajši čas prekinil ali zdravljenje popolnoma končal, če:

- kašljate, imate občutek kratke sape ali vam otekajo noge ali roke (zastajanje tekočine) – to so lahko znaki težav s srcem (kongestivnega srčnega popuščanja),
- se počutite zmedeni, imate spremembe razpoloženja, težave s spominom ali vidite stvari, ki jih ni (halucinacije),
- se počutite omotično ali čutite vrtoglavico ali če je vaš srčni utrip nepravilen ali hiter – to je lahko znak motenj srčnega utripa,
- opazite kakršne koli bolečine v sklepih, bolečine v kosteh, deformacije ali spremembe sposobnosti premikanja, ker so to lahko znaki zlomov,
- imate težave z ledvicami ali artritis – morda imate visoko koncentracijo sečne kisline v krvi.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

Drugi neželeni učinki

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- občutek utrujenosti,
- spremembe okusa,
- občutek nestabilnosti ali omotica,
- zamegljen vid,
- oteklost,
- driska ali zaprtje,
- slabost ali občutek slabosti,
- oteženo požiranje,
- nenormalen občutek dotika, ki se zdi kot srbenje, mravljinčenje ali žgoč občutek,
- izpuščaj,
- občutek kratke sape,
- kašelj ali zvišana telesna temperatura,
- glavobol,
- povečanje telesne mase,
- bruhanje,
- mišična bolečina ali šibkost mišic,
- bolečina, vključno z bolečino v hrbtu, vratu, mišičnoskeletno bolečino, bolečina v okončinah,
- bolečina v želodcu,
- bolečina v sklepih,
- nenormalni, neprijetni občutki v vaših rokah ali nogah,
- izguba mišične koordinacije, nestabilnost pri hoji,
- motnje v normalnem vzorcu spanja,
- okužba pljuč,
- okužba sečil,
- nesposobnost do konca izprazniti svoj mehur,
- izguba apetita,
- nizek krvni tlak,
- zmanjšanje števila določene vrste belih celic, imenovanih nevtrofilci,
- nezadostno število rdečih krvnih celic (anemija),
- zvišana raven nekaterih jetrnih encimov (AST/ALT),
- zvišana krvna koncentracija kreatinina (snovi, ki jo normalno ledvice izločajo v urin).

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- motnje razpoloženja,
- dehidracija,
- tekočina okrog pljuč,

- omedlevica,
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov:

- spremembe določenih spojin v vaši krvi, ki jih povzroči hiter razpad tumorskih celic, kar lahko poškoduje organe, vključno z ledvicami, srcem in jetri,
- vnetje srčne mišice.

Če opazite katerega koli od naštetih neželenih učinkov, obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rozlytrek

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Kapsule shranjujte v originalni ovojnini, plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Po pripravi peroralne suspenzije le-to shranjujte pri temperaturi do 30 °C in jo uporabite v 2 urah po pripravi.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rozlytrek

Učinkovina je entrektinib.

Zdravilo Rozlytrek 100 mg: ena kapsula vsebuje 100 mg entrektiniba.

Zdravilo Rozlytrek 200 mg: ena kapsula vsebuje 200 mg entrektiniba.

Druge sestavine so:

- *Vsebina kapsule:* vinska kislina (E334), laktoza (glejte poglavje 2, "Zdravilo Rozlytrek vsebuje laktozo"), hipromeloza (E464), krosповidon (E1202), mikrokristalna celuloza (E460), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b).
- *Ovojnica kapsule:* hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (v zdravilu Rozlytrek 100 mg), barvilo oranžno FCF (E110) (v zdravilu Rozlytrek 200 mg). Glejte poglavje 2, "Zdravilo Rozlytrek vsebuje barvilo oranžno FCF (E110)".
- *Črnilo:* šelak, propilenglikol, barvilo indigotin (E132).

Izgled zdravila Rozlytrek in vsebina pakiranja

100-mg trde kapsule zdravila Rozlytrek so neprozorne, rumene in imajo na telesu z modro barvo natisnjeno oznako ENT 100.

200-mg trde kapsule zdravila Rozlytrek so neprozorne, oranžne in imajo na telesu z modro barvo natisnjeno oznako ENT 200.

Kapsule so na voljo v plastenkah, ki vsebujejo ali

- 30 trdih kapsul zdravila Rozlytrek 100 mg ali
- 90 trdih kapsul zdravila Rozlytrek 200 mg.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

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

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 – 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 – 039 2471

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

7. Navodila za uporabo

Rozlytrek

(entrektinib)

kapsule za peroralno uporabo ali za peroralno suspenzijo
(dane kot cele kapsule ali v obliki peroralne suspenzije)

Ta navodila za uporabo vsebujejo informacije o pripravi, jemanju in dajanju kapsul zdravila Rozlytrek.

Kapsule zdravila Rozlytrek lahko pogoltnete cele ali jih pripravite v obliki suspenzije in jih vzamete ali daste peroralno ali po gastrični ali nazogastrični sondi.

Preden začnete

- Preden vzamete ali daste kapsule Rozlytrek, **preberite ta Navodila za uporabo**.
- Preden začnete zdravljenje, prosite zdravstvenega delavca, naj vam pokaže, kako uporabljati zdravilo Rozlytrek.
- Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Rozlytrek, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Pomembne informacije, ki jih morate poznati, preden začnete pripravljati in jemati ali dajati zdravilo Rozlytrek

- Zdravstveni delavec vam mora pokazati, kako pravilno pripraviti in vzeti ali dati odmerek kapsul zdravila Rozlytrek. Kapsule zdravila Rozlytrek vedno jemljite ali dajajte natančno tako, kot vam je naročil zdravstveni delavec.
- Zdravila Rozlytrek **ne** jemljite in ne dajajte nikomur, dokler vam ne pokažejo, kako pravilno pripraviti in jemati ali dajati zdravilo Rozlytrek.
- Pred in po uporabi zdravila Rozlytrek si umijte roke. Med pripravo peroralne suspenzije se **ne** dotikajte oči, nosu ali ust.
- Pred uporabo preverite rok uporabnosti in morebitne poškodbe zdravila. Zdravila **ne** uporabite, če je rok uporabnosti potekel ali če je poškodovano.
- Pri celih kapsulah: če takoj po zaužitju odmerka zdravila Rozlytrek bruhate, vzemite še en odmerek.
- Pri kapsulah, danih v obliki peroralne suspenzije: če bolnik takoj po zaužitju danega odmerka suspenzijo delno ali v celoti izbruha ali izpljune, se o naslednjih korakih posvetujte z bolnikovim zdravnikom ali farmacevtom.
- Peroralno suspenzijo je treba dati **v 2 urah** po pripravi.

Dajanje zdravila Rozlytrek v obliki cele kapsule peroralno

Zdravnik bo za vas ali vašega otroka določil ustrezen dnevni odmerek zdravila Rozlytrek.

- Pogoltnite cele kapsule, s hrano ali brez nje, z nekaj pitne vode, po navodilih zdravstvenega delavca.
- Kapsul ne drobite ali žvečite.

Dajanje zdravila Rozlytrek v obliki tekoče suspenzije – peroralno ali preko gastrične/nazogastrične sonde

Če vi ali vaš otrok ne morete pogoltniti celih kapsul, lahko kapsule zdravila Rozlytrek pripravite v obliki suspenzije (v vodi ali mleku) in jih zaužijete ali daste peroralno ali po sondi za hranjenje.

Zdravstveni delavec vam bo določil število kapsul, ki jih morate uporabiti, natančno količino tekočine (vode ali mleka), ki jo je treba zmešati z vsebino kapsul(e), da pripravite suspenzijo, in količino suspenzije, ki jo je treba odvzeti, da dosežete predpisani odmerek zdravila Rozlytrek, ki ga boste vzeli ali dali.

Preglednica 1 prikazuje predpisani odmerek, število in jakost kapsul, ki jih potrebujete, količino vode ali mleka, ki jo je treba zmešati z vsebino kapsul(e), da pripravite suspenzijo, in količino suspenzije, ki jo je treba odvzeti, da dosežete predpisani odmerek zdravila Rozlytrek, ki ga boste vzeli ali dali.

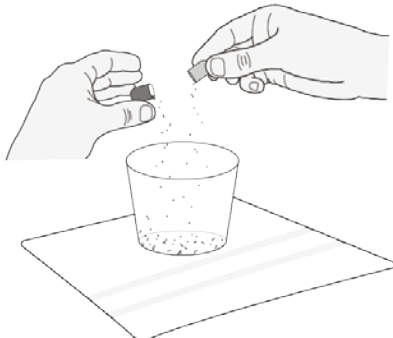
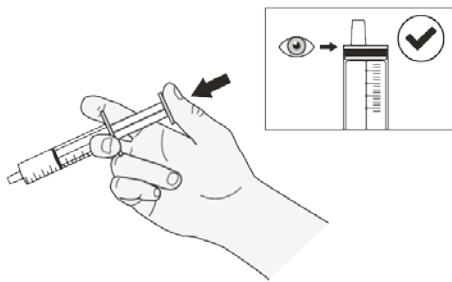
Morda boste morali odmeriti manjšo količino suspenzije, kot ste jo pripravili, da boste vzeli ali dali pravilni predpisani odmerek zdravila Rozlytrek.

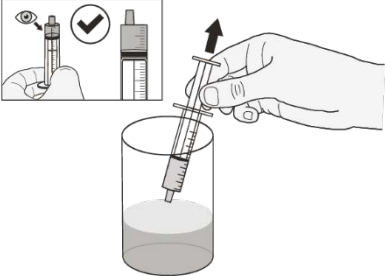
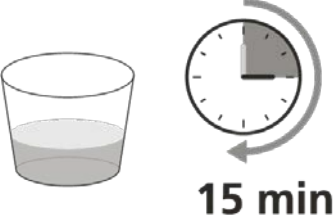
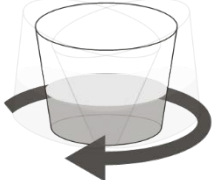
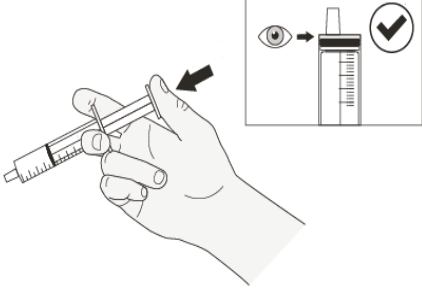
Preglednica 1. Priprava kapsul zdravila Rozlytrek v obliki suspenzije			
Predpisani odmerek zdravila Rozlytrek, ki ga je treba dati	Število 100-mg ali 200-mg kapsul, ki jih potrebujete	Količina vode ali mleka, ki jo je treba zmešati z vsebino kapsul(e), da pripravite suspenzijo	Količina suspenzije, ki jo je treba odvzeti, da dosežete predpisani odmerek
20 mg	ena 100-mg	5 ml	1 ml
30 mg	ena 100-mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	ena 100-mg	5 ml	2 ml
50 mg	ena 100-mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	ena 100-mg	5 ml	3 ml
70 mg	ena 100-mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	ena 100-mg	5 ml	4 ml
90 mg	ena 100-mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	ena 100-mg	5 ml	5 ml
110 mg	ena 200-mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	ena 200-mg	10 ml	6 ml
130 mg	ena 200-mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	ena 200-mg	10 ml	7 ml
150 mg	ena 200-mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	ena 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

Za pripravo suspenzije boste potrebovali:

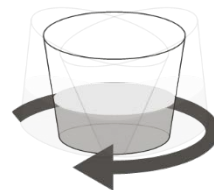
- število kapsul, ki ga določi zdravstveni delavec
- čisto in prazno posodico (ni vključena v ovojnini)
- lonček pitne vode ali mleka sobne temperature (pod 30 °C)
- brizgo za peroralno uporabo z 0,5-ml oznakami (izročil vam jo bo farmacevt)
- papirnato brisačo

Priprava suspenzije zdravila Rozlytrek

Korak 1. Umijte si roke.	
Korak 2. Za pripravo suspenzije preštajte tolikšno število kapsul, kot vam je naročil zdravstveni delavec.	
Korak 3. Čisto in prazno posodico položite na papirnato brisačo.	
Korak 4. Potrkajte po kapsuli, da zrahljate vsebino v notranjosti.	
Korak 5. Kapsulo držite nad čisto in prazno posodico, da preprečite raztres njene vsebine.	
Korak 6. Kapsulo odprite tako, da nanjo rahlo pritisnete in nežno zasukate obe strani narazen. Vsebino kapsule stresite v čisto posodico (slika A).	
Korak 7. Potrkajte po obeh straneh ovojnice kapsule in preverite, ali ste v posodico stresli celotno vsebino. • Če se vsebina kapsule raztrese izven posodice, izpraznite posodico in uporabite drugo kapsulo. Za navodila glede čiščenja glejte korak C1 in nato začnite znova pri koraku 1.	
Korak 8. Potisnite bat brizge do konca navzdol, da iz brizge za peroralno dajanje odstranite ves zrak (slika B).	

Korak 9. Vzemite lonček pitne vode ali mleka sobne temperature (pod 30 °C). Z brizgo iz lončka odvzemite točno količino* pitne vode ali mleka sobne temperature (slika C). <i>*Zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko tekočine morate uporabiti.</i> Ne uporabljajte nobene druge vrste tekočine.	 slika C
Korak 10. V posodico z vsebino kapsul(e) dodajte pitno vodo ali mleko iz brizge (slika D).	 slika D
Korak 11. Suspenzijo pustite stati 15 minut (slika E). Opomba: Upoštevanje zgornjega navodila je pomembno, da dobite enakomerno suspenzijo, sicer morda ne boste dobili pravilnega odmerka.	 slika E
Korak 12. Suspenzijo večkrat zavrtite, da se zdravilo enakomerno premeša s tekočino (slika F). Opomba: Če ste uporabili vodo, bo suspenzija motna.	 slika F
Korak 13. Potisnite bat brizge do konca navzdol, da iz brizge odstranite ves zrak (slika G).	 slika G

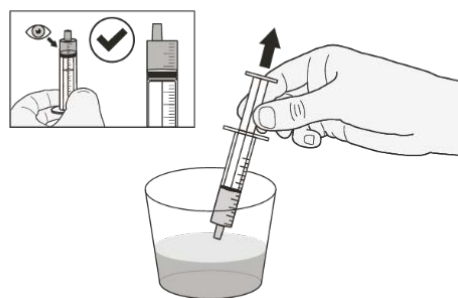
Korak 14. Posodico z zdravilom ponovno zavrtite, preden vanjo vstavite brizgo (**slika H**).



slika H

Korak 15. Brizgo takoj vstavite v posodico in počasi iz brizge vlecite bat, da izvlčete točno količino suspenzije, da boste dosegli predpisani odmerek zdravila Rozlytrek (**slika I**).

- Zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko suspenzije morate odvzeti za predpisani odmerek.
- Pred odvzemom suspenzije **ne** čakajte. Če suspenzija predolgo stoji, se lahko zdravilo usede na dno in morda ne boste dobili pravilnega odmerka.



slika I

Korak 16. Preverite količino suspenzije v brizgi (**slika J**).

S konico brizge navzgor preverite:

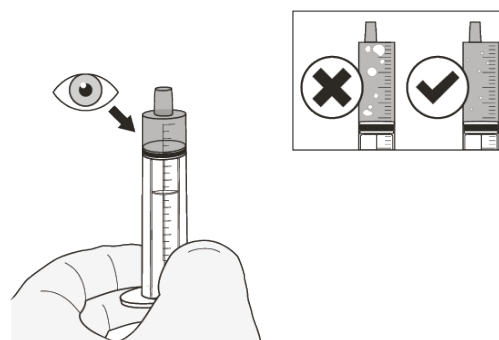
- če ste izvlekli pravilno količino suspenzije
- da ni velikih mehurčkov

Opomba: Če niste izvlekli pravilne količine ali če so v notranjosti veliki mehurčki:

- brizgo ponovno vstavite v posodico,
- potisnite zdravilo nazaj v posodico,
- nato ponovno izvlecite zdravilo (začnite s korakom 15).

Brizgo hitro pretresite. Zdravilo Rozlytrek dajte takoj po napolnitvi brizge.

Če zdravila ne uporabite **v 2 urah**, zdravilo iz brizge zavrzite. Pojdite na korak C1 za navodila glede čiščenja in nato začnite s korakom 2, da ponovno pripravite odmerek.



slika J

Peroralno dajanje

Korak A1. Ko dajete odmerek zdravila Rozlytrek peroralno, posedite bolnika pokonci (**slika K**).

Vstavite brizgo za peroralno dajanje v usta s konico vzdolž obeh lic.

Počasi potisnite bat do konca.

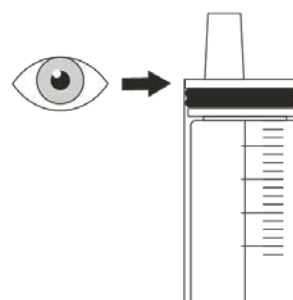
Opomba: Prehitro dajanje zdravila Rozlytrek lahko povzroči dušenje.



slika K

Korak A2. Preverite, da v brizgi za peroralno dajanje ni ostankov zdravila (**slika L**).

Če nekaj suspenzije ostane v peroralni brizgi, ponovite korak A1.



slika L

Korak A3. Takoj po dajanju predpisanega odmerka zdravila Rozlytrek naj bolnik popije nekaj vode.

V primeru močnega priokusa lahko po dajanju zdravila otroka dojite ali mu daste mleko.

Dajanje po gastrični ali nazogastrični sondi

Suspenzijo lahko jemljete ali dajete po nazogastrični ali gastrični sondi, ki vam jo vstavi zdravstveni delavec. Glede velikosti in mer enteralnih sond preverite navodila proizvajalca. Prepričajte se, da je velikost sonde vsaj 8 FR ali več, da preprečite zamašitev sonde, če so enaki deli (količina suspenzije) 3 ml ali več.

Če želite vzeti ali dati odmerke zdravila Rozlytrek 3 ml ali več, odmerek razdelite in ga dajte vsaj na 2 dela. Po dajanju vsakega dela sondo sperite z enako količino vode ali mleka.

Pri novorojenčkih in otrocih z omejitvami vnosa tekočine bodo morda za dajanje zdravila Rozlytrek potrebne minimalne količine izpiranja od 1 ml do 3 ml. Enake dele je treba ustrezno prilagoditi.

Če želite vzeti ali dati odmerke zdravila Rozlytrek po 30 ml, odmerek razdelite na vsaj tri dele po 10 ml. Po dajanju vsakega dela sondo sperite z enako količino vode ali mleka. Po dajanju zdravila Rozlytrek je treba sondo sprati z vodo ali mlekom.

V primeru kakršnih koli vprašanj se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

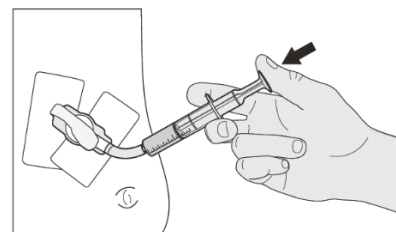
Korak B1

Postavite konico brizge v nazogastrično/gastrično sondo.

Počasi pritisnite bat do konca, da boste dali celoten odmerek zdravila Rozlytrek (**sliki M1 in M2**).



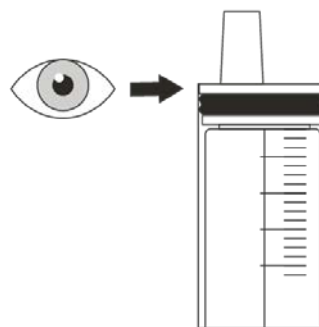
slika M1



slika M2

Korak B2

Preverite, da v brizgi ni več zdravila (**slika N**).



slika N

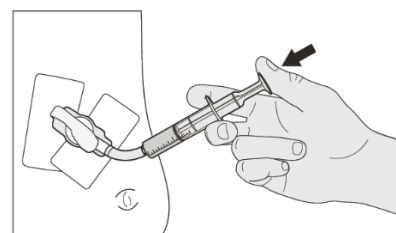
Korak B3

Takoj po dajanju predpisanega odmerka nazogastrično/gastrično sondo sperite z vodo ali mlekom* (**sliki O1 in O2**).

* Zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko vode ali mleka potrebujete za spiranje.



slika O1



slika O2

Korak C1

- Umijte roke in vse pripomočke, ki ste jih uporabili pri dajanju zdravila Rozlytrek.
- Odstranite bat brizge iz tulca brizge.
- Za spiranje delov brizge in posodice, ki se uporablja za pripravo suspenzije, uporabljajte samo čisto vodo. Pred naslednjo uporabo naj se vsi pripomočki posušijo.
- Bat brizge vstavite nazaj v tulec brizge, ko je suh.
- Neuporabljen zdravilo ali odpadni material, vključno s preostalo suspenzijo (ki je niste uporabili), zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Preostale suspenzije (ki je niste uporabili) ne smete zavreči v odpadne vode.
- O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Shranjevanje zdravila Rozlytrek

- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C v originalnem vsebniku; plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Če je zdravilo Rozlytrek izpostavljeno temperaturi nad 30 °C, ga zavržite in sledite navodilom za odstranjevanje, navedenim v koraku C1 in poglavju 5 Navodila za uporabo.
- Po pripravi peroralno suspenzijo shranjujte pri temperaturi do 30 °C in jo uporabite v 2 urah.
- Zdravilo Rozlytrek vedno shranjujte nedosegljivo otrokom!

Navodilo za uporabo

Rozlytrek 50 mg filmsko obložena zrnca v vrečici entrektinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- To navodilo je napisano, kot bi ga brala oseba, ki jemlje zdravilo. Če to zdravilo dajete otroku, besedo "vi" berite kot "vaš otrok".

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rozlytrek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rozlytrek
3. Kako jemati zdravilo Rozlytrek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rozlytrek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Rozlytrek in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rozlytrek

Zdravilo Rozlytrek je zdravilo za zdravljenje rakavih bolezni, ki vsebuje učinkovino entrektinib.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rozlytrek

Zdravilo Rozlytrek uporabljamo za zdravljenje:

- odraslih, mladostnikov in otrok, starejših od 1 meseca, s solidnimi tumorji (rakom) v različnih delih telesa, ki jih povzroči sprememba v genu, imenovanem nevrotropna receptorska tirozin-kinaza (NTRK),
- odraslih z vrsto pljučnega raka, imenovanega nedrobnocelični rak pljuč (NDRP), ki ga povzroči sprememba v genu, imenovanem ROS1.

To zdravilo uporabljamo pri solidnih tumorjih (raku) v primerih:

- če je test pokazal, da imajo vaše rakave celice spremenjene gene, imenovane "NTRK" (glejte spodnji odstavek "Kako deluje zdravilo Rozlytrek") in
- se je rak razširil v prizadetem organu ali v druge organe v vašem telesu ali če bi operacija za odstranitev raka verjetno povzročila hude zaplete in,
- če predhodno niste prejeli zdravil, imenovanih zaviralci NTRK ter,

- če drugi načini zdravljenja pri vas niso bili učinkoviti ali za vas niso primerni.

To zdravilo uporabljamo za zdravljenje raka pljuč (NDRP):

- če imate "ROS1-pozitivnega" raka pljuč – to pomeni, da imajo rakave celice spremembo gena, imenovanega ROS1 (glejte spodnji odstavek "Kako deluje zdravilo Rozlytrek") in
- če je rak napredoval, na primer, da se je razširil v druge dele telesa (je razsejan) in
- če predhodno niste prejeli zdravil, imenovanih zaviralci ROS1.

Kako deluje zdravilo Rozlytrek

Zdravilo Rozlytrek prepreči delovanje okvarjenih encimov. Te okvarjene encime povzroča sprememba genov NTRK ali ROS1, ki uravnavata njihovo nastajanje. Okvarjeni encimi spodbujajo rast rakavih celic.

Zdravilo Rozlytrek lahko upočasni ali ustavi rast raka. Prav tako lahko pomaga zmanjšati raka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rozlytrek

Ne jemljite zdravila Rozlytrek:

- če ste alergični na entrektinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Rozlytrek posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete jemati zdravilo Rozlytrek, če:

- ste nedavno imeli izgubo spomina, zmedenost, halucinacije ali spremembo duševnega stanja,
- ste imeli zlome kosti ali stanja, ki lahko povečajo tveganja za zlome kosti, kot sta osteoporoza ali osteopenija,
- jemljete zdravilo za znižanje sečne kisline v krvi,
- imate srčno popuščanje (ko srce težko črpa kri za oskrbo telesa s kisikom) – znaki lahko vključujejo kašelj, občutek kratke sape ali otekanje nog ali rok,
- imate ali ste kadar koli imeli bolezen srca ali motnjo srčnega prevajanja, imenovano podaljšan interval QTc – ta motnja se pokaže na elektrokardiogramu (EKG), ali nizke vrednosti elektrolitov v krvi,
- imate katero od prirojenih motenj, imenovanih intoleranca za galaktozo, prirojeno odsotnost laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Rozlytrek.

Druga zdravila in zdravilo Rozlytrek

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Rozlytrek namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Rozlytrek.

Še zlasti morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete katero od spodaj navedenih zdravil:

- proti glivičnim okužbam (antimikotiki) – npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ali posakonazol,
- za zdravljenje AIDSa/okužbe s HIV – npr. ritonavir ali sakvinavir,

- za zdravljenje depresije – npr. paroksetin, fluvoksamin ali zeliščno zdravilo proti depresiji – šentjanževko,
- za preprečevanje epileptičnih napadov/konvulzij – npr. fenitoin, karbamazepin ali fenobarbital,
- za zdravljenje tuberkuloze – npr. rifampicin ali rifabutin,
- za zdravljenje solidnih rakov in krvnega raka – npr. topotekan, lapatinib, mitoksantron, apalutamid ali metotreksat,
- za zdravljenje vnetja sklepov ali avtoimunske bolezni sklepov (revmatoidni artritis) – npr. metotreksat,
- za lajšanje migren – npr. ergotamin,
- za lajšanje hude bolečine – npr. fentanil,
- za zdravljenje duševnih bolezni (psihoze) ali Tourettovega sindroma – npr. pimozid,
- za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa – npr. kvinidin,
- za preprečevanje tvorbe krvnih strdkov – npr. varfarin ali dabigatraneteksilat,
- pri gastričnem refluksu (zgaga) – npr. cisaprid ali omeprazol,
- za zniževanje koncentracije holesterola v krvi – npr. atorvastatin, pravastatin ali rosuvastatin,
- za zaviranje imunskega sistema vašega telesa ali preprečevanje zavrnitve presajenega organa – npr. sirolimus, takrolimus ali ciklosporin,
- za zniževanje sladkorja v krvi – npr. repaglinid ali tolbutamid,
- za zniževanje visokega krvnega tlaka – npr. bosentan, felodipin, nifedipin ali verapamil,
- pri vnetju ali slabosti – npr. deksametazon.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Rozlytrek posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Rozlytrek skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem s tem zdravilom ne pijte grenivkinega soka in ne jejte grenivk ali grenkih pomaranč. To namreč lahko zviša koncentracijo zdravila v krvi na nevarno raven.

Ženske in kontracepcija

Med jemanjem tega zdravila se morate izogniti zanositvi, ker lahko zdravilo otroku škoduje. Če bi lahko zanosili, morate uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito:

- med zdravljenjem in
- vsaj še 5 tednov po koncu zdravljenja.

Ni znano, ali lahko zdravilo Rozlytrek zmanjša vpliv zdravil za preprečevanje nosečnosti (kontracepcijske tablete ali kontracepcijski implantat). Uporabljati morate še dodatno zanesljivo metodo kontracepcije, kot je pregradna metoda (npr. kondom).

Z zdravnikom se posvetujte o pravih načinih kontracepcije za vas in vašega partnerja.

Moški in kontracepcija

Medtem ko jemljete to zdravilo, se mora vaša partnerka izogniti zanositvi, ker lahko zdravilo otroku škoduje. Če bi vaša partnerka lahko zanosila, morata uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito:

- med zdravljenjem in
- vsaj še 3 mesece po koncu zdravljenja.

Z zdravnikom se posvetujte o pravih načinih kontracepcije za vas in vašo partnerko.

Nosečnost

- Ne jemljite zdravila Rozlytrek, če ste noseči. To zdravilo lahko otroku škoduje.
- Če med jemanjem tega zdravila ali v 5 tednih po zadnjem odmerku zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.

Dojenje

Med jemanjem tega zdravila ne dojite. Ni namreč znano, ali zdravilo Rozlytrek prehaja v materino mleko in bi tako lahko škodovalo otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil, vožnje koles in upravljanja strojev

Zdravilo Rozlytrek lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja strojev. Rozlytrek lahko povzroči, da:

- vidite zamegljeno,
- ste utrujeni, omotični ali omedlite,
- začutite spremembe duševnega stanja, se počutite zmedeni ali vidite stvari, ki jih ni (halucinacije).

Če se to zgodi, ne smete upravljati vozil, voziti kolesa ali upravljati težkih strojev, dokler se ne počutite bolje. Z zdravnikom ali farmacevtom se posvetujte, če lahko upravljate vozila, vozite kolo ali upravljate stroje.

Zdravilo Rozlytrek vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 600-mg odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Glejte poglavje 6.

3. Kako jemati zdravilo Rozlytrek

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

Za odrasle:

- Priporočeni odmerek je 12 vrečic enkrat na dan (skupna količina 600 mg). Količina v posamezni vrečici je 50 mg.
- Če se ne počutite dobro, vam lahko zdravnik zmanjša odmerek, zdravljenje za krajši čas prekine ali zdravljenje popolnoma konča.

Za mladostnike in otroke, starejše od 1 meseca:

- Otrokov zdravnik bo izbral pravi odmerek – glede na otrokovo telesno višino in telesno maso.
- Otrokov zdravnik bo preveril odmerek in ga po potrebi spremenil.

Za bolnike, ki lahko pogoltnejo cele kapsule, je zdravilo Rozlytrek na voljo tudi v obliki trdih kapsul. Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti mehke hrane ali potrebujejo sondo za hranjenje, je mogoče kapsule pripraviti tudi v obliki peroralne suspenzije.

Kako jemati zdravilo

Zdravilo Rozlytrek filmsko obložena zrnca jemljite peroralno, potreseno po mehki hrani.

- Vsebine vrečice s filmsko obloženimi zrnici **ne** smete deliti, da bi pripravili manjši odmerek.
- Filmsko obložena zrnca potresite po eni ali več žlicah mehke hrane (kot je jabolčna kaša, jogurt ali puding) in zaužijte v 20 minutah po pripravi.
- Filmsko obloženih zrn **ne** drobite ali žvečite, da preprečite grenak okus.
- Po zaužitju zdravila popijte vodo.
- Filmsko obloženih zrn **ne smete** uporabljati s sondo za hranjenje, ker lahko sondo zamašijo.

Preberite "Navodila za uporabo" na koncu tega navodila za uporabo.

O tem, kako jemati ali dajati zdravilo Rozlytrek, natančno preberite in upoštevajte "**Navodila za uporabo**" na koncu tega navodila. Navodila podrobno prikazujejo, kako pripraviti odmerek z uporabo filmsko obloženih zrn in mehke hrane.

Če po zaužitju zdravila Rozlytrek bruhate

Če bolnik takoj po zaužitju danega odmerka le-tega delno ali v celoti izbruha ali izpljune, se o naslednjih korakih posvetujte z njegovim zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rozlytrek, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Rozlytrek, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali iti v bolnišnico. S seboj vzemite pakiranje zdravila in to navodilo za uporabo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rozlytrek

- Če je do naslednjega odmerka zdravila več kot 12 ur, vzemite pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, ne vzemite pozabljenega odmerka. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Rozlytrek

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da to zdravilo jemljete vsak dan tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med uporabo tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Resni neželeni učinki

Zdravnika takoj obvestite, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov po jemanju zdravila Rozlytrek. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek, zdravljenje za krajši čas prekinil ali zdravljenje popolnoma končal, če:

- kašljate, imate občutek kratke sape ali vam otekajo noge ali roke (zastajanje tekočine) – to so lahko znaki težav s srcem (kongestivnega srčnega popuščanja),

- se počutite zmedeni, imate spremembe razpoloženja, težave s spominom ali vidite stvari, ki jih ni (halucinacije),
- se počutite omotično ali čutite vrtoglavico ali če je vaš srčni utrip nepravilen ali hiter – to je lahko znak motenj srčnega utripa,
- opazite kakršne koli bolečine v sklepih, bolečine v kosteh, deformacije ali spremembe sposobnosti premikanja, ker so to lahko znaki zlomov,
- imate težave z ledvicami ali artritis – morda imate visoko koncentracijo sečne kisline v krvi.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

Drugi neželeni učinki

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- občutek utrujenosti,
- spremembe okusa,
- občutek nestabilnosti ali omotica,
- zamegljen vid,
- oteklost,
- driska ali zaprtje,
- slabost ali občutek slabosti,
- oteženo požiranje,
- nenormalen občutek dotika, ki se zdi kot srbenje, mravljinčenje ali žgoč občutek,
- izpuščaj,
- občutek kratke sape,
- kašelj ali zvišana telesna temperatura,
- glavobol,
- povečanje telesne mase,
- bruhanje,
- mišična bolečina ali šibkost mišic,
- bolečina, vključno z bolečino v hrbtu, vratu, mišičnoskeletno bolečino, bolečina v okončinah,
- bolečina v želodcu,
- bolečina v sklepih,
- nenormalni, neprijetni občutki v vaših rokah ali nogah,
- izguba mišične koordinacije, nestabilnost pri hoji,
- motnje v normalnem vzorcu spanja,
- okužba pljuč,
- okužba sečil,
- nesposobnost do konca izprazniti svoj mehur,
- izguba apetita,
- nizek krvni tlak,
- zmanjšanje števila določene vrste belih celic, imenovanih nevtrofilci,
- nezadostno število rdečih krvnih celic (anemija),
- zvišana raven nekaterih jetrnih encimov (AST/ALT),
- zvišana krvna koncentracija kreatinina (snovi, ki jo normalno ledvice izločajo v urin).

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- motnje razpoloženja,
- dehidracija,
- tekočina okrog pljuč,
- omedlevica,
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov:

- spremembe določenih spojin v vaši krvi, ki jih povzroči hiter razpad tumorskih celic, kar lahko poškoduje organe, vključno z ledvicami, srcem in jetri,
- vnetje srčne mišice.

Če opazite katerega koli od naštetih neželenih učinkov, obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rozlytrek

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Filmsko obložena zrnca shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Po dodatku mehki hrani uporabite v 20 minutah od priprave.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rozlytrek

Učinkovina je entrektinib. Ena vrečica vsebuje 50 mg entrektiniba.
Druge sestavine so:

- *Jedro zrnca:* mikrokristalna celuloza (E460), vinska kislina (E334), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), premreženi natrijev karmelozat (E468), natrijev stearyl fumarat, manitol (E421), magnezijev stearat (E470b).
- *Filmska obloga:* titanov dioksid (E171), smukec, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), polietilenglikol 3350, polivinilalkohol (delno hidroliziran).

Izgled zdravila Rozlytrek in vsebina pakiranja

Filmsko obložena zrnca zdravila Rozlytrek 50 mg so rjavkasto oranžna ali sivkasto oranžna zrnca in so pakirana v vrečici. Ena škatla vsebuje 42 vrečic.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
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

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

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739
Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 – 22 345 18 88

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

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

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

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

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

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

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

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 – 2 52638201

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 – 039 2471

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Navodila za uporabo

Rozlytrek

(entrektinib)

filmsko obložena zrnca za peroralno uporabo

Ta navodila za uporabo vsebujejo informacije o pripravi, jemanju in dajanju zdravila Rozlytrek filmsko obložena zrnca.

Preden začnete

- **Ta Navodila za uporabo preberite**, preden boste začeli jemati ali dajati zdravilo Rozlytrek filmsko obložena zrnca.
- Pred začetkom zdravljenja prosite zdravstvenega delavca, naj vam pokaže, kako uporabljati zdravilo Rozlytrek.
- Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Rozlytrek, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Pomembne informacije, ki jih morate poznati pred pripravo, jemanjem ali dajanjem zdravila Rozlytrek

- Zdravstveni delavec vam bo pokazal, kako pravilno pripraviti in jemati ali dajati dnevni odmerek zdravila Rozlytrek filmsko obložena zrnca. Zdravilo Rozlytrek filmsko obložena zrnca vedno jemljite ali dajajte natančno tako, kot vam je naročil zdravstveni delavec.
- Zdravila Rozlytrek **ne** jemljite in ne dajajte nikomur, dokler vam ne pokažejo, kako pravilno pripraviti in jemati ali dajati zdravilo Rozlytrek.
- Pred in po uporabi zdravila Rozlytrek si umijte roke.
- Pred uporabo preverite rok uporabnosti in morebitne poškodbe zdravila. Zdravila **ne** uporabite, če je rok uporabnosti potekel ali če je poškodovano.
- Če bolnik takoj po zaužitju danega odmerka hrano delno ali v celoti izbruha ali izpljune, se o naslednjih korakih posvetujte z bolnikovim zdravnikom ali farmacevtom.
- Uporabite v 20 minutah po pripravi.

Odmerjanje zdravila Rozlytrek filmsko obložena zrnca

Zdravnik bo določil pravi odmerek zdravila Rozlytrek za vas ali vašega otroka.

- Ena vrečica vsebuje 50 mg entrektiniba.
- Vsebine vrečice s filmsko obloženimi zrnici **ne** smete deliti, da bi pripravili manjši odmerek.
- Zdravilo Rozlytrek filmsko obložena zrnca jemljite peroralno, potreseno po mehki hrani. Filmsko obložena zrnca potresite po eni ali več žlicah mehke hrane (kot je jabolčna kaša, jogurt ali puding) in zaužijte v 20 minutah po pripravi.
- Filmsko obloženih zrnec **ne** drobite ali žvečite, da preprečite grenak okus.
- Po zaužitju zdravila popijte vodo.
- Filmsko obloženih zrnec **ne smete** uporabljati s sondo za hranjenje, ker lahko sondo zamašijo.

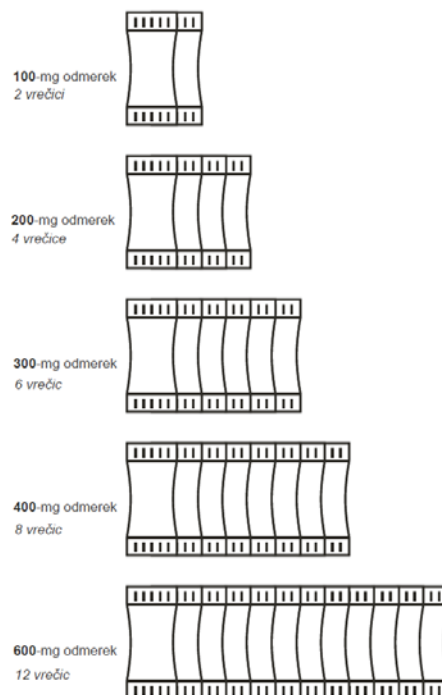
Priprava na dajanje zdravila Rozlytrek

Korak 1. Umijte si roke.

Korak 2. Za dajanje odmerka boste potrebovali:

- število vrečic, potrebno za predpisani odmerek
- papirnato brisačo ali čist krožnik
- čisto žlico
- mehko hrano (na primer jabočno kašo, jogurt ali puding)

Korak 3. Preštajte vrečice (po 50 mg), ki jih boste potrebovali za dajanje predpisanega odmerka (slika A).

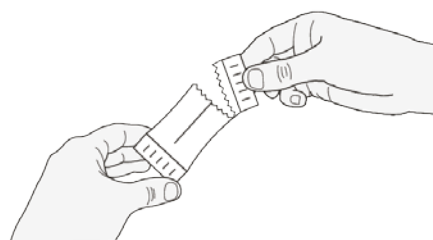


Slika A

Korak 4. Potrkajte po vrečici, da zagotovite, da so filmsko obložena zrnca zbrana na eni strani vrečice.

Primite vrečico na mestu, kjer so zbrana filmsko obložena zrnca, in jo odprite z roko ali škarjami (slika B).

Opomba: Pazite, da s škarjami ne prerežete filmsko obloženih zrn.



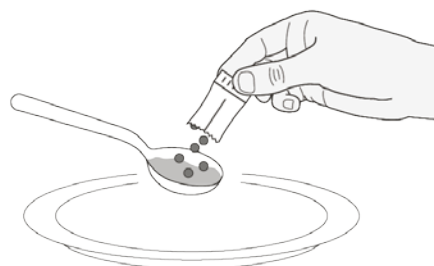
Slika B

Korak 5. Vzemite žlico mehke hrane in jo držite nad papirnato brisačo ali čistim krožnikom.

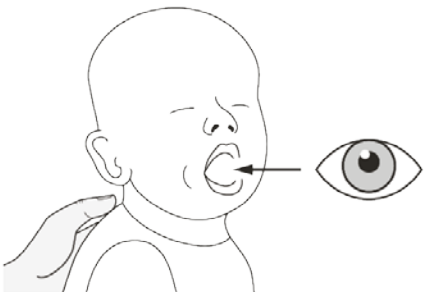
Na žlico mehke hrane stresite zrnca iz predpisanega števila vrečic (slika C).

Potrkajte po vrečicah za zagotovitev, da so vsa filmsko obložena zrnca posuta po hrani.

Opomba: Za predpisani odmerek boste morda morali uporabiti več kot 1 žlico mehke hrane.



Slika C

Korak 6. Takoj vzemite ali dajte žlico hrane s potresenimi filmsko obloženimi zrnici (slika D). Če hrane ne morete zaužiti ali dati takoj, ko ste nanjo potresli filmsko obložena zrnca, jo zaužijte ali dajte v 20 minutah. Opomba: Zrnc ne drobite ali žvečite, da preprečite grenak okus. Če filmsko obložena zrnca pustite predolgo v mehki hrani, se lahko obloga raztopi in povzroči grenak okus. Če se mehke hrane s filmsko obloženimi zrnici ne zaužije v 20 minutah, jo zavrzite in pripravite nov odmerek (začnite s korakom 2).	 Slika D
Korak 7. Po dajanju zdravila Rozlytrek dajte bolniku nekaj vode, da zagotovite, da bo pogoltnil vsa filmsko obložena zrnca (slika E). Bolniku lahko po prejemu zdravila Rozlytrek za izboljšanje okusa daste kateri koli obrok ali pijačo po njegovi izbiri.	 Slika E
Korak 8. Preverite bolnikova usta, da se prepričate, da je vsa filmsko obložena zrnca pravilno pogoltnil (slika F). Če ni pogoltnil vseh filmsko obloženih zrn, mu dajte nekaj vode.	 Slika F
Korak 9. Umijte roke in pripomočke, s katerimi ste dajali zdravilo Rozlytrek. Zavrzite pripomočke za enkratno uporabo v skladu z lokalnimi predpisi.	

Shranjevanje zdravila Rozlytrek

- Filmsko obložena zrnca shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Če je zdravilo Rozlytrek izpostavljeno temperaturi nad 30 °C, ga zavrzite in glejte poglavje 5 Navodila za uporabo.
- Zdravilo Rozlytrek vedno shranjujte nedosegljivo otrokom!

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za entrektinib so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o miokarditisu iz kliničnih preskušanj, literature in spontanih poročil, vključno z devetimi primeri s tesno časovno povezanostjo in izzvenetjem neželenega učinka po prenehanju jemanja zdravila, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med entrektinibom in miokarditisom vsaj razumno možna. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo entrektinib, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za entrektinib odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo entrektinib, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja za promet z zdravilom.