

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid
Rozlytrek 200 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg entrektiniibi.

Teedaolevat toimet omavad abiained

Üks kõvakapsel sisaldab 65 mg laktoosi.

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg entrektiniibi.

Teedaolevat toimet omavad abiained

Üks kõvakapsel sisaldab 130 mg laktoosi ja 0,6 mg asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid

Kollase läbipaistmatu kapslikorpuse ja kapslikaanega kõvakapsel, suurusega 2 (pikkus 18 mm), kapslikorpusele on sinise tindiga trükitud ENT 100.

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid

Oranži läbipaistmatu kapslikorpuse ja kapslikaanega kõvakapsel, suurusega 0 (pikkus 21,7 mm), kapslikorpusele on sinise tindiga trükitud ENT 200.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rozlytreki monoteeraapia on näidustatud soliidtuumoriga täiskasvanutele ja lastele alates 12 aasta vanusest, kelle tuumoril avaldub neurotroofse türosiini retseptori kinaasi (*NTRK*) geenifusioon ja

- kelle haigus on lokaalselt kaugelearenenud, metastaatiline või kui kirurgiline reseksioon viib suure tõenäosusega raske seisundi tekkeni, ning
- kes ei ole saanud eelnevalt *NTRK* inhibiitorit,
- puuduvad rahuldavad ravivõimalused (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Rozlytrek monoterapia on näidustatud *ROS1*-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanutele, keda ei ole eelnevalt *ROS1* inhibiitoritega ravitud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Rozlytrek'iga tuleb alustada vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Patsientide seleksioon

NTRK geenifusiooniga soliidtuumorid

NTRK geenifusiooniga soliidtuumoritega patsientide selekteerimiseks on vaja kasutada valideeritud analüüsi. *NTRK* geenifusiooni olemasolu tuleb kindlaks teha enne Rozlytrek'iga ravi alustamist (vt lõik 5.1).

ROS1-positiivne mitteväikerakk-kopsuvähk

ROS1-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsientide selekteerimiseks on vaja kasutada valideeritud analüüsi. *ROS1* olemasolu tuleb kindlaks teha enne Rozlytrek'iga ravi alustamist (vt lõik 5.1).

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus täiskasvanutele on 600 mg entrektiniibi üks kord ööpäevas.

Lapsed

Soovitav annus lastele alates 12 aasta vanusest on 300 mg/m² kehapindala (*body surface area*, BSA) kohta entrektiniibi üks kord ööpäevas (vt tabel 1).

Tabel 1: Annustamissoovitused lastele

Kehapindala (BSA)	Üks kord ööpäevas manustatav annus
1,11 m ² ...1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

Ravi kestus

Ravi Rozlytrek'iga on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Hilinenud või unustatud annused

Kui Rozlytrek'i plaaniline annus jääb võtmata, võivad patsiendid selle sisse võtta juhul, kui järgmise annuse võtmiseni on aega üle 12 tunni. Kui patsient oksendab vahetult pärast Rozlytrek'i annuse võtmist, võib ta seda annust korrata.

Annuse muutmine

Kõrvaltoimete ohjamiseks võib olla vaja ravi Rozlytrek'iga ajutiselt katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada, kui tekivad teatud kõrvaltoimed (vt tabel 4) või põhinedes raviarsti poolt patsiendi ohutusele või taluvusele antud hinnangul.

Täiskasvanud

Täiskasvanutel võib Rozlytrek'i annust vähendada kuni 2 korda sõltuvalt taluvusest (vt tabel 2). Ravi Rozlytrek'iga tuleb alaliselt lõpetada, kui patsient ei talu annust 200 mg üks kord ööpäevas.

Tabel 2: Annuse vähendamise skeem täiskasvanud patsientidele

Annuse vähendamise skeem	Annusetase
Soovitatav annus	600 mg üks kord ööpäevas
Esimene annuse vähendamine	400 mg üks kord ööpäevas
Teine annuse vähendamine	200 mg üks kord ööpäevas

Lapsed

Lastel alates 12 aasta vanusest võib Rozlytrek'i annust vähendada kuni 2 korda sõltuvalt taluvusest (vt tabel 3).

Osadel patsientidel on vajalik vahelduv annustamisskeem, et saavutada lastele soovitatav vähendatud nädalaannus. Ravi Rozlytrek'iga tuleb alaliselt lõpetada, kui patsient ei ole võimeline taluma väikseimat vähendatud annust.

Tabel 3: Annuse vähendamise skeem lastele

Tegevus	BSA 1,11...1,50 m ² (üks kord ööpäevas)	BSA ≥ 1,51 m ² (üks kord ööpäevas)
Soovitatav annus	400 mg	600 mg
Esimene annuse vähendamine	300 mg	400 mg
Teine annuse vähendamine	200 mg viiel päeval nädalas*	200 mg

*Viiel päeval nädalas: esmaspäeval, kolmapäeval, reedel, laupäeval ja pühapäeval

Tabelis 4 on toodud Rozlytrek'i annuse muutmise soovitusid täiskasvanutele ja lastele teatud kõrvaltoimete korral (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 4: Rozlytrek'i annuse muutmise soovitusid täiskasvanutel ja lastel kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Annuse muutmine
Südame paispuudulikkus	Sümptomaatiline keskmine kuni mõõduka aktiivsuse või pingutuse korral, sealhulgas juhud, kus on vajalik sekkumine (2. või 3. raskusaste)	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1. Taasalustada ravi vähendatud annusega.
	Raske, kus sümptomid esinevad rahuolekus, minimaalse aktiivsuse või pingutuse korral või kus on vajalik sekkumine (4. raskusaste)	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1. Taasalustada ravi vähendatud annusega või lõpetada ravi, nagu kliiniliselt näidustatud.
Kognitiivsed häired	Talumatud, kuid mõõdukad muutused, mis häirivad igapäevaseid tegevusi (talumatu raskusaste 2)	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 või algtasemeni. Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega vastavalt kliinilisele vajadusele.
	Rasked muutused, mis piiravad igapäevaseid tegevusi (3. raskusaste)	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 või algtasemeni. Taasalustada ravi vähendatud annusega.

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Annuse muutmine
	Vajalik on kohene sekkumine kõrvaltoime tõttu (4. raskusaste)	<ul style="list-style-type: none"> Pikaajaliste, raskete või talumatute ilmingute korral lõpetada ravi Rozlytrek'iga, nagu kliiniliselt näidustatud.
Hüperurikeemia	Sümptomaatiline või 4. raskusaste	<ul style="list-style-type: none"> Alustada uraatide sisaldust vähendavat ravi. Katkestada ravi Rozlytrek'iga kuni nähtude või sümptomite paranemiseni. Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega.
QT-intervalli pikenemine	QTc 481...500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud algtasemeni. Taasalustada ravi sama annusega.
	QTc üle 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi Rozlytrek'iga kuni QTc-intervalli algväärtuse taastumiseni. Taasalustada ravi sama annusega, kui QT-intervalli pikenemist põhjustavad tegurid on tuvastatud ja korrigeeritud. Taasalustada ravi vähendatud annusega, kui teisi QT-intervalli pikenemist põhjustavaid tegureid <u>ei ole</u> tuvastatud.
	<i>Torsade de pointes</i> ; polümorfne ventrikulaarne tahhükardia; tõsise arütmia nähud/sümptomid	<ul style="list-style-type: none"> Lõpetada alaliselt ravi Rozlytrek'iga.
Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	3. raskusaste	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 või algtasemeni. Taasalustada ravi sama annusega, kui kõrvaltoime taandub 4 nädala jooksul. Kui kõrvaltoime ei taandu 4 nädala jooksul, lõpetada alaliselt ravi Rozlytrek'iga. Korduvate 3. raskusastme kõrvaltoimete korral, mis taanduvad 4 nädala jooksul, taaslustada ravi vähendatud annusega.
	4. raskusaste	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 või algtasemeni. Taasalustada ravi vähendatud annusega, kui kõrvaltoime taandub 4 nädala jooksul. Kui kõrvaltoime ei taandu 4 nädala jooksul, lõpetada ravi alaliselt. Korduvate 4. raskusastme kõrvaltoimete korral lõpetada ravi alaliselt.
	ASAT või ALAT aktiivsus $> 3 \times$ ULN koos samaaegse üldbilirubiini tasemega	<ul style="list-style-type: none"> Lõpetada alaliselt ravi Rozlytrek'iga.

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Annuse muutmine
	> 2 x ULN (kolestaasi või hemolüüsi puudumisel)	
Aneemia või neutropeenia	3. või 4. raskusaste	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 2 või algtasemeni. Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega vastavalt kliinilisele vajadusele.
Muud kliiniliselt olulised kõrvaltoimed	3. või 4. raskusaste	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi Rozlytrek'iga, kuni kõrvaltoime on paranenud või taandunud 1. raskusastmeni või algtasemeni. Taasalustada ravi sama või vähendatud annusega, kui kõrvaltoime taandub 4 nädala jooksul. Kui kõrvaltoime ei taandu 4 nädala jooksul, kaaluda ravi alalist lõpetamist. Korduvate 4. raskusastme kõrvaltoimete korral lõpetada ravi alaliselt.
* Raskusaste on määratletud vastavalt Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , NCI CTCAE) versioonile 4.0.		

Tugevad või mõõdukad CYP3A inhibiitorid

Täiskasvanutel ja lastel alates 12 aasta vanusest tuleb tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitorite samaaegset kasutamist vältida (vt lõik 4.4).

Kui täiskasvanutel on koosmanustamine vältimatu, peab tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitorite kasutamine koos Rozlytrek'iga piirduma 14 päevaga ning Rozlytrek'i annust tuleb vähendada järgmiselt:

- kasutamisel koos tugevate CYP3A inhibiitoritega 100 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 4.5);
- kasutamisel koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega 200 mg-ni üks kord ööpäevas.

Kui tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine lõpetatakse, võib uuesti kasutusele võtta Rozlytrek'i annuse, mida võeti enne tugeva või mõõduka CYP3A inhibiitoriga ravi alustamist. Pika poolväärtusajaga CYP3A4 inhibiitorite puhul võib olla vajalik väljauhtmisperiood (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' A), mõõduka (Childi-Pugh' B) või raske (Childi-Pugh' C) maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida maksafunktsiooni ja kõrvaltoimete suhtes (vt tabel 4).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole entrektiniibi kasutamist uuritud (vt lõik 5.2).

Lapsed

Entrektiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Rozlytrek on suukaudseks manustamiseks. Kõvakapslid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi avada ega lahustada, sest kapsli sisu on väga mõru. Rozlytrek'i võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2), kuid seda ei tohi võtta koos greibi või greibimahlagaga (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Efektiivsus erinevate kasvajatüüpide puhul

Rozlytrek'i kasu on tõestatud üheharulistest uuringutes, mis hõlmasid suhteliselt väikest patsientide valimit, kellel olid *NTRK* geenifusiooniga kasvajakasvaja. Rozlytrek'i soodsat toimet on näidatud üldise ravivastuse määra ja ravivastuse kestuse põhjal piiratud arvu kasvajatüüpide puhul. Sõltuvalt kasvaja tüübist ning samaaegsetest genoomi muutustest võib toime olla kvantitatiivselt erinev (vt lõik 5.1). Nimetatud põhjustel tuleb Rozlytrek'i kasutada ainult juhul, kui puuduvad rahuldavad ravivõimalused (st mille puhul kliiniline kasu ei ole tõestatud või kui ravivõimalused on ammendunud).

Kognitiivsed häired

Rozlytrek'i kliinilistes uuringutes on teatatud kognitiivsete häirete, sealhulgas segasuse, vaimse seisundi muutuste, mäluhäirete ja hallutsinatsioonide tekkest (vt lõik 4.8). Üle 65-aastastel patsientidel oli nende häirete esinemissagedus suurem kui noorematel patsientidel. Patsiente tuleb jälgida kognitiivsete häirete nähtude suhtes.

Põhinedes kognitiivsete häirete raskusel, tuleb ravi Rozlytrek'iga muuta, nagu on kirjeldatud lõigu 4.2 tabelis 4.

Patsiente tuleb teavitada kognitiivsete muutuste tekkevõimalusest Rozlytrek'iga ravi ajal. Kui patsiendil tekivad kognitiivsed häired, tuleb teda juhendada, et ta ei juhiks autot ega töötaks masinatega kuni sümptomite taandumiseni (vt lõik 4.7).

Luumurrud

Kliinilistes uuringutes on luumurdudest teatatud 25,0%-l (19/76) Rozlytrek'iga ravitud lastest (vt lõik 4.8). Luumurde esines peamiselt alla 12-aastastel lastel ja tegemist oli alajäseme (eeskätt reieluu proksimaalse osa, sääreluu, labajala ja pindluu) murdudega. Nii täiskasvanutel kui ka lastel esinesid mõned luumurrud seoses kukkumise või muu kahjustatud piirkonna traumaga. Kolmeteistkümmel patsiendil tekkis luumurd rohkem kui ühel korral ja kolmel lapsel katkestati luumurru tõttu ravi Rozlytrek'iga. Enamik lastel esinenud luumurru juhtudest paranes. Luumurdude tõttu lõpetati ravi viiel lapsel.

Patsiente, kellel esinevad luumurru nähud või sümptomid (nt valu, ebanormaalne kõnnak, liikuvuse muutused, deformatsioon), tuleb kohe uurida.

Hüperurikeemia

Entrektiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud hüperurikeemiat. Enne Rozlytrek'iga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb kontrollida seerumi kusihappesisaldust. Patsiente tuleb jälgida hüperurikeemia nähtude ja sümptomite suhtes. Kliinilise näidustuse korral tuleb alustada ravi uraatide sisaldust vähendavate ravimpreparaatidega ning hüperurikeemia nähtude ja sümptomite ilmnemisel ravi Rozlytrek'iga katkestada. Rozlytrek'i annust tuleb muuta vastavalt hüperurikeemia raskusastmele, nagu on kirjeldatud lõigu 4.2 tabelis 4.

Südame paispuudulikkus

Rozlytrek'i kliinilistes uuringutes on südame paispuudulikkuse tekkest teatatud vähem kui 5%-l patsientidest (vt lõik 4.8). Seda on täheldatud patsientidel südamehaiguse anamneesiga või ilma, ning see taandus 70%-l neist patsientidest sobiva kliinilise ravi alustamise ja/või Rozlytrek'i annuse vähendamise/ravi katkestamise järgselt.

Patsientidel, kellel esinevad südame paispuudulikkuse sümptomid või teadaolevad riskifaktorid, tuleb enne ravi alustamist Rozlytrek'iga hinnata vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF). Rozlytrek'i saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning neid, kellel tekivad südame paispuudulikkuse kliinilised nähud ja sümptomid (sealhulgas hingeldus või tursed), tuleb uurida ja vastavalt kliinilisele vajadusele ravida.

Sõltuvalt südame paispuudulikkuse raskusest tuleb ravi Rozlytrek'iga muuta, nagu on kirjeldatud lõigu 4.2 tabelis 4.

QTc-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes on Rozlytrek'iga ravitud patsientidel täheldatud QTc-intervalli pikenemist (vt lõik 4.8).

Rozlytrek'i kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on ravieelselt QTc-intervall pikem kui 450 millisek, kaasasündinud pika QTc sündroom või kes võtavad teadaolevalt QTc-intervalli pikendavaid ravimeid.

Rozlytrek'i kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on elektrolüütide tasakaalu häired või märkimisväärne südamehaigus, kaasa arvatud hiljutine müokardiinfarkt, südame paispuudulikkus, ebastabiilne stenokardia ja bradüarütmiaid. Kui raviarsti hinnangul potentsiaalne kasu Rozlytrek'i kasutamisest mis tahes sellise seisundiga patsiendil kaalub üles võimalikud riskid, tuleb rakendada täiendavat jälgimist ja kaaluda spetsialisti konsultatsiooni.

Soovitav on EKG hindamine ja elektrolüütide määramine enne ravi alustamist ja üks kuu pärast Rozlytrek'iga ravi alustamist. Samuti on soovitatav EKG ja elektrolüütide regulaarne jälgimine ravi ajal vastavalt kliinilisele näidustusele.

Sõltuvalt QTc-intervalli pikenemise raskusest tuleb ravi Rozlytrek'iga muuta, nagu on kirjeldatud lõigu 4.2 tabelis 4.

Rasestumisvõimelised naised

Rozlytrek võib rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal ja kuni 5 nädalat pärast Rozlytrek'i viimase annuse manustamist.

Meespatsiendid, kelle partnerid on rasestumisvõimelised naised, peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal Rozlytrek'iga ja 3 kuud pärast viimast annust (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Ravimite koostoimed

Rozlytrek'i manustamisel koos tugeva või mõõduka CYP3A inhibiitoriga suureneb entrekiniibi plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.5), mille tagajärjel võib suureneda kõrvaltoimete sagedus või raskus. Täiskasvanutel ja lastel alates 12 aasta vanusest tuleb vältida Rozlytrek'i manustamist koos tugeva või mõõduka CYP3A inhibiitoriga. Rozlytrek'i annust täiskasvanud patsientidel tuleb vähendada, kui koosmanustamist ei ole võimalik vältida (vt lõik 4.2).

Ravi ajal Rozlytrek'iga tuleb hoiduda greibi ja greipi sisaldavate toodete tarbimisest.

Rozlytrek'i manustamisel koos tugeva või mõõduka CYP3A või P-gp indutseerijaga väheneb entrektiniibi plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.5), mille tagajärjel võib väheneda Rozlytrek'i efektiivsus, ja seda tuleb vältida.

Laktoositalumatus

Rozlytrek sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Päikeseloojangukollane FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid sisaldavad päikeseloojangukollast FCF (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Entrektiniibi toime teistele ravimitele

Entrektiniibi toime CYP substraatidele

Entrektiniib on nõrk CYP3A4 inhibiitor. 600 mg entrektiniibi üks kord ööpäevas manustamisel patsientidele koos suukaudse midasolaamiga (tundlik CYP3A substraat) suurenes midasolaami AUC 50%, kuid C_{max} vähenes 21%. Kõrvaltoimete suurenenud ohu tõttu peab olema ettevaatlik entrektiniibi manustamisel koos tundlike CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt tsisapriid, tsüklosporiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, takroliimus, alfentanüül ja siroliimus).

Entrektiniibi toime P-gp substraatidele

In vitro andmed näitavad, et entrektiniibil on P-glükoproteiini (P-gp) inhibeeriv potentsiaal.

Entrektiniibi 600 mg üksikannuse manustamisel koos digoksiiniga (tundlik P-gp substraat) suurenes digoksiini C_{max} 28% ja AUC 18%. Digoksiini renaalne kliirens oli sarnane selle kasutamisel üksinda ja koos entrektiniibiga, mis näitab entrektiniibi minimaalset toimet digoksiini reaalsele kliirensile.

Entrektiniibi toimet digoksiini imendumisele ei loeta kliiniliselt oluliseks, kuid ei ole teada, kas entrektiniibi toime tundlikumatele suukaudsetele P-gp substraatidele (nagu dabigatraaneteksilaat) võib olla suurem.

Entrektiniibi toime BCRP substraatidele

In vitro uuringutes täheldati BCRP inhibeerimist.

Inhibeerimise kliiniline tähtsus on teadmata, kuid suurenenud imendumise ohu tõttu on soovitatav ettevaatus tundlike suukaudsete BCRP substraatide (nt metotreksaat, mitoksantroon, topotekaan, lapatiniib) manustamisel koos entrektiniibiga.

Entrektiniibi toime teiste transporterite substraatidele

In vitro andmed näitavad, et entrektiniibil on nõrk orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi (OATP)1B1 inhibeeriv potentsiaal. Inhibeerimise kliiniline tähtsus on teadmata, kuid suurenenud imendumise ohu tõttu on soovitatav ettevaatus tundlike suukaudsete OATP1B1 substraatide (nt atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, repagliniid, bosentaan) manustamisel koos entrektiniibiga.

Entrektiniibi toime PXR poolt reguleeritud ensüümidele

In vitro uuringud näitavad, et entrektiniib võib indutseerida pregnaan-X retseptori (PXR) poolt reguleeritud ensüüme (nt CYP2C perekond ja UGT). Entrektiniibi manustamisel koos CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19 substraatidega (nt repagliniid, varfariin, tolbutamiid või omeprasool) võib väheneda nende ekspositsioon.

Suukaudsed kontratseptiivid

Praegu ei ole teada, kas entrektiniib võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust. Seetõttu on süsteemselt toimivaid hormonaalseid kontratseptiive kasutataval naistel soovitatav lisaks kasutada barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

Teiste ravimite toime entrektiniibile

In vitro andmete põhjal on CYP3A4 põhiline ensüüm, mis vahendab entrektiniibi metabolismi ja selle põhilise aktiivse metaboliidi M5 teket.

CYP3A või P-gp indutseerijate toime entrektiniibile

Tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiini suukaudsete korduvannuste ja entrektiniibi suukaudse üksikannuse koosmanustamisel vähenes entrektiniibi AUC_{inf} 77% ja C_{max} 56%.

Entrektiniibi manustamist koos CYP3A/P-gp indutseerijatega (sealhulgas, kuid mitte ainult karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin, liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*], apalutamiid, ritonaviir) tuleb vältida.

CYP3A või P-gp inhibiitorite toime entrektiniibile

Tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli manustamisel koos entrektiniibi suukaudse üksikannusega suurenes AUC_{inf} 600% ja C_{max} 173%.

Tugevate ja mõõdukate CYP3A inhibiitorite (sealhulgas, kuid mitte ainult ritonaviir, sakvinaaviir, ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, greip või pomerants) samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne kasutamine on vältimatu, on vajalik entrektiniibi annuse muutmise (vt lõik 4.2).

Kuigi ei ole oodata P-gp-d inhibeeriva toimega ravimpreparaatide märkimisväärset mõju entrektiniibi farmakokineetikale, peab tugevate või mõõdukate P-gp inhibiitorite (nt verapamiil, nifedipiin, felodipiin, fluvoksamiin, paroksetiin) samaaegsel kasutamisel koos entrektiniibiga olema ettevaatlik entrektiniibi ekspositsiooni suurenemise ohu tõttu (vt lõik 5.2).

Mao pH taset tõstvate ravimite toime entrektiniibile

Prootonpumba inhibiitori lansoprasooli manustamisel koos entrektiniibi 600 mg üksikannusega vähenes entrektiniibi AUC 25% ja C_{max} 23%.

Entrektiniibi manustamisel koos prootonpumba inhibiitorite või teiste mao pH-taset tõstvate ravimitega (nt H₂-retseptori antagonistid või antatsiidid) ei ole annuse kohandamine vajalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelistele naispatsientidele tuleb enne Rozlytrek'iga ravi alustamist teha meditsiiniliselt kontrollitud rasedusuuring.

Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad ravi ajal ja vähemalt 5 nädalat pärast Rozlytrek'i viimast annust kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Praegu ei ole teada, kas entrektiniib võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust (vt lõik 4.5). Seetõttu on süsteemselt toimivaid hormonaalseid kontratseptiive kasutataval naistel soovitatav lisaks kasutada barjäärimeetodit.

Meespatsiendid, kelle partnerid on rasestumisvõimelised naised, peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast Rozlytrek'i viimast annust kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõik 5.3).

Rasedus

Entrektiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsete ja toimetehhanismi põhjal võib entrektiniib rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Rozlytrek'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Rozlytrek'iga ravi saavaid naispatsiente tuleb teavitada lootekahjustuse ohust. Rasestumise korral tuleb ühendust võtta arstiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas entrektiniib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

Riski rinnapiima saavatele lastele ei saa välistada.

Rozlytrek'iga ravi ajal tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Entrektiniibi toime hindamiseks ei ole loomadel fertiilsusuuringuid tehtud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rozlytrek mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsienti tuleb juhendada, et kui tal tekivad ravi ajal Rozlytrek'iga kognitiivsed kõrvaltoimed, süngoop, ähmane nägemine või peeringlus, tuleb hoiduda autojuhtimisest ja masinatega töötamisest kuni sümptomite taandumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid väsimus, kõhukinnisus, maitsehäire, tursed, peeringlus, kõhulahtisus, iiveldus, düsesteesia, hingeldus, aneemia, kehakaalu tõus, vere kreatiniinisalduse suurenemine, valu, kognitiivsed häired, oksendamine, köha ja palavik. Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid kopsuinfektsioon (5,2%), hingeldus (4,6%), kognitiivne kahjustus (3,8%), pleuraefusioon (3,0%) ning luumurrud (3,8%). Kõrvaltoime tõttu lõpetas ravi alaliselt 4,6% patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelites 5 ja 6 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid täiskasvanutel ja lastel, keda raviti Rozlytrek'iga kolmes täiskasvanute kliinilises uuringus (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) ja ühes laste kliinilises uuringus (STARTRK-NG). Kasutuskestuse mediaan oli 5,5 kuud.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Kasutatud on järgmisi esinemissageduse kateegooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5: Kliinilistes uuringutes Rozlytrek'iga ravitud täiskasvanud patsientidel ja lastel esinenud kõrvaltoimed (N=504)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed (%)	Esinemis-sageduse kategooria (kõik raskusastmed)	≥ 3. raskusaste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kopsuinfektsioon ¹	13,1	Väga sage	6,0*
	Kusetee infektsioon	12,7	Väga sage	2,6
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	28,2	Väga sage	9,7
	Neutropeenia ²	11,3	Väga sage	4,4
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu tõus	26,4	Väga sage	7,3
	Söögiisu vähenemine	11,9	Väga sage	0,2
	Hüperurikeemia	9,1	Sage	1,8
	Dehüdratsioon	7,9	Sage	1,0
	Tuumori lüüsi sündroom	0,2	Aeg-ajalt	0,2*
Närvisüsteemi häired	Maitsehäire	42,3	Väga sage	0,4
	Pearinglus ³	39,7	Väga sage	1,2
	Düsesteesia ⁴	29,0	Väga sage	0,2
	Kognitiivsed häired ⁵	24,2	Väga sage	4,4
	Peavalu	17,5	Väga sage	1,0
	Perifeerne sensoorne neuropaatia ⁶	15,7	Väga sage	1,0
	Ataksia ⁷	15,7	Väga sage	0,8
	Unehäired ⁸	13,5	Väga sage	0,4
	Meeleolu häired ⁹	9,1	Sage	0,6
	Sünkoop	4,6	Sage	3,0
Silma kahjustused	Ähmane nägemine ¹⁰	11,9	Väga sage	0,4
Südame häired	Südame paispuudulikkus ¹¹	3,0	Sage	2,2
	Elektrokardiogrammil QTc pikenedamine	2,0	Sage	0,6
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon ¹²	16,5	Väga sage	2,4
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldus	27,0	Väga sage	5,8*
	Köha	21,4	Väga sage	0,6
	Pleuraefusioon	6,9	Sage	2,8
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	42,9	Väga sage	0,4
	Kõhulahtisus	33,5	Väga sage	2,6
	Iiveldus	32,1	Väga sage	0,8
	Oksendamine	23,2	Väga sage	1,2
	Kõhuvalu	11,1	Väga sage	0,6
	Düsfaagia	10,1	Väga sage	0,4
Maksa ja sapiteede häired	ASAT aktiivsuse suurenemine	17,5	Väga sage	3,6
	ALAT aktiivsuse suurenemine	16,1	Väga sage	3,4
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ¹³	11,5	Väga sage	1,4
	Valgustundlikkusreaktsioon	2,8	Sage	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	19,6	Väga sage	0,6
	Artralgia	19,0	Väga sage	0,6
	Lihaste nõrkus	12,3	Väga sage	1,2
	Luumurrud ^{14,15}	10,5	Väga sage	3,3

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed (%)	Esinemis-sageduse kategooria (kõik raskusastmed)	≥ 3. raskusaste (%)
Neerude ja kuseteede häired	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	25,4	Väga sage	0,6
	Uriinipeetus ¹⁶	10,9	Väga sage	0,6
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ¹⁷	45,0	Väga sage	5,0
	Tursed ¹⁸	37,3	Väga sage	1,4
	Valu ¹⁹	24,4	Väga sage	1,6
	Palavik	20,0	Väga sage	0,8

* Raskusastmed 3...5, kaasa arvatud surmaga lõppenud kõrvaltoimed (sealhulgas 2 pneumoonia ja 2 hingelduse juhtu ning 1 tuumori lüüsi sündroomi juht)

¹ Kopsuinfektsioon (bronhiit, alumiste hingamisteede infektsioon, kopsuinfektsioon, pneumoonia, hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon)

² Neutropeenia (neutropeenia, neutrofiilide arvu langus)

³ Pearinglus (pearinglus, vertiigo, posturaalne pearinglus)

⁴ Düsesteesia (paresteesia, hüpersteesia, hüpesteesia, düsesteesia)

⁵ Kognitiivsed häired (kognitiivne häire, segasusseisund, tähelepanuhäire, mäluhäired, amneesia, vaimse seisundi muutused, hallutsinatsioonid, deliirium, nägemishallutsinatsioonid ja psüühikahäire)

⁶ Perifeerne sensoorne neuropaatia (neuralgia, perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia)

⁷ Ataksia (ataksia, tasakaaluhäire, kõnnakuhäired)

⁸ Unehäired (liigunisuus, unetus, unehäire, unisus)

⁹ Meeleolu häired (ärevus, afektlabiilsus, afektiivne häire, agiteeritus, depressiivne meeleolu, eufooriline meeleolu, meeleolu muutused, meeleolu kõikumine, ärrituvus, depressioon, püsiv depressiivne häire, psühhomotoorne aeglustumine)

¹⁰ Ähmane nägemine (kahelinägemine, ähmane nägemine, nägemislangus)

¹¹ Südame paispuudulikkus (äge parema vatsakese puudulikkus, südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, krooniline parema vatsakese puudulikkus, väljutusfraktsiooni langus, kopsuturse)

¹² Hüpotensioon (hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon)

¹³ Lööve (lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve, punetav lööve, papuloosne lööve)

¹⁴ Luumurrud (hüppeliigesemurd, reieluukaelamurd, reieluumurd, pindluumurd, põialuumurd, luumurd, õlavareluumurd, lõualuumurd, alajäseme luumurd, patoloogiline luumurd, roidemurd, lülisamba kompressioonmurd, lülisambamurd, stressmurd, sääreluumurd, randmemurd)

¹⁵ Andmed põhinevad 798-l ohutuse suhtes hinnataval patsiendil seisuga 2. august 2022

¹⁶ Uriinipeetus (uriinipeetus, uriinipidamatus, raskendatud urineerimise alustamine, urineerimishäire, uriinipakitsus)

¹⁷ Väsimus (väsimus, asteenia)

¹⁸ Tursed (näo turse, vedelikupeetus, üldine turse, piirdunud turse, turse, perifeerne ödeem, perifeersed tursed)

¹⁹ Valu (seljavalu, kaelavalu, lihaste ja luustiku rindkerevalu, lihaste ja luustiku valu, jäsemevalu)

Tabel 6: Kliinilistes uuringutes Rozlytrek'iga ravitud lastel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Noorukid¹ (N=7)	Kõik lapsed (N=32)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage		Kuseteede infektsioon (18,8%) Kopsuinfektsioon (12,5%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia (57,1%) Neutropeenia (42,9%)	Aneemia (59,4%) Neutropeenia (43,8%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Kehakaalu suurenemine (57,1%) Söögiisu vähenemine (14,3%)	Kehakaalu suurenemine (50%) Söögiisu vähenemine (31,3%) Veetustumine (25%)
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Düsgeusia (42,9%) Düsesteesia (28,6%) Meeleoluhäired (28,6%) Kognitiivsed häired (14,3%) Peavalu (14,3%) Minestus (14,3%) Perifeerne sensoorne neuropaatia (14,3%) Unehäired (14,3%)	Peavalu (31,3%) Düsgeusia (21,9%) Meeleoluhäired (28,1%) Ataksia (15,6%) Unehäired (13,3%) Pearinglus (12,5%) Perifeerne sensoorne neuropaatia (12,5%)
Silma kahjustused	Väga sage	Hägune nägemine (14,3%)	
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpotensioon (14,3%)	Hüpotensioon (18,8%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Düspnoe (28,6%) Köha (28,6%)	Düspnoe (18,8%) Köha (50%) Pleura efusioon (12,5%)
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus (71,4%) Kõhuvalu (28,6%) Kõhukinnisus (28,6%)	Iiveldus (46,9%) Kõhuvalu (28,1%) Kõhukinnisus (43,8%) Oksendamine (34,4%) Kõhulahtisus (37,5%)
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	ASAT suurenemine (57,1%) ALAT suurenemine (42,9%)	ASAT suurenemine (50%) ALAT suurenemine (50%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage		Lööve (25%)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Luumurrud ² (15,4%) Artralgia (14,3%) Müalgia (14,3%) Lihaste nõrkus (28,6%)	Luumurrud ² (25,0%) Lihaste nõrkus (18,8%)
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Veres kreatiniini sisalduse suurenemine (57,1%)	Veres kreatiniinisalduse suurenemine (43,8%) Uriinipeetus (21,9%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus (42,9%) Valu (57,1%) Pürektsia (57,1%)	Väsimus (43,8%) Valu (46,9%) Pürektsia (56,3%) Ödem (18,8%)

% esindab kõiki raskusastmeid

¹Noorukid (12...< 18-aastased): ≥ 3. astme kõrvaltoimetena teatati neutropeeniast ja peavalust

²Andmed põhinevad 76-l ohutuse suhtes hinnataval patsiendil, sh 13 noorukit seisuga 2. august 2022

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kognitiivsed häired

Kliinilistes uuringutes on teatatud erinevatest kognitiivsetest sümptomitest (vt lõik 4.4). Nende hulka kuulusid kognitiivsed häired (6,3%), segasusseisund (7,3%), tähelepanuhäire (3,8%), mäluhäired (4,2%), amneesia (2,8%), vaimse seisundi muutused (1,2%), hallutsinatsioonid (1,0%), deliirium (0,8%), nägemishallutsinatsioonid (0,4%) ja psüühikahäire (0,2%). 3. raskusastme kognitiivsetest häiretest teatati 4,4%-l patsientidest. Täiskasvanud patsientidel, kellel esines uuringu alguses kesknärvisüsteemi (KNS) haaratus, oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus suurem (29,7%) kui ilma KNS haaratuseta patsientidel (23,1%). Kognitiivsete häirete tekkeni kulunud aja mediaan oli 0,92 kuud.

Luumurrud

Luumurrud tekkisid 9,0%-l (65/722) täiskasvanud patsientidest ja 25,0%-l (19/76) lastest. Üldiselt ei ole piisavalt hinnatud kasvaja põhjuslikku rolli luumuru tekkes; siiski on mõnede täiskasvanud patsientide puhul kirjeldatud radioloogilisi kõrvalekaldeid, mis võisid viidata kasvaja osalusele. Nii täiskasvanutel kui lastel oli enamik luumurdudest reieluu proksimaalse osa või muud alajäseme murrud (nt reie- või sääreluumurd) ja mõned luumurrud esinesid seoses kukkumise või muu traumaga.

Täiskasvanutel oli luumuru tekkeni kulunud aja mediaan 8,1 kuud (vahemik: 0,26 kuud kuni 45,34 kuud). Ravi Rozlytrek'iga katkestati 26,2%-l täiskasvanutest, kellel tekkisid luumurrud. Ravi Rozlytrek'iga katkestas seitseteist täiskasvanut, kuid ükski neist ei lõpetanud ravi luumurdude tõttu.

19 lapsel teatati kokku 47 luumuru juhust. Lastel oli luumuru tekkeni kulunud aja mediaan 4,3 kuud (vahemik: 2,0 kuud kuni 28,65 kuud). Ravi Rozlytrek'iga katkestati 15,8%-l (3/19) lastest, kellel tekkisid luumurrud. Üheksa luumurdu olid 2. raskusastme murrud ja 8 olid 3. raskusastme murrud. Kuus 3. raskusastme luumurdu olid tõsised. Puudusid teated kasvaja põhjuslikust rollist luumuru tekkes.

Ataksia

Ataksiast (sh ataksia, tasakaaluhäire ja kõnnakuhäirete juhtusid) teatati 15,7%-l patsientidest. Ataksia tekkeni kulunud aja mediaan oli 0,4 kuud (vahemik: 0,03...28,19 kuud) ja selle kestuse mediaan oli 0,7 kuud (vahemik: 0,03...11,99 kuud). Enamikel patsientidel (67,1%) ataksia taandus. Ataksiaga seotud kõrvaltoimeid täheldati sagedamini eakatel (23,8%) kui alla 65-aastastel patsientidel (12,8%).

Sünkoop

Sünkoobist teatati 4,6%-l patsientidest. Mõnedel patsientidel kirjeldati sünkoopi koos samaaegse hüpotensiooni, dehüdratsiooni või QTc-intervalli pikenemisega ning teistel patsientidel muud samaaegsed seotud seisundid puudusid.

QTc-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes entrektiniibi saanud 504 patsiendist 17-l (4,0%), kellele oli tehtud vähemalt üks uuringu alustamise järgne EKG hindamine, tekkis pärast entrektiniibiga ravi alustamist QTcF-intervalli pikenemine > 60 ms ning 12 patsiendil (2,8%) oli QTcF-intervall \geq 500 ms (lõik 4.4).

Perifeerne sensoorne neuropaatia

Perifeersest sensoorsest neuropaatiast teatati 15,7%-l patsientidest. Selle tekkeni kulunud aja mediaan oli 0,49 kuud (vahemik 0,03 kuud kuni 20,93 kuud) ja kestuse mediaan 0,8 kuud (vahemik: 0,07 kuud kuni 6,01 kuud). Enamikel patsientidel (55,7%) perifeerne neuropaatia taandus.

Silma kahjustused

Kliinilistes uuringutes teatatud silma kahjustuste hulka kuulusid ähmane nägemine (8,5%), kahelinägemine (2,6%) ja nägemislangus (1,6%). Silma kahjustuste tekkeni kulunud aja mediaan oli 1,9 kuud (vahemik 0,03 kuud kuni 21,59 kuud). Silma kahjustuste kestuse mediaan oli 1 kuu (vahemik: 0,03 kuud kuni 14,49 kuud). Enamikel patsientidel (61,7%) kõrvaltoimena tekkinud silma kahjustused taandusid.

Lapsed

Rozlytrek'i üldine ohutusprofiil lastel on sarnane ohutusprofiiliga täiskasvanutel.

Rozlytrek'i ohutus lastel tehti kindlaks *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumorigega täiskasvanud patsientidel läbi viidud kolmest avatud üheharulisest kliinilisest uuringust (*ALKA*, *STARTRK-1* ja *STARTRK-2*) saadud andmete üldistamise ning 32 lapselt (30 patsienti osales uuringus *STARTRK-NG* ja 2 patsienti uuringus *STARTRK-2*) saadud andmete põhjal. Neist 2 patsienti olid alla 2-aastased, 23 patsienti 2...11-aastased ja 7 patsienti 12...17-aastased.

Kõrvaltoimed ja 3. või 4. raskusastme laboratoorsed kõrvalekalded, mida esines sagedamini (vähemalt 5% võrra suurenenud esinemissagedus) lastel kui täiskasvanud patsientidel, olid neutropeenia (28,1% vs. 3,4%), kehakaalu tõus (21,9% vs. 6,9%), peavalu (6,3% vs. 0,6%) ja luumurrud (10,5% vs. 1,9%).

Noorukite kohta on olemas piiratud ohutusandmed, kuid noorukite ohutusprofiil on sarnane Rozlytrek'i üldise ohutusprofiiliga. ≥ 3 . astme kõrvaltoimetena teatati noorukitel neutropeeniast ja peavalust.

Eakad

504-st kliinilistes uuringutes entrektiniibi saanud patsiendist 130 (25,8%) olid 65-aastased või vanemad ning 34 (6,7%) 75-aastased või vanemad. Entrektiniibi üldine ohutusprofiil eakatel on sarnane ohutusprofiiliga alla 65-aastastel patsientidel. Kõrvaltoimed, mida esines sagedamini eakatel võrreldes alla 65-aastaste patsientidega, olid pearinglus (48,5% vs. 36,6%), vere kreatiniinisalduse suurenemine (31,5% vs. 23,3%), hüpotensioon (21,5% vs. 14,7%) ja ataksia (23,8% vs. 12,8%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ravimit üleannustanud patsiente tuleb hoolega jälgida ja alustada toetavat ravi. Entrektiniibil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX14

Toimemehhanism

Entrektiniib on tropomüosiini retseptor-türosiinkinaaside *TRKA*, *TRKB* ja *TRKC* (kodeeritud vastavalt neurotroofse türosiini retseptori kinaasi [*NTRK*] geenide *NTRK1*, *NTRK2* ja *NTRK3* poolt), proto-onkogeeni türosiini proteiinkinaasi *ROS* (*ROS1*) ja anaplastilise lümfoomi kinaasi (*ALK*) inhibiitor IC_{50} väärtustega 0,1...2 nM. Entrektiniibi põhilisel aktiivsel metaboliidil M5 oli sarnane *in vitro* tõhusus ja aktiivsus *TRK*, *ROS1* ja *ALK* vastu.

Fusioonvalgud, mis sisaldavad *TRK*, *ROS1* või *ALK* kinaasi domeene, juhivad tumorigeenet potentsiaali allavoolu signaaliülekanne radade üleaktiivsiooni teel, mis viib piiramatu rakkude proliferatsioonini. Entrektiniib inhibeeris *in vitro* ja *in vivo* *NTRK*, *ROS1* ja *ALK* fusioone.

sisaldavate mitmete vähitüüpide (sh subkutaansete ja intrakraniaalsete kasvajate) puhul saadud vähi rakuliine.

Eelnevad ravid teiste samu kinaase inhibeerivate ravimitega võivad põhjustada resistentsust entrektiniibi suhtes. Pärast entrektiniibiga ravi lõpetamist tuvastatud resistentsusmutatsioonid TRK kinaasi domeenis on *NTRK1* (G595R, G667C) ja *NTRK3* (G623R, G623E ja G623K). *ROS1* kinaasi domeenis pärast entrektiniibiga ravi lõpetamist tuvastatud resistentsusmutatsioonid on G2032R, F2004C ja F2004I.

Primaarse entrektiniib-resistentsuse molekulaarsed põhjused on teadmata. Seetõttu ei ole teada, kas samaaegse käiklülitava (*driver*) onkogeeni olemasolu lisaks *NTRK* geenifusioonile mõjutab TRK inhibeerimise efektiivsust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

NTRK geenifusiooniga soliidtumorid

Efektiivsus täiskasvanud patsientidel

Rozlytrek'i efektiivsust hinnati liitlarühmas, kuhu kuulusid *NTRK* geenifusiooniga mitteresetseeritavate või metastaatiliste soliidtumoritega täiskasvanud patsiendid, kes osalesid ühes kolmest mitmekeskuselises üheharulisest avatud kliinilisest uuringust (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2). Liitlarühma kaasamiseks pidi patsiendil olema kinnitatud *NTRK* geenifusiooniga soliidtumor; mõõdetav haigus vastavalt RECIST (ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtumorite korral, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) versioonile 1.1; vähemalt 12 kuud kestnud järelkontroll pärast esimest ravi alustamise järgset kasvaja hindamist ning ta ei tohtinud olla saanud eelnevat ravi TRK inhibiitoriga (uuringust jäeti välja samaaegsete *driver*-mutatsioonidega [kui olid teada] patsiendid). Primaarsete KNS kasvajatega patsiente hinnati eraldi, kasutades neuro-onkoloogilisi ravivastuse hindamise kriteeriume (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO). Patsiendid said 600 mg Rozlytrek'i suu kaudu üks kord ööpäevas kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimise või haiguse progresseerumiseni. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), hinnatuna sõltumatu tsentraalse pimehindamise (*Blinded Independent Central Review*, BICR) alusel vastavalt RECIST v1.1-le.

Efektiivsust hinnati nimetatud uuringutesse kaasatud 150 täiskasvanud patsiendil, kellel olid *NTRK* geenifusiooniga soliidtumorid. Ravielses demograafilised andmed ja haigustunnused olid järgmised: 49,3% mehed, mediaanvanus 59 aastat (vahemik 21 aastat kuni 88 aastat), vastavalt 38% ja 12% 65-aastased või vanemad ja 75-aastased või vanemad, 58,7% valge rassi esindajad, 26% asiaadid, 5,4% hispaaniakeelsed või ladinaameeriklased ning 63% polnud mitte kunagi suitsetanud. Ravielne ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor oli 0 (41,3%), 1 (50%) või 2 (8,7%). Enamikel patsientidel (95,3%) oli metastaatiline haigus [kõige sagedamad paikmed olid kops (60,7%), lümfisõlmed (54,7%), luud (27,3%), maks (36%) ja aju (20%)], 4,7%-l patsientidest oli lokaalselt kaugelearenenud haigus. Vastavalt 81,3%-l ja 60,7%-l patsientidest oli vähki ravitud kirurgiliselt ja kiiritusraviga. 77,3% patsientidest olid saanud eelnevat süsteemset vähiravi, mis hõlmas keemiaravi (69,3%), ning 34% patsientidest ei olnud saanud eelnevat süsteemset ravi metastaatilise haiguse tõttu. Kõige sagedamad vähid olid sarkoom (21,3%), kopsuvähk (20,7%), süljenäärme kasvaja (17,3%), kilpnäärmevähk (10,7%), kolorektaalvähk (7,3%) ja rinnanäärmevähk (6%). Enamikel patsientidel (87,3%) oli *NTRK* geenifusioon, mis tehti kindlaks järgmise põlvkonna sekveneerimise (*next-generation sequencing*, NGS) teel, ning 12,7%-l *NTRK* geenifusioon, mis tehti kindlaks teiste nukleiinhappepõhiste testidega. Järelkontrolli üldise kestuse mediaan oli 30,6 kuud.

Tabelis 7 on toodud *NTRK* geenifusiooniga soliidtumoritega patsientidelt saadud efektiivsusandmete kokkuvõte.

Tabel 7: Üldine efektiivsus BICR alusel *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega täiskasvanutel

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Rozlytrek N = 150
Esmased tulemusnäitajad (<i>BICR</i> hinnang; <i>RECIST 1.1</i>)	
Objektiivse ravivastuse määr	
Ravivastuste arv	92/150
ORR% (95% CI)	61,3% (53,0; 69,2)
Täielik ravivastus, n (%)	25 (16,7%)
Osaline ravivastus, n (%)	67 (44,7%)
Ravivastuse kestus*	
Juhuga patsientide arv (%)	50/92 (54,3%)
Mediaan, kuud (95% CI)	20 (13,2; 31,1)
6-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	83% (75; 91)
9-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	77% (68; 86)
12-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	66% (56; 76)
Usaldusvahemikud (CI) arvatati Clopper-Pearsoni meetodil.	
*Mediaan ja protsentilid Kaplan-Meieri hinnangute alusel	

Tabelis 8 on toodud objektiivse ravivastuse määr ja ravivastuse kestus kasvajatüübi järgi *NTRK* geenifusioon-positiivse soliidtuumoriga täiskasvanud patsientidel.

Tabel 8: Efektiivsus kasvajatüübi järgi *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega täiskasvanutel

Kasvaja tüüp	Patsiendid (N = 150)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Vahemik (kuud)
Sarkoom	32	19 (59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
Mitteväikerakk- kopsuvähk	31	20 (64,5)	(45,4; 80,8)	3,7; 58,8*
Süljenäärme kasvaja (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
Rinnanäärmevähk (sekretoorne)	6	5 (83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
Rinnanäärmevähk (mittesekretoorne)	2	NE; PR	NA	4,2
Rinnanäärmevähk (mujal klassifitseerimata)	1	NE	NA	NA
Kilpnäärmevähk	16	10 (62,5)	(35,4; 84,8)	5,6; 44,2*
Kolorektaalvähk	11	3 (27,3)	(6,0; 61,0)	1,9*; 20,0
Neuroendokriinsed vähid	5	2 (40,0)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
Pea ja kaela kasvaja	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 32,6*
Pankreasevähk	4	3 (75,0)	(19,4; 99,4)	7,1; 12,9
Teadmata esmane vähk	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Munasarjavähk	1	Mitte-CR/PD	NA	NA
Endomeetriumi kartsinoom	1	PR	NA	38,2
Kolangiokartsinoom	1	PR	NA	9,3
Seedetrakti vähk (muu)	1	CR	NA	30,4
Neuroblastoom	1	NE	NA	NA
Eesnäärme vähk	1	PD	NA	NA
Peenise vähk	1	PD	NA	NA
Neerupealise vähk	1	PD	NA	NA

*Tsenseeritud
 ORR: objektiivse ravivastuse määr; DOR: ravivastuse kestus; MASC: *mammary analogue secretory carcinoma*;
 NA: mittekohaldatav väikese arvu või ravivastuse puudumise tõttu; CR: täielik ravivastus; PR: osaline ravivastus; PD:

NTRK geenifusiooniga kasvajatate harulduse tõttu uuriti erinevate kasvajatüüpidega patsiente, kelle arv mõnede kasvajatüüpide puhul oli piiratud, põhjustades teadmatust ORR määra suhtes kasvajatüübi järgi. ORR kogu uuringupopulatsioonis ei pruugi näidata oodatavat ravivastust spetsiifilise kasvajatüübi korral.

78 patsiendil, keda oli enne Rozlytrek'iga ravi alustamist molekulaarsel tasandil laialdaselt iseloomustatud, oli ORR 53,8% [42,2; 65,2]; neist 61-l patsiendil, kellel esinesid muud genoomi muutused lisaks *NTRK* geenifusioonile, oli ORR 47,5% [34,6; 60,7]; ning 17-l patsiendil, kellel ei esinenud muid genoomi muutusi, oli ORR 76,5% [50,1; 93,2].

Intrakraniaalne ravivastus

BICR hindamise alusel saadi alarühm, kuhu kuulus 22 ravieelsete KNS metastaasidega täiskasvanud patsienti, sealhulgas 13 mõõdetavate KNS haiguskolletega patsienti. Intrakraniaalset (IK) ravivastust, mida hinnati BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le, kirjeldati nimetatud 13 patsiendist 9-l (3 täielikku ravivastust ja 6 osalist ravivastust); ORR oli 69,2% (95% CI: 38,6; 90,9) ja DOR-i mediaan 17,2 kuud (95% CI: 7,4; NE). Nimetatud 13 patsiendist viis olid saanud aju intrakraniaalset kiiritusravi 2 kuu jooksul enne Rozlytrek'iga ravi alustamist.

Primaarne KNS kasvaja

Kolmes uuringus raviti 12 primaarse KNS kasvajaga täiskasvanud patsienti Rozlytrek'iga ja nende järelkontroll kestis minimaalselt 12 kuud. Üks 12-st täiskasvanud patsiendist saavutas objektiivse ravivastuse BICR hindamise alusel vastavalt RANO kriteeriumidele.

Efektiivsus lastel

Rozlytrek'i efektiivsus lastel alates 12 aasta vanusest põhines *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumoritega täiskasvanud patsientidel läbi viidud kolmest avatud üheharulisest kliinilisest uuringust (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2) saadud andmete üldistamisel ning uuringus STARTRK-NG osalenud lastelt saadud efektiivsus- ja farmakokineetilistel andmetel. Parim üldine ravivastus, mida hinnati BICR alusel 5 lapsel (kõik lapsed olid alla 12-aastased ja olid jälgimisel rohkem kui 6 kuud; 3-l lapsel oli soliidtuumor ja 2-l oli primaarne KNS kasvaja), näitas 2 täielikku ravivastust (epitelioidne glioblastoom ja infantiilne fibrosarkoom) ning 3 osalist ravivastust (kõrge astme glioom, infantiilne fibrosarkoom ja metastaatiline melanoom). Vaheandmete kuupäeval püsis ravivastus neljal lapsel 5-st (vt lõik 4.2).

ROS1-positiivne NSCLC

Rozlytrek'i efektiivsust hinnati liitalarühmas, kuhu kuulusid *ROS1*-positiivse metastaatilise NSCLC-ga patsiendid, kes said 600 mg Rozlytrek'i suu kaudu üks kord ööpäevas ja osalesid ühes kolmest mitmekeskuselises üheharulisest avatud kliinilisest uuringust (ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2). Liitalarühma kaasamiseks pidi patsiendil olema histoloogiliselt kinnitatud retsidiveerunud või metastaatiline *ROS1*-positiivne NSCLC, ECOG sooritusvõime skoor ≤ 2 , mõõdetav haigus vastavalt RECIST v1.1-le, järelkontrolli kestus ≥ 6 kuud ning ta ei tohtinud olla eelnevalt ravitud *ROS1*-inhibiitoriga. Kõiki patsiente hinnati ravieelselt KNS haiguskollete esinemise suhtes.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja DOR, hinnatuna BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, OS ning ravieelsete KNS metastaasidega patsientidel – IK-ORR ja IK-DOR (samuti hinnatuna BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le).

Efektiivsust hinnati 161-l *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsiendil. Ravieelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid järgmised: 35,4% mehed, mediaanvanus 54 aastat (vahemik 20 aastat kuni 86 aastat), vastavalt 24,2% ja 4,3% üle 65-aastased ja üle 75-aastased, 44,1% valge rassi esindajad, 45,3% asiaadid, 4,3% mustanahalised, 2,6% hispaaniakeelsed või ladinaameeriklased ning 62,7% polnud mitte kunagi suitsetanud. Ravieelne ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor oli 0 (41%), 1 (49,1%) või 2 (9,9%). Enamikel patsientidel (98,1%) oli

metastaatiline haigus [kõige sagedamad paikmed olid lümfisõlmed (69,6%), kops (50,3%) ja aju (32,9%)], 1,9%-l patsientidest oli lokaalselt kaugelearenenud haigus ja 37,3% patsientidest ei olnud saanud eelnevat süsteemset ravi metastaatilise haiguse tõttu. *ROS1*-positiivsus määrati 83%-l patsientidest kindlaks NGS, 9%-l FISH ja 8%-l RT-PCR alusel. Esimese annuse saamisest alanud järelkontrolli üldise kestuse mediaan oli 15,8 kuud.

Tabelis 9 on toodud *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsientidelt saadud efektiivsusandmete kokkuvõte.

Tabel 9: Üldine efektiivsus BICR alusel *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsientidel

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Rozlytrek N=161
Esmased tulemusnäitajad (BICR-hinnang, RECIST 1.1)	
Objektiivse ravivastuse määr	
Ravivastuste arv	108/161
ORR% (95% CI)	67,1% (59,25; 74,27)
Täielik ravivastus, n (%)	14 (8,7%)
Osaline ravivastus, n (%)	94 (58,4%)
Ravivastuse kestus*	
Juhuga patsientide arv (%)	48/108 (44,4%)
Vahemik (kuud)	1,8*; 42,3**
6-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	83% (76; 90)
9-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	75% (67; 84)
12-kuuline püsiv ravivastus % (95% CI)	63% (53; 73)
Teised tulemusnäitajad (BICR-hinnang, RECIST 1.1)	
PFS*	
Juhuga patsientide arv (%)	82/161 (50,9%)
6-kuuline PFS% (95% CI)	77% (70; 84)
9-kuuline PFS% (95% CI)	66% (58; 74)
12-kuuline PFS% (95% CI)	55% (47; 64)
Üldine elulemus*	
Juhuga patsientide arv (%)	38/161 (23,6%)
6-kuuline OS% (95% CI)	91% (87; 96)
9-kuuline OS% (95% CI)	86% (81; 92)
12-kuuline OS% (95% CI)	81% (74; 87)
NE= mittehinnatav. Usaldusvahemikud (CI) arvutati Clopper-Pearsoni meetodil. *Sündmustevaba määr Kaplan-Meieri hinnangute alusel **Tsenseeritud	

ROS1-positiivse NSCLC efektiivsusega hinnatavatel patsientidel jälgimisperioodiga ≥ 12 kuud oli ORR 73,4% (95% CI: 63,3; 82), DoR mediaan oli 16,5 kuud (95% CI: 14,6; 28,6) ja PFS mediaan oli 16,8 kuud (95% CI: 12; 21,4).

Intrakraniaalne ravivastus

BICR hindamise alusel saadi alarühm, kuhu kuulus 46 ravieelsete KNS metastaasidega *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsienti, sealhulgas 24 mõõdetavate KNS haiguskolletega patsienti. Intrakraniaalset ravivastust, mida hinnati BICR alusel vastavalt RECIST v1.1-le, kirjeldati nimetatud 24 patsiendist 19-l (3 täielikku ravivastust ja 16 osalist ravivastust); ORR oli 79,2% (95% CI: 57,8; 92,9). Patsientide protsent (95% CI), kellel oli DOR ≥ 6 kuud, ≥ 9 kuud ja ≥ 12 kuud, oli vastavalt 76% (56; 97), 62% (38; 86) ja 55% (29; 80) (Kaplan-Meieri hinnangud). Nimetatud 24 patsiendist üheksa olid saanud aju intrakraniaalset kiiritusravi 2 kuu jooksul enne Rozlytrek'iga ravi alustamist.

Tingimuslik heakskiit

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Rozlytrek'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta *NTRK* geenifusiooniga lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiliste soliidtuumorite ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Entrektiniibi ja selle põhilise aktiivse metaboliidi (M5) farmakokineetilisi näitajaid on iseloomustatud *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumorite ja *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsientidel ning tervetel isikutel. Entrektiniibi ja M5 farmakokineetika on lineaarne ning ei ole sõltuv annusest või ajast. Tasakaaluseisund saavutatakse entrektiniibi puhul ühe nädala ja M5 puhul kahe nädala jooksul pärast Rozlytrek'i igapäevast manustamist.

In vitro andmete põhjal on entrektiniib nõrk P-gp substraat. P-gp täpne *in vivo* roll on teadmata. M5 on P-gp substraat. Entrektiniib ei ole, aga M5 on BCRP substraat. Entrektiniib ja M5 ei ole OATP1B1 või OATP1B3 substraadid.

Imendumine

Pärast Rozlytrek'i 600 mg suukaudse üksikannuse manustamist koos söögiga *NTRK* geenifusiooniga soliidtuumori ja *ROS1*-positiivse NSCLC-ga patsientidele imendus entrektiniibi kiiresti ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg (T_{max}) oli ligikaudu 4 kuni 6 tundi. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal saabus tasakaaluseisund 5 päeva jooksul pärast 600 mg üks kord ööpäevas manustamist.

Ei ole täheldatud toidu kliiniliselt olulist mõju entrektiniibi biosaadavusele.

Jaotumine

Entrektiniib ja selle põhiline aktiivne metaboliit M5 seonduvad ulatuslikult inimese plasmavalkudega sõltumata ravimi kontsentratsioonist. Inimese plasmas on entrektiniibil ja M5-l sarnane seonduvus valkudega: kliiniliselt olulise kontsentratsiooni puhul on seonduvus > 99%.

Pärast entrektiniibi üksikannuse suu kaudu manustamist oli geomeetriline keskmine jaotusruumala (V_z/F) 600 l, mis näitab ravimi ulatuslikku jaotumist. Entrektiniibi kasutamisel erinevatel loomaliikidel (hiirtel, rottidel ja koertel) on kliiniliselt oluliste süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul demonstreeritud aju/plasma tasakaalukontsentratsioonide suhet 0,4...2,2.

Biotransformatsioon

Entrektiniib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel (~76%). Mitmete teiste CYP ensüümide ja UGT1A4 roll on väiksem, hinnanguliselt kokku < 25%. Aktiivne metaboliit M5 (moodustub CYP3A4 vahendusel) ja otsene N-glükuroniidkonjugaat M11 (moodustub UGT1A4 vahendusel) on kaks põhilist tuvastatud ringlevat metaboliiti.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise mudeli hinnanguline keskmine akumulatsioon tasakaaluseisundis pärast 600 mg entrektiniibi manustamist üks kord ööpäevas oli 1,89 ($\pm 0,381$) ja 2,01 ($\pm 0,437$) M5 puhul. Pärast [¹⁴C]-ga märgistatud entrektiniibi üksikannuse manustamist eritus 83% radioaktiivsusest roojaga (36% annusest muutumatul kujul entrektiniibina ja 22% M5-na) ja vähesel määral uriiniga (3%).

Entrektiniib ja M5 moodustavad ligikaudu 73% radioaktiivsusest süsteemses vereringes C_{max} puhul ja ligikaudu pool kogu radioaktiivsusest AUC_{inf} .

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli hinnanguline näiline kliirens CL/F 19,6 l/h ja 52,4 l/h vastavalt entrektiniibi ja M5 puhul. Entrektiniibi ja M5 eliminatsiooni poolväärtusaeg on vastavalt 20 tundi ja 40 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 100...600 mg on entrektiniibil lineaarne farmakokineetika.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetilistest analüüsides saadud andmed näitavad, et 12-aastastel ja vanematel lastel saavutatakse annusega 400 mg Rozlytrek'i üks kord ööpäevas kehapindala vahemikus 1,11...1,50 m² ja annusega 600 mg Rozlytrek'i üks kord ööpäevas kehapindala korral $\geq 1,50$ m² sarnased süsteemse ekspositsiooni väärtused nagu Rozlytrek'i annuse 600 mg üks kord ööpäevas manustamisel täiskasvanutele.

Eakad

Farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud entrektiniibi ekspositsiooni erinevusi üle 65-aastastel patsientidel ja noorematel täiskasvanutel.

Neerukahjustus

Entrektiniib ja aktiivne metaboliit M5 erituvad muutumatul kujul uriiniga ebaolulistes kogustes (ligikaudu 3% annusest), mis näitab, et renaalsel kliirensil on väike roll entrektiniibi eliminatsioonis. Populatsiooni farmakokineetiliste analüüsides põhjal ei mõjuta neerukahjustus oluliselt entrektiniibi farmakokineetikat. Raske neerukahjustuse mõju entrektiniibi farmakokineetikale on teadmata.

Maksakahjustus

Entrektiniibi farmakokineetikat uuriti kerge (Childi-Pugh' A), mõõduka (Childi-Pugh' B) ja raske (Childi-Pugh' C) maksakahjustusega uuritavatel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Pärast entrektiniibi 100 mg suukaudse üksikannuse manustamist ei esinenud entrektiniibi ja M5 kombineeritud $AUC_{viimane}$ puhul olulist muutust maksakahjustuse rühmades võrreldes normaalse maksafunktsiooni rühmaga. $AUC_{viimane}$ geomeetriline keskmine suhe (90% CI) oli 1,30 (0,889; 1,89) kerge, 1,24 (0,886; 1,73) mõõduka ja 1,39 (0,988; 1,95) raske maksakahjustuse rühmades võrreldes normaalse maksafunktsiooni rühmaga. Seundumata entrektiniibi ja M5 $AUC_{viimane (fu)}$ geomeetriline keskmine suhe (90% CI) oli 1,91 (1,21; 3,02) kerge, 1,57 (1,06; 2,31) mõõduka ja 2,34 (1,57; 3,48) raske maksakahjustuse rühmades võrreldes normaalse maksafunktsiooni rühmaga. Kuigi maksakahjustuse mõju seundumata farmakokineetilistele parameetritele oli üldiselt samasuunaline üldiste farmakokineetiliste parameetritega, tuleb tulenevalt laialdasest mittespetsiifilisest seandumisest puhvril ning suurest varieeruvusest neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Lisaks täheldati, et süsteemse ekspositsiooni varieeruvus oli suur ja kõigis uuringurühmades täheldatud ekspositsioonid olid osaliselt kattuvad (vt lõik 4.2).

Vanuse, kehakaalu, rassi ja soo mõju

Vanuse (4...86 aastat), soo, rassi (asiaadid, mustanahalised ja valge rassi esindajad) ning kehakaalu (32 kg kuni 130 kg) põhjal ei täheldatud entrektiniibi farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Entrektiniibi kartsinogeense potentsiaali tuvastamiseks ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Genotoksilisus

Entrektiniib ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni (Ames'i) testis, kuid inimese perifeerse vere lümfotsüütide kultuuris ilmnis ebanormaalse kromosoomide segregatsiooni (aneuploidia) tekkevõimalus. Entrektiniib ei olnud klastogeneenne ega aneuploidne *in vivo* mikrotoomade testis rottidel ning ei kutsunud esile DNA kahjustust rottidel geelelektroforees analüüsis (comettest).

Fertiilsuse häired

Entrektiniibi toime hindamiseks ei ole loomadel spetsiaalseid fertiilsusuuringuid läbi viidud. Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel, kus saavutatud ekspositsiooni väärtused olid vastavalt ligikaudu 2,4 ja 0,6 korda suuremad inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavatest väärtustest AUC põhjal, ei täheldatud entrektiniibi kahjulikku toimet isaste ja emaste loomade reproduktiivorganitele.

Reproduktsoonitoksilisus

Embrüo/loote arengu uuringus rottidel täheldati toksilist toimet emasloomale (kaalulüübe ja toidu tarbimise vähenemine) ning loote väärarenguid (sealhulgas sulgumisdefekte lülisambas ning lülide ja roiete väärarenguid) entrektiniibi manustamisel annuses 200 mg/kg/ööpäevas, mille puhul saavutatakse ligikaudu 2 korda suurem ekspositsioon kui inimesele soovitatava annuse manustamise järgselt AUC põhjal. Annuse-ravivastuse seosest sõltuvat loote kehakaalu vähenemist (väike, keskmine ja suur annus) ja skeleti luustumise vähenemist (keskmine ja suur annus) täheldati ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vähem kui 2 korda suuremad inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavatest väärtustest AUC põhjal.

Korduvtoksilisuse uuringud

Entrektiniibiga seotud toksilisust kesknärvisüsteemile (krambid, ebanormaalne kõnnak, värinad) täheldati täiskasvanud rottide ja koerte ning noorte rottidega läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,2$ korda suuremate väärtuste puhul C_{max} põhjal ning nahale (koorikud/haavandid) ja erütrotsüütide arvu langust inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,1$ korda suuremate väärtuste puhul AUC põhjal. Täiskasvanud rottidel ja koertel täheldati toimet maksale (ALAT aktiivsuse tõus ja maksarakkude nekroos) inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,6$ korda suuremate väärtuste puhul AUC põhjal. Koertel täheldati ka kõhulahtisust inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,1$ korda suuremate väärtuste puhul AUC põhjal ning QT/QTc-intervalli pikenemist inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast ekspositsioonist $\geq 0,1$ korda suuremate väärtuste puhul C_{max} põhjal.

Noorte rottide toksilisusuuring

13-nädalases noorte rottide toksilisusuuringus, kus ravimit manustati igapäevaselt 7. kuni 97. postnataalse päevani (inimestel vastab see ligikaudu vahemikule vastsündinueast kuni täiskasvanueani). Lisaks ptoosile ning kesknärvisüsteemile ja nahale avaldatavale toimele täheldati erütrotsüütide arvu langust ning toimet kasvule ja arengule annustamise ja taastumise faasides, sealhulgas kaaluibe vähenemist ja seksuaalse küpsuse hilinemist (≥ 4 mg/kg/ööpäevas, ligikaudu 0,1 korda suuremad ekspositsiooni väärtused kui inimesele soovitatava annuse manustamise järgselt AUC põhjal). Täheldati neurokäitumuslikku defitsiiti, sealhulgas FOB (*functional observational battery*) (vähenenud jalasirutus maandumisel, vähenenud esi- ja tagajäseme haardetugevus, mis tundus avalduvat hilisemas vanuses) ning õppimise ja mälu osas (≥ 8 mg/kg/ööpäevas, ligikaudu 0,2 korda suuremad ekspositsiooni väärtused kui inimesele soovitatava annuse manustamise järgselt AUC põhjal), ning reieluu pikkuse vähenemist (≥ 16 mg/kg/ööpäevas, ligikaudu 0,3 korda suuremad ekspositsiooni väärtused kui inimesele soovitatava annuse manustamise järgselt AUC põhjal).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Viinhape
Laktoos
Hüpromelloos
Krospovidoon
Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172 – 100 mg kõvakapsel)
Päikeseloojang kollane FCF (E110 – 200 mg kõvakapsel)

Trükitint

Šellak
Propüleenglükool
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis; hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid

30 kõvakapslit sisaldavad HDPE pudelid lastekindla, avamist tuvastava sulguri ja korgi sees paikneva desikandiga (silikageel).

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid

90 kõvakapslit sisaldavad HDPE pudelid lastekindla, avamist tuvastava sulguri ja korgi sees paikneva desikandiga (silikageel).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. juuli 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. mai 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Et täiendavalt kirjeldada entrektiniibi efektiivsust ravieelselt olemasoleva KNS haaratusega patsientidel, peab müügiloa hoidja läbi viima randomiseeritud kontrolliga uuringu ja esitama tulemused võrreldes krisotiniibiga varem ravimata <i>ROSI</i> mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel. Esmane tulemusnäitaja on PFS alarühma patsientidel, kellel ravieelselt esinevad KNS metastaasid. Kliinilise uuringu aruanne tuleb esitada:	31. detsember 2027

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a (4) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et täiendavalt kinnitada entrektiniibi histoloogilisest tulemusest sõltumatut efektiivsust täiskasvanutel ja lastel, peab müügiloa hoidja esitama koondanalüüsi suurendatud valimiga <i>NTRK</i> geenifusiooniga patsientide kohta käimasolevates uuringutes STARTRK-2, STARTRK-NG ja igas täiendavas kliinilises uuringus, mis on läbi viidud kokkulepitud protokollil alusel.	31. märts 2027
Müügiloa hoidja peab esitama ohutuse ja efektiivsuse vaheanalüüsi tulemused <i>NTRK</i> efektiivsusega hinnatavate täiskasvanud patsientide ja laste, kaasa arvatud noorukite kohta, mis on saadaval vastavalt integreeritud statistilise analüüsi plaanile.	31. detsember 2023
Et täiendavalt uurida teiste molekulaarsete muutuste olemasolu/puudumise mõju entrektiniibi efektiivsusele, peab müügiloa hoidja esitama uuringutulemused kasvaja genoomi profileerimise kohta plasmas ja/või kudedes, kui võimalik, ravieelselt ja progressiooni korral, koos kliiniliste tulemustega, seoses tuumori histoloogiaga, uuendatud koondanalüüsi patsientidel.	31. märts 2027

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid
entrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg entrektiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis; hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1460/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rozlytrek 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid
entrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg entrektiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

30 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis; hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid
entrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg entrektiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E110). Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis; hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1460/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rozlytrek 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid
entrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg entrektiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E110). Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

90 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis; hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rozlytrek 100 mg kõvakapslid

Rozlytrek 200 mg kõvakapslid

entrektiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rozlytrek ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rozlytrek'i võtmist
3. Kuidas Rozlytrek'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rozlytrek'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rozlytrek ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Rozlytrek

Rozlytrek on vähiravim, mis sisaldab toimeainet entrektiniibi.

Milleks Rozlytrek'i kasutatakse

Rozlytrek'i kasutatakse:

- täiskasvanutel ja lastel alates 12 aasta vanusest erinevates kehaosades paikneva soliidtuumori (vähi) raviks, mille põhjuseks on muutus neurotroofse türosiini retseptorkinaasi (*NTRK*) geenis;
- täiskasvanutel „mitteväikerakk-kopsuvähiks“ nimetatava kopsuvähi raviks, mille põhjuseks on muutus *ROS1* geenis.

NTRK geenifusiooniga soliidtuumor

Seda kasutatakse juhul kui:

- analüüs on näidanud, et teie vähirakkudes on muutus geenides nimetusega „*NTRK*“ ning vähk on haigusest haaratud organis laiali kandunud või levinud teistesse organitesse või kui vähi eemaldamise operatsioon viib suure tõenäosusega raskete komplikatsioonide tekkeni (vt allpool lõik „Kuidas Rozlytrek toimib“) ja
- teid ei ole ravitud ravimitega, mida nimetatakse *NTRK* inhibiitoriteks;
- ja teised ravivõimalused ei ole toimunud või ei ole teile sobivad.

ROS1-positiivne mitteväikerakk-kopsuvähk

Seda kasutatakse juhul, kui teie kopsuvähk:

- on „ROS1-positiivne“ – see tähendab, et teie vähirakkudes on muutus geenis nimetusega „ROS1“ (vt allpool lõik „Kuidas Rozlytrek toimib“);
- on kaugelearenenud – näiteks on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline) ja
- te ei ole saanud ravi ROS1 inhibiitoriteks nimetatavate ravimitega.

Kuidas Rozlytrek toimib

Rozlytrek blokeerib nende ensüümide toime, mille kõrvalekalde põhjuseks on muutus *NTRK* või *ROS1* geenides, mis neid valmistavad. Vigased ensüümid soodustavad vähirakkude kasvu.

Rozlytrek võib aeglustada või peatada vähi kasvu. Samuti võib see aidata vähil kahaneda.

2. Mida on vaja teada enne Rozlytrek'i võtmist

Rozlytrek'i ei tohi võtta

- kui olete entrektiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Rozlytrek'i võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rozlytrek'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on hiljuti olnud mälukaotus, segasus, hallutsinatsioonid või vaimsed häired;
- kui teil on olnud luumurde või seisundeid, mis võivad suurendada teie luumurru riski, mida nimetatakse „osteoporoosiks“ või „osteopeeniaks“;
- kui te võtate ravimeid, mis vähendavad teie veres kusihaape sisaldust;
- kui teil on südamepuudulikkus (süda ei ole võimeline pumpama piisavalt verd, et varustada organismi hapnikuga) – nähtudeks võivad olla köha, hingeldus ning jalgade või käte turse;
- kui teil on või on olnud südame häireid või südame erutusjuhtehäire, mida nimetatakse „QTc-intervalli pikenemiseks“ – seda näitab „elektrokardiogramm“ (EKG), või elektrolüütide (kaalium, magneesium, kaltsium või fosfor) väike sisaldus veres;
- kui teil on pärilik häire, mida nimetatakse „galaktoosi talumatuseks“, „kaasasündinud laktaasipuudulikkuseks“ või „glükoos-galaktoosi imendumishäireks“.

Muud ravimid ja Rozlytrek

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik sellepärast, et Rozlytrek võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Ka mõned teised ravimid võivad mõjutada Rozlytrek'i toimet.

Eriti tähtis on arsti või apteekrit teavitada sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- seeninfektsioonide ravimid (seenevastased ained) – nagu ketokonasool, itrakonasoole, vorikonasoole, posakonasool;
- omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (AIDS)/inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni ravimid – nagu ritonaviir või saknaviir;
- taimne depressiooniravim – liht-naistepuna;
- ravimid, mida kasutatakse krampihooegade või tõmbuste korral (epilepsiavastased ravimid) – nagu fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal;
- tuberkuloosiravimid – nagu rifampitsiin, rifabutiin;
- soliidtuumorite või verevähi ravimid – topotekaan, lapatiniib, mitoksantron, apalutamiid, metotreksaat;

- liigesepõletiku või autoimmuunse liigesehaiguse (reumatoidartriidi) ravim – metotreksaat;
- migreeni tüüpi peavalude ravim – ergotamiin;
- ravim tugeva valu vaigistamiseks – fentanüül;
- psüühikahäirete (psühhooside) või tahtmatute liigutuste ja häälotsuste (nimetatakse ka Tourette'i sündroomiks) ravim – pimosiid;
- südame rütmihäirete ravim – kinidiin;
- ravimid, mida kasutatakse verehüüvete (trombide) tekke vältimiseks – varfariin, dabigatraneteksilaat;
- ravimid, mida kasutatakse maohappe tagasivoolu (kõrvetiste) raviks – tsisapriid, omeprasool;
- vere kolesteroolitaset langetavad ravimid – atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin;
- immuunsüsteemi pärssivad või siiratud elundi äratõukereaktsiooni vältivad ravimid – siroliimus, takroliimus, tsüklosporiin;
- depressiooniravimid – paroksetiin, fluvoksamiin;
- veresuhkru taset langetavad ravimid – repagliniid, tolbutamiid;
- kõrgvererõhutõve ravimid – bosentaan, felodipiin, nifedipiin, verapamiil.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Rozlytrek'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rozlytrek koos toidu ja joogiga

Rozlytrek'iga ravi ajal ei tohi juua greibimahla ega süüa greipi või pomerantsi, sest selle tagajärjel võib suureneda ravimi sisaldus veres ohtliku tasemeni.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Naised ja rasedumisvastane kaitse

Selle ravimi võtmise ajal ei tohi jääda rasedaks, sest see võib last kahjustada. Kui olete rasedumisvõimeline naine, peate kasutama väga efektiivset rasedumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt 5 nädalat pärast ravi lõppu.

Ei ole teada, kas Rozlytrek võib vähendada rasedumisvastaste ravimite (tablettide või implanteeritavate hormonaalsete rasedumisvastaste vahendite) toimet. Peate kasutama teist usaldusväärset rasedumisvastast meetodit (nt barjäärimeetodit, nagu kondoom), et te ei jääks rasedaks Rozlytrek'i võtmise ajal ja 5 nädala jooksul pärast ravi lõppu.

Pidage nõu oma arstiga, millised on teie ja teie partneri jaoks sobivad rasedumisvastased meetodid.

Mehed ja rasedumisvastane kaitse

Teie naissoost partner ei tohi jääda rasedaks ajal, mil võtate seda ravimit, sest see võib last kahjustada. Kui teie partner on rasedumisvõimeline naine, peate kasutama väga efektiivset rasedumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravi lõppu. Pidage nõu oma arstiga, millised on teie ja teie partneri jaoks sobivad rasedumisvastased meetodid.

Rasedus

- Raseduse ajal ei tohi Rozlytrek'i võtta, sest see võib last kahjustada.
- Kui te jääte rasedaks ravimi võtmise ajal või 5 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Imetamine

Selle ravimi võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita. See on vajalik sellepärast, et ei ole teada, kas Rozlytrek võib erituda rinnapiima ja seeläbi last kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Rozlytrek võib mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Rozlytrek võib põhjustada järgmisi ilminguid:

- ähmane nägemine;
- pearinglus;
- minestus (teadvuse kaotus);
- väsimus;
- vaimse seisundi muutused, segasus või asjade nägemine, mida ei ole olemas (hallutsinatsioonid).

Sellisel juhul ei tohi te juhtida autot, sõita jalgrattaga ega töötada masinatega kuni sümptomite taandumiseni. Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kas peaksite juhtima autot või töötama masinatega.

Rozlytrek sisaldab:

- **laktoosi** (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on teile öelnud, et teil esineb teatud suhkrute talumatus, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
- **päikeseloojangukollast FCF (E110) ainult 200 mg kõvakapslites**. See on värvaine, mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Rozlytrek'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Täiskasvanud

- Soovitatav annus on kolm 200 mg kapslit ööpäevas (koguannus 600 mg).
- Kui te tunnete ennast halvasti, võib arst mõnikord annust vähendada, ravi lühiajaliselt katkestada või täielikult lõpetada.

Lapsed

- Rozlytrek'i võib kasutada lastel alates 12 aasta vanusest.
- Arst määrab sobiva annuse – see sõltub lapse pikkusest ja kehakaalust.

Kuidas ravimit võtta

Võtke Rozlytrek'i suukaudu koos toiduga või ilma. Neelake kapsel tervelt alla. Kapsleid ei tohi avada ega lahustada, sest kapsli sisu on väga mõru.

Kui te oksendate pärast Rozlytrek'i võtmist

Kui te oksendate vahetult pärast Rozlytrek'i võtmist, võtke sisse uus annus.

Kui te võtate Rozlytrek'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Rozlytrek'i rohkem, kui ette nähtud, pidage otsekohe nõu arstiga või pöörduge haiglasse. Võtke kaasa ravimi pakend ja käesolev infoleht.

Kui te unustate Rozlytrek'i võtta

- Kui järgmise annuseni on aega üle 12 tunni, võtke unustatud annus sisse niipea kui meelde tuleb.
- Kui järgmise annuseni on aega vähem kui 12 tundi, jätke unustatud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rozlytrek'i võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata. Tähtis on võtta Rozlytrek'i iga päev senikaua, kui arst soovitab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad ilmneda järgmised kõrvaltoimed.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui te märkate pärast Rozlytrek'i võtmist mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Arst võib annust vähendada, ravi lühiajaliselt katkestada või täielikult lõpetada:

- kui teil esineb köha, hingeldus ning jalgade ja käte turse (vedelikupeetus). Need võivad olla südameprobleemide nähud.
- kui teil esinevad segasus, meeleolu muutused, mälu probleemid või hallutsinatsioonid (asjade nägemine, mida ei ole olemas).
- kui teil esineb pearinglus või peapööritus või te tunnete ebakorrapäraselt või kiiret südame tegevust, sest see võib olla südame rütmihäire ilming.
- kui teil esinevad liigesevalu, luuvalu, deformatsioonid või liikumisvõime muutused, sest need võivad olla luumurru nähud.
- kui teil esinevad neeruprobleemid või artriit, sest see võib olla tingitud vere kõrgest kusihappesisaldusest.

Muud kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st:

- väsimus;
- kõhukinnisus;
- maitsetundlikkuse muutused;
- pearinglus või peapööritus;
- turse;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- puuetundlikkuse häired, mis väljenduvad tuimuse, surisemise või põletustundena;
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia);
- hingeldus;
- kehakaalu tõus;
- kreatiniinisalduse suurenemine veres (kreatiniin on aine, mis eritub tavaliselt neerude kaudu uriiniga);

- oksendamine;
- köha;
- palavik;
- lihasevalu;
- valu, sealhulgas seljavalu, kaelavalu, lihaste ja luustiku valu, valu jäsemetes;
- kõhuvalu või liigesevalu;
- mis tahes luuvalu, deformatsioonid või liikumisvõime muutused (luumurrud);
- peavalu;
- madal vererõhk;
- teatud maksaensüümide (ASAT/ALAT) aktiivsuse suurenemine veres;
- ebataoline ebameeldiv tunne kätes või jalgades;
- lihaste koordinatsioonihäired, ebakindel kõnnak;
- normaalse unerütmi häire;
- kopsupõletik;
- kuseteede infektsioon;
- lihaste nõrkus;
- vähenenud söögiisu;
- ähmane nägemine;
- lööve;
- teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine;
- põie täieliku tühjendamise võimetus;
- neelamisraskus.

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st:

- meeleoluhäired;
- vedelikupuudus;
- vedeliku kogunemine kopsudes;
- minestamine;
- naha suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes.

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st:

- teatud keemiliste ainete sisalduse muutused veres, mida põhjustab kasvaja- ja maksakahjustuste kiire lagunemine ning mis võib viia organkahjustuste, sh neeru-, südame- ja maksakahjustuste tekkeni.

Kui te märkate mõnda ülal loetletud kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rozlytrek'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida originaalpakendis; hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rozlytrek sisaldab

Toimeaine on entrektiniib.

Rozlytrek 100 mg: üks kapsel sisaldab 100 mg entrektiniibi.

Rozlytrek 200 mg: üks kapsel sisaldab 200 mg entrektiniibi.

Teised koostisosad on:

- *Kapsli sisu:* viinhape, laktoos (vt lõik 2 „Rozlytrek sisaldab laktoosi“), hüpromelloos, krospovidoon, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.
- *Kapsli kest:* hüpromelloos, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172; Rozlytrek 100 mg kapsli puhul), päikeseloojangukollane FCF (E110; Rozlytrek 200 mg kapsli puhul). Vt lõik 2 „Rozlytrek sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E110)“.
- *Trükitint:* šellak, propüleenglükool, indigokarmiini alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Rozlytrek välja näeb ja pakendi sisu

Rozlytrek 100 mg on läbipaistmatud kollased kõvakapslid, mille kapslikorpusele on sinise tindiga trükitud ENT 100.

Rozlytrek 200 mg on läbipaistmatud oranžid kõvakapslid, mille kapslikorpusele on sinise tindiga trükitud ENT 200.

Kapslid on saadaval pudelites, mis sisaldavad:

- 30 Rozlytrek 100 mg kõvakapslit või
- 90 Rozlytrek 200 mg kõvakapslit.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.