ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde
Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg entrektynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda kapsułka twarda zawiera 65 mg laktozy.

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg entrektynibu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde

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

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rozlytrek w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (*NTRK*, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase),

- u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiany lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz
- którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora *NTRK*

- dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dobór pacjentów

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

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

Dawkowanie

Dorośli

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

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych wynosi 300 mg/m^2 powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) entrektynibu raz na dobę (patrz Tabela 1).

Tabela 1: Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży

Powierzchnia ciała (p.c., ang. BSA)	**Dawka podawana raz na dobę**
od 1,11 m^2 do 1,50 m^2	400 mg
≥ 1,51m^2	600 mg

Czas trwania leczenia

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

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli zaplanowana dawka produktu Rozlytrek zostanie pominięta, pacjenci mogą przyjąć tę dawkę, chyba że następna dawka przypada w ciągu 12 godzin. Jeśli bezpośrednio po przyjęciu dawki produktu Rozlytrek wystąpią wymioty, pacjenci mogą powtórnie przyjąć dawkę leku.

Modyfikacje dawki

Postępowanie z działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem Rozlytrek, w przypadku określonych działań niepożądanych (patrz Tabela 4) na podstawie oceny bezpieczeństwa pacjenta i tolerancji leczenia dokonanej przez lekarza.

Dorośli

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

Tabela 2: Schemat zmniejszania dawki u pacjentów dorosłych

Schemat zmniejszania dawki	**Poziom dawki**
Dawka zalecana	600 mg raz na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	400 mg raz na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg raz na dobę

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych dawkę produktu Rozlytrek można zmniejszyć maksymalnie 2 razy, w zależności od tolerancji (patrz Tabela 3).

U niektórych pacjentów konieczne jest zastosowanie schematu dawkowania przerywanego, aby uzyskać zalecaną zredukowaną całkowitą dawkę tygodniową do stosowania u dzieci i młodzieży. Leczenie produktem Rozlytrek należy trwale zakończyć, jeśli pacjent nie jest w stanie tolerować najmniejszej zredukowanej dawki.

Tabela 3: Schemat zmniejszania dawki u dzieci i młodzieży

Postępowanie	**Powierzchnia ciała od 1,11 m^2 do 1,50 m^2** (raz na dobę)	**Powierzchnia ciała ≥ 1,51 m^2** (raz na dobę)
Zalecana dawka	400 mg	600 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	300 mg	400 mg
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg przez 5 dni w każdym tygodniu*	200 mg
*5 dni w każdym tygodniu: poniedziałek, środa, piątek, sobota i niedziela		

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu Rozlytrek dla pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w przypadku określonych działań niepożądanych podano w Tabeli 4 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 4: Zalecane modyfikacje dawkowania produktu Rozlytrek w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

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

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

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

Silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A:

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych (patrz punkt 4.4).
W przypadku pacjentów dorosłych, jeśli jednoczesne podanie jest niemożliwe do uniknięcia, stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A z produktem Rozlytek należy ograniczyć do 14 dni, a dawkę produktu Rozlytrek należy zmniejszyć w następujący sposób:

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie monitorować czynność wątroby i działania niepożądane (patrz Tabela 4).

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

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności entrektynibu u dzieci w wieku poniżej 12 lat.
Dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń na temat dawkowania.

Sposób podawania

Produkt Rozlytrek jest lekiem do stosowania doustnego. Kapsułki twarde należy połykać w całości i nie należy ich otwierać ani rozpuszczać, gdyż zawartość kapsułki jest bardzo gorzka. Produkt Rozlytrek można przyjmować z pokarmem lub bez (patrz punkt 5.2), ale nie należy go przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność w różnych rodzajach nowotworów

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

Zaburzenia poznawcze

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

W zależności od nasilenia zaburzeń poznawczych leczenie produktem Rozlytrek należy zmodyfikować zgodnie ze opisem podanym w Tabeli 4 w punkcie 4.2.

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

Złamania

Złamania zgłaszano u 25,0% (19/76) pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Złamania kości najczęściej występowały u dzieci i młodzieży poniżej 12. roku życia i zlokalizowane były w kończynie dolnej (z tendencją do kości udowej, kości piszczelowej, stopy i kości strzałkowej). Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i dzieci i młodzieży część złamań wystąpiła w wyniku upadku lub innego urazu okolicy objętej złamaniem. U trzynastu pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży wystąpiło więcej niż jedno złamanie, a u 3 pacjentów pediatrycznych przerwano leczenie produktem Rozlytrek z powodu złamania. Większość przypadków złamań u dzieci i młodzieży uległa wyleczeniu. Złamania były przyczyną przerwania leczenia u pięciu pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży.

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

Hiperurykemia

U pacjentów leczonych entrektynibem obserwowano przypadki hiperurykemii. Stężenie kwasu moczowego w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek, a następnie badać okresowo w trakcie leczenia. Pacjentów należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykemii. Zależnie od wskazań klinicznych, należy rozpocząć podawanie produktów leczniczych zmniejszających stężenie moczanów i wstrzymać stosowanie produktu Rozlytrek w związku z występowaniem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykemii. Dawkę produktu Rozlytrek należy zmodyfikować w zależności od nasilenia tego zaburzenia, jak opisano to w Tabeli 4 w punkcie 4.2.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniach klinicznych z produktem Rozlytrek zgłaszano występowanie zastoinowej niewydolności serca (ang. congestive heart failure, CHF) u mniej niż 5% pacjentów (patrz punkt 4.8). Działanie to obserwowano u pacjentów z występowaniem choroby serca w wywiadzie lub bez występowania choroby serca w wywiadzie i ustępowało u 70% tych pacjentów po wdrożeniu odpowiedniego postępowania klinicznego i (lub) zmniejszenia dawki/przerwania leczenia produktem Rozlytrek.

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

W zależności od nasilenia zastoinowej niewydolności serca, leczenie produktem Rozlytrek należy zmodyfikować zgodnie ze wskazówkami podanymi w Tabeli 4 w punkcie 4.2.

Wydłużenie odstępu QTc

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

Należy unikać stosowania produktu Rozlytrek u pacjentów z odstępem QTc dłuższym niż 450 ms w stanie wyjściowym, u pacjentów z zespołem wrodzonego długiego odstępu QTc oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. U pacjentów z zaburzeniami stężenia elektrolitów, należy wyrównać poziom elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek.

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

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

W zależności od nasilenia wydłużenia odstępu QTc, leczenie produktem Rozlytrek należy zmodyfikować zgodnie z opisem podanym w Tabeli 4 w punkcie 4.2.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt Rozlytrek może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy lek jest przyjmowany przez kobiety w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres do 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Rozlytrek. Partnerzy kobiet w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6 i 5.3).

Interakcje lekowe

Jednoczesne podawanie produktu Rozlytrek i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A powoduje zwiększenie stężenia entrektynibu w osoczu (patrz punkt 4.5), co może powodować zwiększenie częstości lub ciężkości działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Rozlytrek oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. U pacjentów dorosłych, jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy zmniejszyć dawkę produktu Rozlytrek (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia produktem Rozlytrek należy unikać spożywania grejpfrutów i produktów otrzymywanych z grejpfrutów.

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

Nietolerancja laktozy

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

Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ entrektynibu na inne produkty lecznicze

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

Wpływ entrektynibu na substraty P-gp
Dane *in vitro* sugerują, że entrektynib może wywierać hamujące działanie na glikoproteiny P (P-gp).

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 600 mg entrektynibu z digoksyną (wrażliwym substratem P-gp), zwiększyło Cmax digoksyny o 28% i AUC o 18%. Klirens nerkowy digoksyny był podobny w grupie otrzymującej samą digoksynę i otrzymującej digoksynę jednocześnie z entrektynibem, wskazując na minimalny wpływ entrektynibu na klirens nerkowy digoksyny.

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

Wpływ entrektynibu na substraty BCRP
W badaniach *in vitro* obserwowano działanie hamujące na BCRP.
Istotność kliniczna tego hamowania jest nieznana, jednak należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania wrażliwych substratów BCRP (np. metotreksatu, mitoksantronu, topotekanu, lapatynibu) i entrektynibu ze względu na ryzyko zwiększonego wchłaniania.

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

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

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

Wpływ innych produktów leczniczych na entrektynib

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

Wpływ induktorów CYP3A lub P-gp na entrektynib
Jednoczesne podawanie wielokrotnych doustnych dawek ryfampicyny będącej silnym induktorem CYP3A z pojedynczą doustną dawką entrektynibu zmniejszało AUC_{inf} entrektynibu o 77%, a C_{max} o 56%.

Należy unikać jednoczesnego podawania entrektynibu z induktorami CYP3A lub P-gp (w tym, m.in., karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, ryfabutyną, ryfampicyną, dziurawcem – *Hypericum perforatum*, apalutamidem, rytonawirem).

Wpływ inhibitorów CYP3A lub P-gp na entrektynib
Jednoczesne podanie itrakonazolu, będącego silnym inhibitorem CYP3A4, z pojedynczą doustną dawką entrektynibu zwiększało AUC_{inf} o 600% i C_{max} o 173%.

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

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

Wpływ produktów leczniczych zwiększających pH żołądka na entrektynib
Jednoczesne podawanie inhibitora pompy protonowej (ang. proton pump inhibitor, PPI) lanzoprazolu z pojedynczą dawką 600 mg entrektynibu spowodowało zmniejszenie AUC entrektynibu o 25% i C_{max} o 23%).

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym powinny mieć wykonany test ciążowy pod nadzorem medycznym przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek.
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Rozlytrek.
Obecnie nie wiadomo czy entrektynib może obniżać skuteczność działających systemowo hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Dlatego kobiety stosujące działające systemowo hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierowe metody mechaniczne.

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były: uczucie zmęczenia, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, zawroty głowy, biegunka, nudności, upośledzenie czucia, duszność, niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, ból, zaburzenia poznawcze, wymioty, kaszel i gorączka. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥2%) były: zakażenie płuc (5,2%), duszność (4,6%), zaburzenia poznawcze (3,8%), płyn w jamie opłucnej (3,0%) oraz złamania (3,8%). Trwałe odstawienie leku ze względu na ciężkie działanie niepożądane miało miejsce u 4,6% pacjentów.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W Tabelach 5 i 6 przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych (ang. adverse drug reactions, ADR) występujących u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek w trzech badaniach klinicznych z udziałem dorosłych (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) oraz jednym badaniu klinicznym w populacji dzieci i młodzieży (STARTRK-NG). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 5,5 miesiąca.

Działania niepożądane leku zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Przyjęto następujące kategorie częstości występowania: bardzo często ≥1/10, często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000). Działania niepożądane w każdej klasie układów i narządów wymieniono według malejącej częstotliwości.

Tabela 5: Działania niepożądane występujące u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek w badaniach klinicznych (N=504)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Kategoria częstości (wszystkie stopnie nasilenia)	Stopień ≥3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie płuc[1]	13,1	Bardzo często	6,0*
	Zakażenie układu moczowego	12,7	Bardzo często	2,6
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	28,2	Bardzo często	9,7
	Neutropenia[2]	11,3	Bardzo często	4,4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała	26,4	Bardzo często	7,3
	Zmniejszenie łaknienia	11,9	Bardzo często	0,2
	Hiperurykemia	9,1	Często	1,8
	Odwodnienie	7,9	Często	1,0
	Zespół rozpadu guza	0,2	Niezbyt często	0,2*
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	42,3	Bardzo często	0,4
	Zawroty głowy[3]	39,7	Bardzo często	1,2
	Zaburzenia czucia[4]	29,0	Bardzo często	0,2
	Zaburzenia poznawcze[5]	24,2	Bardzo często	4,4
	Ból głowy	17,5	Bardzo często	1,0
	Neuropatia obwodowa czuciowa[6]	15,7	Bardzo często	1,0
	Ataksja[7]	15,7	Bardzo często	0,8
	Zaburzenia snu[8]	13,5	Bardzo często	0,4
	Zaburzenia nastroju[9]	9,1	Często	0,6
	Omdlenia	4,6	Często	3,0
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie [10]	11,9	Bardzo często	0,4
Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca[11]	3,0	Często	2,2
	Wydłużenie odstępu QTc w badaniu elektrokardiograficznym	2,0	Często	0,6
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja[12]	16,5	Bardzo często	2,4
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	27,0	Bardzo często	5,8*
	Kaszel	21,4	Bardzo często	0,6
	Płyn w jamie opłucnej	6,9	Często	2,8
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie	42,9	Bardzo często	0,4
	Biegunka	33,5	Bardzo często	2,6
	Nudności	32,1	Bardzo często	0,8
	Wymioty	23,2	Bardzo często	1,2
	Ból brzucha	11,1	Bardzo często	0,6
	Zaburzenia połykania	10,1	Bardzo często	0,4
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności AspAT	17,5	Bardzo często	3,6
	Zwiększenie aktywności AlAT	16,1	Bardzo często	3,4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka[13]	11,5	Bardzo często	1,4
	Reakcja nadwrażliwości na światło	2,8	Często	0

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Kategoria częstości (wszystkie stopnie nasilenia)	Stopień ≥3 (%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	19,6	Bardzo często	0,6
	Ból stawów	19,0	Bardzo często	0,6
	Osłabienie mięśni	12,3	Bardzo często	1,2
	Złamania[14, 15]	10,5	Bardzo często	3,3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	25,4	Bardzo często	0,6
	Zatrzymanie moczu[16]	10,9	Bardzo często	0,6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia[17]	45,0	Bardzo często	5,0
	Obrzęk[18]	37,3	Bardzo często	1,4
	Ból[19]	24,4	Bardzo często	1,6
	Gorączka	20,0	Bardzo często	0,8

* Stopień 3 do 5, w tym działania niepożądane prowadzące do zgonu (w tym dwa przypadki zapalenia płuc, dwa przypadki duszności i jeden przypadek zespołu rozpadu guza).

[1] Zakażenie płuc (zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc, zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych)

[2] Neutropenia (neutropenia, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych)

[3] Zawroty głowy (zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ortostatyczne zawroty głowy)

[4] Zaburzenia czucia (parestezje, przeczulica, niedoczulica, zaburzenia czucia)

[5] Zaburzenia poznawcze (zaburzenia poznawcze, stan splątania, zaburzenia uwagi, upośledzenie pamięci, amnezja, zmiany stanu psychicznego, halucynacje, majaczenie, „omamy wzrokowe" i zaburzenia psychiczne)

[6] Neuropatia obwodowa czuciowa (nerwoból, neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowa)

[7] Ataksja (ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia chodu)

[8] Zaburzenia snu (hipersomnia, bezsenność, zaburzenie snu, senność)

[9] Zaburzenia nastroju (lęk, afekt labilny, zaburzenia afektywne, pobudzenie, obniżenie nastroju, nastrój euforyczny, zmiany nastroju, wahania nastroju, drażliwość, depresja, utrzymujące się zaburzenia depresyjne, spowolnienie psychoruchowe)

[10] Nieostre widzenie (podwójne widzenie, nieostre widzenie, zaburzenie widzenia)

[11] Zastoinowa niewydolność serca (ostra niewydolność prawej komory, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, przewlekła niewydolność prawej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, obrzęk płuc)

[12] Hipotensja (hipotensja, hipotensja ortostatyczna)

[13] Wysypka (wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa)

[14] Złamania (złamanie kostki, złamanie szyjki kości udowej, złamanie kości udowej, złamanie kości strzałkowej, złamanie kości stopy, złamanie, złamanie kości ramiennej, złamanie żuchwy, złamanie kończyny dolnej, złamanie patologiczne, złamanie żebra, kompresyjne złamanie kręgosłupa, złamanie kręgosłupa, złamanie przewlekłe, złamanie kości piszczelowej, złamanie kości nadgarstka)

[15] Dane na podstawie grupy 798 pacjentów, u których była możliwa ocena bezpieczeństwa, data odcięcia danych: 2 sierpnia 2022

[16] Zatrzymanie moczu (zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, zaburzenia oddawania moczu, nagłe parcie na mocz)

[17] Uczucie zmęczenia (uczucie zmęczenia, osłabienie)

[18] Obrzęk (obrzęk twarzy, zatrzymanie płynów, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa)

[19] Ból (ból pleców, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kończyny)

Tabela 6: Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Młodzież[1] (N=7)	Wszyscy pacjenci z populacji dzieci i młodzieży (N=32)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często		Zakażenie dróg moczowych (18,8%), Zakażenie płuc (12,5%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość (57,1%), Neutropenia (42,9%)	Niedokrwistość (59,4%), Neutropenia (43,8%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała (57,1%), Zmniejszenie łaknienia (14,3%)	Zwiększenie masy ciała (50%), Zmniejszenie łaknienia (31,3%), Odwodnienie (25%)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku (42,9%), Zaburzenia czucia (28,6%), Zaburzenia nastroju (28,6%), Zaburzenia poznawcze (14,3%), Ból głowy (14,3%), Omdlenia (14,3%), Neuropatia obwodowa czuciowa (14,3%), Zaburzenia snu (14,3%)	Ból głowy (31,3%), Zaburzenia smaku (21,9%), Zaburzenia nastroju (28,1%), Ataksja (15,6%), Zaburzenia snu (13,3%), Zawroty głowy (12,5%), Neuropatia obwodowa czuciowa (12,5%)
Zaburzenia oka	Bardzo często	Nieostre widzenie (14,3%)	
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Hipotensja (14,3%)	Hipotensja (18,8%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność (28,6%), Kaszel (28,6%)	Duszność (18,8%), Kaszel (50%), Płyn w jamie opłucnej (12,5%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności (71,4%), Ból brzucha (28,6%), Zaparcie (28,6%)	Nudności (46,9%), Ból brzucha (28,1%), Zaparcie (43,8%), Wymioty (34,4%), Biegunka (37,5%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AspAT (57,1%), Zwiększenie aktywności AlAT (42,9%)	Zwiększenie aktywności AspAT (50%), Zwiększenie aktywności AlAT (50%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często		Wysypka (25%)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Młodzież[1] (N=7)	Wszyscy pacjenci z populacji dzieci i młodzieży (N=32)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Złamania[2] (15,4%), Ból stawów (14,3%), Ból mięśni (14,3%)	Złamania[2] (25,0%)
	Bardzo często	Osłabienie mięśni (28,6%)	Osłabienie mięśni (18,8%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (57,1%)	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (43,8%), Zatrzymanie moczu (21,9%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia (42,9%), Ból (57,1%), Gorączka (57,1%)	Uczucie zmęczenia (43,8%), Ból (46,9%), Gorączka (56,3%), Obrzęk (18,8%)

% dotyczą wszystkich stopni
[1]Młodzież (w wieku od 12 do <18 lat): Zgłoszonymi działaniami stopnia ≥3 były neutropenia i ból głowy
[2]Dane na podstawie grupy 76 pacjentów należących do grupy dzieci i młodzieży, w tym 13 pacjentów z grupy młodzieży, u których była możliwa ocena bezpieczeństwa, data odcięcia danych: 2 sierpnia 2022

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia poznawcze
W badaniach klinicznych zgłaszano różnorodne objawy poznawcze (patrz punkt 4.4). Obejmowały one zdarzenia zgłaszane jako zaburzenia poznawcze (6,3%), stan splątania (7,3%), zaburzenia uwagi (3,8%), upośledzenie pamięci (4,2%), amnezję (2,8%), zmiany stanu psychicznego (1,2%), halucynacje (1,0%), majaczenie (0,8%) oraz omamy wzrokowe (0,4%) i zaburzenia psychiczne (0,2%). Zaburzenia poznawcze w 3 stopniu nasilenia zgłoszono u 4,4% pacjentów. U dorosłych pacjentów z zajęciem OUN przed rozpoczęciem leczenia w badaniu częstość występowania tych działań niepożądanych była większa (29,7%) w porównaniu z pacjentami dorosłymi bez zajęcia OUN (23,1%). Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń poznawczych wynosiła 0,92 miesiąca.

Złamania

Złamania wystąpiły u 9,0% (65/722) dorosłych pacjentów i 25,0% (19/76) dzieci i młodzieży. Ogółem, ocena w kierunku zajęcia przez nowotwór miejsca złamania była niewystarczająca, jednak u niektórych pacjentów zgłoszono nieprawidłowości w badaniach radiologicznych mogące wskazywać na zajęcie przez nowotwór tego obszaru. Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i w populacji dzieci i młodzieży większość złamań stanowiły złamania biodra lub inne złamania kończyn dolnych (np. trzonu kości udowej lub piszczelowej), a niektóre złamania powstały w wyniku upadku lub innego urazu.

Mediana czasu do wystąpienia złamania wyniosła 8,1 miesiąca (zakres: 0,26 miesiąca do 45,34 miesiąca) u pacjentów dorosłych. Leczenie produktem Rozlytrek zostało czasowo przerwane u 26,2% pacjentów dorosłych, którzy doświadczyli złamania. U siedemnastu dorosłych pacjentów czasowo przerwano leczenie produktem Rozlytrek, u żadnego pacjenta leczenie nie zostało trwale przerwane z powodu złamań.

Łącznie 47 zdarzeń związanych ze złamaniami było odnotowanych u 19 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży. Mediana czasu do złamania wynosiła 4,3 miesiąca (zakres od 2,0 miesięcy do 28,65 miesiąca) w tej grupie chorych. Leczenie produktem Rozlytrek zostało przerwane u 15,8% (3/19) pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży, u których wystąpiły złamania. Dziewięć

złamań stanowiło stopień 2, a osiem stopień 3. Sześć spośród złamań stopnia 3 miało charakter poważny. Nie odnotowano zgłoszeń na temat zajęcia miejsca złamania guzem.

Ataksja

Ataksję (w tym ataksję, zaburzenia równowagi oraz zaburzenia chodu) zgłaszano u 15,7% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia ataksji wyniosła 0,4 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 28,19 miesiąca), natomiast mediana czasu trwania: 0,7 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 11,99 miesiąca). U większości (67,1%) pacjentów ataksja ustępowała. Działania niepożądane związane z ataksją występowały częściej u pacjentów w podeszłym wieku (23,8%) niż u osób w wieku poniżej 65 lat (12,8%).

Omdlenia

Omdlenie zgłaszano u 4,6% pacjentów. U niektórych pacjentów omdlenie zgłaszano łącznie z jednocześnie występującą hipotensją, odwodnieniem lub wydłużeniem odstępu QTc, a u innych pacjentów nie zgłoszono innych jednoczesnych działań niepożądanych.

Wydłużenie odstępu QTc

Wśród 504 pacjentów, którzy otrzymali entrektynib w badaniach klinicznych, u 17 (4,0%) z co najmniej jednym badaniem EKG po punkcie początkowym badania klinicznego wystąpiło wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms po rozpoczęciu podawania entrektynibu, a u 12 (2,8%) pacjentów odstęp QTcF wyniósł ≥500 ms (patrz punkt 4.4).

Neuropatia obwodowa czuciowa

Przypadki neuropatii obwodowej czuciowej zgłaszano u 15,7% pacjentów. Mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 0,49 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 20,93 miesiąca), a mediana czasu jej trwania wyniosła 0,8 miesiąca (zakres: 0,07 miesiąca do 6,01 miesiąca). U większości (55,7%) pacjentów neuropatia obwodowa ustąpiła.

Zaburzenia oka

W badaniach klinicznych zgłaszano zaburzenia oka, w tym nieostre widzenie (8,5%), podwójne widzenie (2,6%) i zaburzenia widzenia (1,6%). Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń oka wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 21,59 miesiąca). Mediana czasu trwania zaburzeń oka wyniosła 1 miesiąc (zakres: 0,03 miesiąca do 14,49 miesiąca). U większości (61,7%) pacjentów działania niepożądane związane z zaburzeniami oka ustąpiły.

Dzieci i młodzież

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

Bezpieczeństwo stosowania produktu Rozlytrek u dzieci i młodzieży ustalono ekstrapolując dane z trzech otwartych, jednoramiennych badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych z guzami litymi z fuzją genów *NTRK* (ALKA, STARTRK-1 i STARTRK-2), oraz dane od 32 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży (30 pacjentów włączonych do badania STARTRK-NG i 2 pacjentów włączonych do badania STARTRK-2). Spośród nich 2 pacjentów miało mniej niż 2 lata, 23 pacjentów było w wieku 2 do 11 lat, 7 pacjentów było w wieku 12 do 17 lat.

Działaniami niepożądanymi i odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych stopnia nasilenia 3 lub 4 o częstotliwości wyższej (częstotliwość wyższa o co najmniej 5%) wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi były: neutropenia (28,1% w porównaniu z 3,4%), zwiększenie masy ciała (21,9% w porównaniu z 6,9%), ból głowy (6,3% w porównaniu z 0,6%) i złamania kości (10,5% w porównaniu z 1,9%).

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u młodzieży są ograniczone, jednak profil bezpieczeństwa u młodzieży jest zbliżony do ogólnego profilu bezpieczeństwa produktu Rozlytrek. Działaniami niepożądanymi stopnia ≥3 zgłaszanymi u młodzieży były neutropenia i ból głowy.

Pacjenci w podeszłym wieku

W grupie 504 pacjentów, którzy otrzymali entrektynib w badaniach klinicznych, 130 (25,8%) pacjentów było w wieku 65 lat lub starszym, a 34 (6,7%) było w wieku 75 lat lub starszym. Ogólny profil bezpieczeństwa entrektynibu u pacjentów w podeszłym wieku jest podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego u chorych w wieku poniżej 65 lat. Działania niepożądane, które występowały częściej u pacjentów w wieku podeszłym niż u chorych w wieku poniżej 65 lat, to: zawroty głowy (48,5% w porównaniu z 36,6%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (31,5% w porównaniu z 23,3%), hipotensja (21,5% w porównaniu z 14,7%) oraz ataksja (23,8% w porównaniu 12,8%).

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Entrektynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora tropomiozynowego TRKA, TRKB i TRKC (kodowanych przez geny kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego [*NTRK*] odpowiednio *NTRK1 NTRK2 i NTRK3*), protoonkogenowej białkowej kinazy tyrozynowej ROS (*ROS1*) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK) z IC_{50} o wartości 0,1 do 2 nM. Główny aktywny metabolit entrektynibu - M5, wykazywał w warunkach *in vitro* podobną siłę działania i aktywność w stosunku do TRK, ROS1 i ALK.

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Guzy lite z obecnością fuzji genu NTRK

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

Skuteczność oceniano u 150 pacjentów z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* włączonych do tych badań. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: 49,3% mężczyzn, mediana wieku 59 lat (zakres 21 lat do 88 lat), 38% oraz 12% pacjentów było odpowiednio w wieku 65 lub więcej lat i 75 lub więcej lat, 58,7% pacjentów rasy białej kaukaskiej, 26% pacjentów rasy azjatyckiej, 5,4% pacjentów pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego i 63% nigdy niepalących tytoniu. Wyjściowy stan sprawności według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wyniósł 0 (41,3%), 1 (50%) lub 2 (8,7%). U większości pacjentów (95,3%) występowały przerzuty [najczęstszą lokalizacją przerzutów było płuco (60,7%), węzły chłonne (54,7%), kości (27,3%), wątroba (36%) i mózg (20%)], u 4,7% pacjentów choroba była miejscowo zaawansowana. Odpowiednio 81,3% i 60,7% pacjentów było wcześniej poddanych leczeniu operacyjnemu i radioterapii z powodu występującej u nich choroby nowotworowej. 77,3% pacjentów otrzymało wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapię (69,3%), a 34% pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia systemowego w chorobie przerzutowej. Najczęściej występującymi nowotworami były mięsak (21,3%), rak płuca (20,7%), nowotwory ślinianek (17,3%), rak tarczycy (10,7%), rak jelita grubego (7,3%) oraz rak piersi (6%). U większości pacjentów (87,3%) wykryto obecność fuzji genu *NTRK* w oparciu o sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing – NGS) a u 12,7% fuzja genu *NTRK* została wykryta innymi metodami z użyciem kwasów nukleinowych. Całkowita mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 30,6 miesiąca.

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK* zostały podsumowane w Tabeli 7.

Tabela 7: Ogólna skuteczność wg BICR u dorosłych pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK*

Punkt końcowy oceny skuteczności	**Rozlytrek N=150**
Pierwszorzędowe punkty końcowe *(w ocenie BICR; RECIST 1.1)*	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	
Liczba odpowiedzi	92/150
ORR% (95% CI)	61,3% (53,0, 69,2)
Odpowiedź całkowita, n (%)	25 (16,7%)
Odpowiedź częściowa, n (%)	67 (44,7%)
Czas trwania odpowiedzi	
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	50/92 (54,3%)
Mediana, miesiące (95% CI)	20 (13,2, 31,1)
Odpowiedź trwająca 6 miesięcy % (95% CI)	83% (75, 91)
Odpowiedź trwająca 9 miesięcy % (95% CI)	77% (68, 86)
Odpowiedź trwająca 12 miesięcy % (95% CI)	66% (56, 76)
Przedziały ufności (CI) obliczono metodą Cloppera-Pearsona. *Mediana i percentyle na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera	

Odsetki obiektywnych odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi z uwzględnieniem rodzaju guza u pacjentów dorosłych z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* przedstawiono poniżej w Tabeli 8.

Tabela 8: Skuteczność u dorosłych pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK* według rodzaju guza

Typ guza	**Liczba pacjentów (N=150)**	**ORR**		**DOR**
		n (%)	**95% CI**	**Zakres (miesięcy)**
Mięsak	32	19 (59,4)	(40,6, 76,3)	2,8, 44,6*
Niedrobnokomórkowy rak płuca	31	20 (64,5)	(45,4, 80,8)	3,7, 58,8*
Rak ślinianek (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1, 95,6)	2,8, 49,7*
Rak piersi (wydzielniczy)	6	5 (83,3)	(35,9, 99,6)	5,5, 53,4*
Rak piersi (niewydzielniczy)	2	NE, PR	N.d.	4,2
Rak piersi, nieokreślony	1	NE	N.d.	N.d.
Rak tarczycy	16	10 (62,5)	(35,4, 84,8)	5,6, 44,2*
Rak jelita grubego	11	3 (27,3)	(6,0, 61,0)	1,9*, 20,0
Rak neuroendokrynny	5	2 (40,0)	(5,3, 85,3)	11,1, 31,1
Rak głowy i szyi	5	3 (60,0)	(14,7, 94,7)	4,0, 32,6*
Rak trzustki	4	3 (75,0)	(19,4, 99,4)	7,1, 12,9
Rak o nieznanym ognisku pierwotnym	3	1 (33,3)	(0,8, 90,6)	9,1
Rak jajnika	1	Bez CR/PD	N.d.	N.d.
Rak błony śluzowej macicy	1	PR	N.d.	38,2
Rak dróg żółciowych	1	PR	N.d.	9,3
Nowotwór układu pokarmowego (inny)	1	CR	N.d.	30,4
Neuroblastoma	1	NE	N.d.	N.d.
Rak gruczołu krokowego	1	PD	N.d.	N.d.
Rak prącia	1	PD	N.d.	N.d.
Rak nadnerczy	1	PD	N.d.	N.d.

* cenzurowane

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

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

ORR u 78 pacjentów z szeroką charakterystyką molekularną przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek wynosiła 53,8% [42,2, 65,2]; spośród nich, ORR u 61 pacjentów, u których występowały inne zmiany genomowe oprócz fuzji genu *NTRK*, wyniosła 47,5% [34,6, 60,7], a ORR u 17 pacjentów bez innych zmian genomowych wyniosła 76,5% [50,1, 93,2].

Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych
W wyniku oceny BICR wskazano podgrupę 22 dorosłych pacjentów, u których występowały przerzuty do OUN przed przystąpieniem do badania, w tym u 13 pacjentów występowały mierzalne zmiany w OUN. Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych (ang. intracranial, IC) ocenioną przez BICR według kryteriów RECIST wersja 1.1 stwierdzono u 9 z 13 pacjentów (3 CR i 6 PR) dla ORR 69,2% (95% CI 38,6, 90,9) i mediany DOR 17,2 miesięcy (95% CI: 7,4, NE). Pięciu z tych 13 pacjentów otrzymało radioterapię wewnątrzczaszkową do mózgu w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek.

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

Skuteczność u dzieci i młodzieży
Skuteczność produktu Rozlytrek u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych określono poprzez ekstrapolację danych z trzech jednoramiennych, otwartych badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK* (ALKA, STARTRK-1 i STARTRK-2), oraz danych dotyczących skuteczności i farmakokinetyki u dzieci i młodzieży włączonych do badania STARTRK-NG. W najlepszej odpowiedzi ogólnej według oceny BICR u 5 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży (wszyscy pacjenci mieli mniej niż 12 lat i ponad 6 miesięcy obserwacji kontrolnej; 3 pacjentów miało guzy lite i 2 pacjentów pierwotne nowotwory OUN) wykazano 2 odpowiedzi całkowite (glejak epitelioidalny i włókniakomięsak niemowląt) i 3 odpowiedzi częściowe (glejak o wysokiej złośliwości, włókniakomięsak niemowląt i czerniak w stadium przerzutowym). W momencie odcięcia danych u 4 z 5 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży utrzymywała się odpowiedź (patrz punkt 4.2).

ROS1-dodatni NDRP

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

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

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

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u pacjentów z *ROS1*-dodatnim NDRP zostały podsumowane w Tabeli 9.

Tabela 9: Ogólna skuteczność wg BICR u pacjentów z *ROS1*-dodatnim NDRP

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

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

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

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.
Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedłożenia wyników badań produktu Rozlytrek w jednym lub większej liczbie podzbiorów populacji dzieci i młodzieży w leczeniu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych guzów litych z fuzją genu *NTRK* (informacja na temat stosowania u dzieci i młodzieży – patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

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

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu pokarmu na biodostępność entrektynibu.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane uzyskane z analiz farmakokinetyki populacyjnej wykazują, że u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych dawka 400 mg produktu Rozlytrek na powierzchnię ciała w zakresie 1,11 m^2 do 1,50 m^2 podawana raz na dobę oraz dawka 600 mg produktu Rozlytrek na powierzchnię ciała ≥ 1,51 m^2 podawana raz na dobę skutkują podobną ekspozycją systemową, jak u pacjentów dorosłych leczonych dawką 600 mg produktu Rozlytrek podawaną raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę entrektynibu badano u pacjentów z łagodymi (klasa A w skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) i ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg entrektynibu, łączne AUC_{last} entrektynibu i M5 nie wykazało istotnych zmian w grupie pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby w porównaniu z grupą

pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Współczynnik średniej geometrycznej AUC_{last} (90% CI) wynosił 1,30 (0,889; 1,89) w grupie pacjentów z łagodnymi, 1,24 (0,886; 1,73) w grupie pacjentów z umiarkowanymi i 1,39 (0,988; 1,95) w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dla niezwiązanego entrektynibu i M5 współczynnik średniej geometrycznej $AUC_{last\ (fu)}$ (90% CI) wynosił 1,91 (1,21; 3,02) w grupie pacjentów z łagodnymi, 1,57 (1,06; 2,31) w grupie pacjentów z umiarkowanymi i 2,34 (1,57; 3,48) w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Chociaż wpływ zaburzeń czynności wątroby na niezwiązane parametry PK generalnie podążał w podobnym kierunku jak całkowite parametry PK, ze względu na wysokie niespecyficzne wiązanie w buforze i dużą zmienność, wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

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

Wpływ wieku, masy ciała, rasy i płci
Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki entrektynibu ze względu na wiek (4 do 86 lat), płeć, rasę (dla rasy azjatyckiej, czarnej i białej) oraz masę ciała (32 kg do 130 kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

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

Genotoksyczność

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

Zaburzenia płodności

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

Badania toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych

Toksyczne działanie entrektynibu pod wpływem powtarzanej dawki u dorosłych szczurów i psów oraz młodych szczurów obserwowano w OUN (drgawki, nieprawidłowy chód, drżenie) przy ekspozycji

≥0,2-krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą C_{max} po podaniu zalecanej dawki, na skórze (strupy/rany); stwierdzono również obniżenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek przy ekspozycji ≥ 0,1-krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki. Działanie na wątrobę u dorosłych szczurów i psów (podwyższona aktywność ALT i martwica komórek wątrobowych) obserwowano przy ekspozycji ≥0,6-krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki. U psów występowała również biegunka przy ekspozycji ≥0,1-krotności ekspozycji u ludzi według AUC przy zalecanej dawce oraz wydłużenie odstępu QT/QTc przy ekspozycji ≥0,1-krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą C_{max} po podaniu zalecanej dawki.

Badanie działania toksycznego u młodych szczurów

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kwas winowy
Laktoza
Hypromeloza
Krospowidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

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

Tusz drukarski

Szelak
Glikol propylenowy
Indygokarminy lak glinowy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde

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

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 maja 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

Podmiot odpowiedzialny (ang. marketing authorisation holder, MAH) powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde
entrektynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg entrektynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA <DROGI> PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1460/001

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

rozlytrek 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde
entrektynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ <SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg entrektynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

30 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA <DROGI> PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER POZWOLENIA <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde
entrektynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg entrektynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i barwnik azowy żółcień pomarańczową FCF (E 110). Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

90 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA <DROGI> PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1460/002

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

rozlytrek 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde
entrektynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ <SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg entrektynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i barwnik azowy żółcień pomarańczową FCF (E 110). Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

90 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA <DROGI> PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER POZWOLENIA <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

entrektynib

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

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest Rozlytrek

Rozlytrek jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną entrektynib.

W jakim celu stosuje się Rozlytrek

Rozlytrek jest stosowany w leczeniu:
- dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi (nowotworami) w różnych częściach ciała, które są wywołane obecnością zmiany w genie neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (*NTRK*) lub
- dorosłych z rakiem płuca zwanym „niedrobnokomórkowym rakiem płuca” (NDRP), który jest wywołany zmianą w genie *ROS1*.

<u>Złośliwe guzy lite z obecnością fuzji genu *NTRK*</u>

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

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

ROS1-dodatni niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Lek jest stosowany, gdy występujący u pacjenta rak płuca:
- jest „*ROS1*-dodatni" – oznacza to, że komórki nowotworowe posiadają zmianę w genie zwanym „*ROS1*" (patrz punkt „Jak działa lek Rozlytrek" poniżej),
- jest zaawansowany – na przykład nowotwór rozprzestrzenił się do innych części ciała (przerzuty) oraz
- pacjent nie otrzymywał leków zwanych inhibitorami ROS1.

Jak działa lek Rozlytrek

Rozlytrek działa przez blokowanie aktywności nieprawidłowych enzymów powstałych w wyniku zmiany w wytwarzających je genach *NTRK* lub *ROS1*. Wadliwe enzymy pobudzają wzrost komórek nowotworowych.
Rozlytrek może spowolnić lub zatrzymać wzrost nowotworu. Może także pomóc w zmniejszeniu guza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rozlytrek

Kiedy nie przyjmować leku Rozlytrek

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rozlytrek należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:
- jeśli pacjent w ostatnim czasie doświadczył utraty pamięci, splątania, omamów lub zmian stanu umysłowego;
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości złamania kości lub stany, które mogą zwiększać ryzyko złamania kości, zwane „osteoporozą" lub „osteopenią";
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające stężenie kwasu moczowego we krwi;
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca (niezdolność serca do odpowiedniego pompowania krwi zaopatrującej organizm w tlen) – objawami mogą być: kaszel, duszność oraz obrzęki nóg i rąk;
- jeśli u pacjenta występują lub występowały zaburzenia pracy serca lub zaburzenia przewodzenia sercowego zwane „wydłużeniem odstępu QTc" – jest to widoczne w badaniu elektrokardiograficznym (EKG), lub niskie poziomy elektrolitów (potasu, magnezu, wapnia lub fosforu) we krwi;
- jeśli u pacjenta występuje dziedziczne zaburzenie zwane „nietolerancją galaktozy", „wrodzonym niedoborem laktazy" lub „zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy".

Rozlytrek a inne leki

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

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu któregokolwiek z następujących leków:
- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze) – takie jak ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol
- leki stosowane w leczeniu zespołu nabytego niedoboru odporności (ang. Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) lub zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus, HIV) – takie jak rytonawir lub sakwinawir
- lek ziołowy stosowany w depresji – ziele dziurawca
- leki hamujące napady drgawkowe (leki przeciwpadaczkowe) – takie jak fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital
- leki stosowane w leczeniu gruźlicy – takie jak ryfampicyna, ryfabutyna
- leki stosowane w leczeniu guzów litych i nowotworów złośliwych krwi – topotekan, lapatynib, mitoksantron, apalutamid, metotreksat
- lek stosowany w zapaleniu stawów lub autoimmunologicznej chorobie stawów (reumatoidalnym zapaleniu stawów) – metotreksat
- lek stosowany w migrenowych bólach głowy – ergotamina
- lek stosowany w łagodzeniu ciężkiego bólu – fentanyl
- lek stosowany w chorobie psychicznej (psychozach) lub zespole tików głosowych i ruchowych (zespół Tourette'a) – pimozyd
- lek stosowany w nieregularnym rytmie serca – chinidyna
- leki zapobiegające tworzeniu zakrzepów – warfaryna, etaksylan dabigatranu
- leki stosowane w leczeniu refluksu żołądkowego (zgagi) – cyzapryd, omeprazol
- leki na obniżenie stężenia cholesterolu we krwi – atorwastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna
- leki hamujące układ odpornościowy lub zapobiegające odrzuceniu przez organizm przeszczepionego narządu – sirolimus, takrolimus, cyklosporyna
- leki stosowane w leczeniu depresji – paroksetyna, fluwoksamina
- leki obniżające poziom cukru we krwi – repaglinid, tolbutamid
- leki stosowane leczeniu wysokiego ciśnienia krwi – bozentan, felodypina, nifedypina, werapamil.

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

Stosowanie leku Rozlytrek z jedzeniem i piciem

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

Ciąża, karmienie piersią i płodność

Antykoncepcja kobiet

Nie należy zajść w ciążę podczas przyjmowania tego leku, ponieważ może on mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę, musi stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 5 tygodni po zakończeniu leczenia.

Nie wiadomo, czy Rozlytrek może osłabiać działanie środków antykoncepcyjnych (tabletek lub hormonalnych implantów antykoncepcyjnych). Pacjentka powinna stosować inne wiarygodne metody antykoncepcyjne, np. antykoncepcję bariery mechanicznej (np. prezerwatywę), zapobiegające zajściu w ciążę, podczas przyjmowania leku Rozlytrek oraz przez 5 tygodni po zaprzestaniu leczenia.

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

Antykoncepcja mężczyzn

Partnerka pacjenta nie powinna zajść w ciążę podczas stosowania tego leku przez pacjenta, ponieważ lek ten może mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Jeśli partnerka pacjenta jest zdolna do zajścia w ciążę, pacjent musi stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Należy porozmawiać z lekarzem o odpowiednich metodach antykoncepcji do stosowania przez pacjenta i jego partnerkę.

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rozlytrek może wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Rozlytrek może spowodować u pacjenta:
- wystąpienie nieostrego widzenia
- zawroty głowy
- utratę świadomości
- uczucie zmęczenia
- wystąpienie zmian stanu psychicznego, splątania lub widzenia rzeczy, których nie ma (halucynacje).

Jeśli działania te wystąpią, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów, jeździć rowerem ani obsługiwać ciężkich maszyn do ustąpienia objawów. Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą, czy pacjent może prowadzić pojazdy lub obsługiwać maszyny.

Rozlytrek zawiera:

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

3. Jak stosować lek Rozlytrek

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

Ile leku przyjąć

Dorośli

- Zalecana dawka to 3 kapsułki po 200 mg raz na dobę (całkowita ilość 600 mg).
- Jeśli pacjent poczuje się źle, czasami lekarz może zmniejszyć dawkę leku, przerwać leczenie na krótki czas lub przerwać leczenie całkowicie.

Dzieci

- Lek Rozlytrek może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.
- Lekarz prowadzący obliczy odpowiednią dawkę, jaką należy przyjmować – będzie ona zależała od wzrostu i masy ciała dziecka.

Jak przyjmować lek

Lek Rozlytrek należy przyjmować doustnie – z pokarmem lub bez pokarmu. Każdą kapsułkę należy połykać w całości. Nie należy otwierać ani rozpuszczać kapsułek, ponieważ ich zawartość jest bardzo gorzka.

Wystąpienie wymiotów po przyjęciu leku Rozlytrek

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rozlytrek

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

Pominięcie przyjęcia leku Rozlytrek

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

Przerwanie przyjmowania leku Rozlytrek

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie działania niepożądane

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

- kaszel, skrócenie oddechu i obrzęk nóg lub rąk (zatrzymanie płynów). Takie objawy mogą oznaczać problemy z sercem;
- uczucie splątania, zmiany nastroju, zaburzenia pamięci lub halucynacje (widzenie rzeczy, których nie ma);
- zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub nieregularne bądź przyspieszone bicie serca, ponieważ może to być objaw zaburzeń rytmu serca;
- bóle stawów, bóle kości, zniekształcenia lub zmiany ruchomości, ponieważ mogą to być objawy złamań kości;

- problemy z nerkami lub zapalenie stawów, gdyż mogą one być skutkiem wysokiego stężenia kwasu moczowego we krwi.

Inne działania niepożądane

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

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób:
- uczucie zmęczenia
- zaparcie
- zmiany odczuwania smaku
- uczucie niestabilności lub zawroty głowy
- opuchnięcie
- biegunka
- nudności
- zaburzenia czucia objawiające się swędzeniem, mrowieniem lub uczuciem pieczenia
- brak wystarczającej liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- skrócenie oddechu
- zwiększenie masy ciała
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (substancji normalnie wydalanej z moczem przez nerki)
- wymioty
- kaszel
- gorączka
- ból mięśni
- ból, w tym ból pleców, ból karku, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn
- ból żołądka lub stawów
- jakikolwiek ból kości, zniekształcenia lub zmiany ruchomości (złamania kości)
- ból głowy
- niskie ciśnienie krwi
- zwiększenie aktywności pewnych enzymów wątrobowych we krwi (AspAT/AlAT)
- nieprawidłowe, nieprzyjemne odczucia dotyczące rąk i nóg
- utrata koordynacji mięśniowej, zaburzenia równowagi podczas chodzenia
- zaburzenie prawidłowego rytmu snu
- zakażenie płuc
- zakażenie układu moczowego
- osłabienie mięśni
- zmniejszenie łaknienia
- nieostre widzenie
- wysypka
- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek zwanych granulocytami obojętnochłonnymi
- niemożność całkowitego opróżnienia pęcherza moczowego
- trudności z przełykaniem

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób:
- zaburzenia nastroju
- odwodnienie
- obecność płynu w płucach
- omdlenie
- zwiększenie wrażliwości skóry na światło słoneczne

Niezbyt często: mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób:
- zmiany pewnych substancji chemicznych we krwi, spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych, co może wywoływać uszkodzenie narządów, w tym nerek, serca i wątroby.

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Rozlytrek

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu oraz w szczelnie zamkniętej butelce, w celu ochrony przed wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rozlytrek

Substancją czynną jest entrektynib.
Rozlytrek 100 mg: każda kapsułka zawiera 100 mg entrektynibu.
Rozlytrek 200 mg: każda kapsułka zawiera 200 mg entrektynibu.

Pozostałe składniki to:
- *Zawartość kapsułki:* kwas winowy, laktoza (patrz punkt 2 „Rozlytrek zawiera laktozę"), hypromeloza, krospowidon, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.
- *Otoczka kapsułki:* hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172; w przypadku kapsułek leku Rozlytrek 100 mg), żółcień pomarańczowa FCF (E 110) (w przypadku kapsułek leku Rozlytrek 200 mg). Patrz punkt 2 „Rozlytrek zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110)".
- *Tusz drukarski:* szelak, glikol propylenowy, indygokarminy lak glinowy (E132).

Jak wygląda lek Rozlytrek i co zawiera opakowanie

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

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

Kapsułki są dostępne w butelkach zawierających:
- 30 kapsułek twardych leku Rozlytrek 100 mg, lub

- 90 kapsułek twardych leku Rozlytrek 200 mg.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

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

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

Ελλάδα
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

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.
Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

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