

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

Rozlytrek 100 mg trde kapsule
Rozlytrek 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Rozlytrek 100 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg entrektiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 65 mg laktoze.

Zdravilo Rozlytrek 200 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg entrektiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Rozlytrek 100 mg trde kapsule

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

Rozlytrek 200 mg trde kapsule

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rozlytrek je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 12 let ali več, s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena nevrotropne receptorske tirozin kinaze (NTRK – Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase),

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

Zdravilo Rozlytrek je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z ROS1-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP), ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralci ROS-1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Izbira bolnikov

Solidni tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK

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

ROS-1 pozitiven nedrobnocelični rak pljuč

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

Odmerjanje

Odrasli

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

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike, stare 12 let ali več, je 300 mg/m² telesne površine entrektiniba enkrat na dan (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje za pediatrične bolnike

Telesna površina	Odmerek enkrat na dan
1,11 m ² do 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

Trajanje zdravljenja

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

Zapozneli ali izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega načrtovanega odmerka zdravila Rozlytrek lahko bolniki izpuščeni odmerek vzamejo, če je do naslednjega odmerka še več kot 12 ur. Če bolnik bruha takoj po zaužitju odmerka zdravila Rozlytrek, lahko odmerek vzame ponovno.

Prilagoditve odmerka

Za obvladovanje neželenih učinkov bo pri pojavu navedenih neželenih učinkov (glejte preglednico 4) ali po presoji zdravnika, ki predpisuje zdravilo in bo ocenil varnost ali prenašanje zdravila pri posameznem bolniku, morda potrebna začasna prekinitve uporabe zdravila, zmanjšanje odmerka ali trajna ukinitve zdravljenja z zdravilom Rozlytrek.

Odrasli

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

Preglednica 2: Shema zmanjšanja odmerka pri odraslih bolnikih

Shema zmanjšanja odmerka	Raven odmerka
Priporočen odmerek	600 mg enkrat na dan
Prvo zmanjšanje odmerka	400 mg enkrat na dan
Drugo zmanjšanje odmerka	200 mg enkrat na dan

Pediatrična populacija

Pediatričnim bolnikom, starim 12 let ali več, je mogoče odmerek zdravila Rozlytrek zmanjšati največ 2-krat glede na njihovo prenašanje zdravila (glejte preglednico 3).

Pri nekaterih bolnikih je potrebna intermitentna uporaba, da bi dosegli priporočeni zmanjšani celotni tedenski pediatrični odmerek. Če bolnik ne prenese najmanjšega zmanjšane odmerka, je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek trajno ukiniti.

Preglednica 3: Shema zmanjšanja odmerka za pediatrične bolnike

Ukrep	Telesna površina 1,11 m ² do 1,50 m ² (enkrat na dan)	Telesna površina ≥ 1,51 m ² (enkrat na dan)
Priporočen odmerek	400 mg	600 mg
Prvo zmanjšanje odmerka	300 mg	400 mg
Drugo zmanjšanje odmerka	200 mg, 5 dni vsak teden*	200 mg

*5 dni vsak teden: v ponedeljek, sredo, petek, soboto in nedeljo

Priporočila za prilagoditev odmerka zdravila Rozlytrek za odrasle in pediatrične bolnike v primeru določenih neželenih učinkov so prikazana v preglednici 4 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednica 4: Priporočena prilagoditev odmerka zdravila Rozlytrek glede na neželene učinke pri odraslih in pediatričnih bolnikih

Neželeni učinek	Izraženost*	Prilagoditev odmerka
Kongestivno srčno popuščanje	Simptomatsko pri srednji do zmerni aktivnosti ali naporu ali kadar je potrebna intervencija (2. ali 3. stopnja)	<ul style="list-style-type: none">Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do okrevanja na ≤ 1. stopnjo.Nadaljujte zdravljenje z zmanjšanim odmerkom.
	Hudo s simptomi v mirovanju, ob minimalni aktivnosti ali naporu ali kadar je potrebna intervencija (4. stopnja)	<ul style="list-style-type: none">Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do okrevanja na ≤ 1. stopnjo.Zdravljenje nadaljujte z zmanjšanim odmerkom, ali prenehajte, kot je klinično ustrezno.
Kognitivne motnje	Nevzdržne, a zmerne spremembe, ki vplivajo na temeljna dnevna opravila (nevzdržna 2. stopnja)	<ul style="list-style-type: none">Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost.Zdravljenje nadaljujte z enakim ali zmanjšanim odmerkom, kot je klinično ustrezno.
	Hude spremembe, ki omejujejo temeljna dnevna opravila (3. stopnja)	<ul style="list-style-type: none">Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost.Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom.
	Dogodek, zaradi katerega je potrebna urgentna intervencija (4. stopnja)	<ul style="list-style-type: none">Pri podaljšanih, hudih ali nevzdržnih dogodkih, prenehajte z uporabo zdravila Rozlytrek kot je klinično ustrezno.

Neželeni učinek	Izraženost*	Prilagoditev odmerka
Hiperurikemija	Simptomatska ali 4. stopnja	<ul style="list-style-type: none"> • Uvedite zdravilo za znižanje koncentracije sečne kisline. • Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja znakov ali simptomov. • Nadaljujte z zdravilom Rozlytrek v enakem ali zmanjšanem odmerku.
Podaljšanje intervala QT	QTc 481 do 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na izhodiščno vrednost. • Nadaljujte zdravljenje v enakem odmerku.
	QTc večji od 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek, dokler se QTc interval ne povrne na izhodiščno vrednost. • Zdravljenje nadaljujte z enakim odmerkom, če so dejavniki, ki so povzročili podaljšanje intervala QT, ugotovljeni in popravljeni. • Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom, če drugi dejavniki, ki povzročajo podaljšanje intervala QT, <u>niso</u> ugotovljeni.
	Torsade de pointes, polimorfna ventrikularna tahikardija, znaki/simptomi resne aritmije	<ul style="list-style-type: none"> • Ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek.
Zvišanje transaminaz	3. stopnja	<ul style="list-style-type: none"> • Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na $\leq 1.$ stopnjo ali na izhodiščno vrednost. • Nadaljujte zdravljenje v enakem odmerku, če se stanje popravi v 4 tednih. • Ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek, če neželeni učinek ne izzveni v 4 tednih. • Če se neželeni učinek 3. stopnje v 4 tednih popravi in se ponavlja, zdravljenje nadaljujte v znižanem odmerku.
	4. stopnja	<ul style="list-style-type: none"> • Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do okrevanja na $\leq 1.$ stopnjo ali na izhodiščno vrednost. • Nadaljujte zdravljenje v znižanem odmerku, če se stanje popravi v 4 tednih. • Ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek, če neželeni učinek ne izzveni v 4 tednih. • Če se neželeni učinek 4. stopnje ponavlja, zdravljenje dokončno ukinite.
	ALT ali AST večja od 3-kratnika ZMN s sočasno povišanim bilirubinom, večjim od 2-kratnika ZMN (v odsotnosti holestaze ali hemolize)	<ul style="list-style-type: none"> • Ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek.
Anemija ali nevtropenija	3. ali 4. stopnja	<ul style="list-style-type: none"> • Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek do izboljšanja na $\leq 2.$ stopnjo ali na izhodiščno vrednost. • Nadaljujte zdravljenje z istim odmerkom ali z zmanjšanim odmerkom, kot je klinično potrebno.

Neželeni učinek	Izraženost*	Prilagoditev odmerka
Drugi klinično pomembni neželeni učinki	3. ali 4. stopnja	<ul style="list-style-type: none"> • Zadržite uporabo zdravila Rozlytrek, dokler neželeni učinek ne izzveni oziroma se popravi ali do izboljšanja na 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. • Nadaljujte z zdravilom Rozlytrek v enakem ali zmanjšanem odmerku, če se stanje popravi v 4 tednih. • Razmislite o dokončni ukinitvi zdravila Rozlytrek, če neželeni učinek ne izzveni v 4 tednih. • Če se neželeni učinek 4. stopnje ponavlja, dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Rozlytrek.
*Izrazitost, kot jo opredeljujejo merila NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) verzija 4.0.		

Močni ali zmerni zaviralci CYP3A

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 12 let ali več, se je treba sočasni uporabi močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A izogibati (glejte poglavje 4.4).

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

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

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

Posebne populacije

Starejše osebe

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

Okvara jeter

Bolnikom z obstoječo blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) ali hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Bolnike s hudo okvaro jeter je treba skrbno spremljati glede delovanja jeter in neželenih učinkov (glejte preglednico 4).

Okvara ledvic

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost entrektiniba pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili ugotovljeni. Trenutno dosegljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Rozlytrek je za peroralno uporabo. Trde kapsule je treba pogoltniti cele in se jih ne sme odpirati ali raztapljati, ker je vsebina kapsule zelo grenka. Zdravilo Rozlytrek se lahko jemlje s hrano

ali brez nje (glejte poglavje 5.2), ne sme pa se ga jemati z grenivko ali grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost med tumorskimi tipi

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

Kognitivne motnje

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

Glede na resnost kognitivnih motenj, je zdravljenje z zdravilom Rozlytrek treba prilagoditi, kot prikazuje preglednica 4 v poglavju 4.2.

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

Zlomi

O zlomih so poročali pri 25,0 % (19/76) pediatričnih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.8). Zlomi kosti so se večinoma pojavili pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, in so bili lokalizirani v spodnjih okončinah (posebej stegnenica, golenica, stopalo in mečnica). Tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih so se nekateri zlomi pojavili ob padcu ali drugi poškodbi prizadetega območja. Trinajst bolnikov je imelo več kot enkraten primer zloma, 3 pediatrični bolniki pa so zaradi zloma zdravljenje z zdravilom Rozlytrek začasno prekinili. V večini primerov so se zlomi pri pediatričnih bolnikih zacelili. Pri petih pediatričnih bolnikih so zaradi zlomov zdravljenje ukinili.

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

Hiperurikemija

Pri zdravljenju bolnikov z entrektinibom so opazili hiperurikemijo. Koncentracijo sečne kisline v serumu je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek in periodično med samim zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hiperurikemije. Pri znakih in simptomih hiperurikemije je treba uvesti zdravljenje z zdravili, ki znižajo koncentracijo sečne kisline, če je klinično indicirano, in zdravljenje z zdravilom Rozlytrek odložiti. Odmerek zdravila Rozlytrek je treba prilagoditi glede na izrazitost, opisano v preglednici 4 v poglavju 4.2.

Kongestivno srčno popuščanje

V kliničnih preskušanjih zdravila Rozlytrek so pri manj kot 5 % bolnikov poročali o kongestivnem srčnem popuščanju (glejte poglavje 4.8). Opažali so ga tako pri bolnikih z anamnezo srčne bolezni kot pri bolnikih brez nje. Pri 70 % bolnikov je po uvedbi ustrezne klinične obravnave in/ali zmanjšanju odmerka oziroma prekinitvi uporabe zdravila Rozlytrek kongestivno srčno popuščanje izzvenelo.

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

Glede na izrazitost kongestivnega srčnega popuščanja je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek prilagoditi, kot je opisano v preglednici 4 v poglavju 4.2.

Podaljšanje intervala QTc

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

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

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

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

Glede na izrazitost podaljšanja intervala QTc je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek prilagoditi, kot prikazuje preglednica 4 v poglavju 4.2.

Ženske v rodni dobi

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

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

Interakcije med zdravili

Sočasno jemanje zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A zviša koncentracije entretiniba v plazmi (glejte poglavje 4.5), to pa lahko poveča pogostnost ali resnost neželenih učinkov. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 12 let ali več, se je sočasnemu jemanju zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A treba izogibati. Če je pri odraslih bolnikih sočasno jemanje s temi zdravili nujno potrebno, je treba odmerek zdravila Rozlytrek znižati (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek se je treba izogibati jemanju grenivke in izdelkov, ki vsebujejo grenivko.

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

Intoleranca za laktozo

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

Oranžno FCF (E110)

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki entrektiniba na druga zdravila

Vpliv entrektiniba na substrate CYP

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

Vpliv entrektiniba na substrate P-gp

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

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

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

Vpliv entrektiniba na substrate BCRP

V študijah *in vitro* so opazili zaviranje BCRP.

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

Vpliv entrektiniba na substrate drugih prenašalcev

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

Vpliv entrektiniba na substrate encimov, ki jih regulira PXR

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

Peroralni kontraceptivi

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

Učinki drugih zdravil na entrektinib

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

Vpliv induktorjev CYP3A4 ali P-gp na entrektinib

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

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

Vpliv zaviralcev CYP3A4 ali P-gp na entrektinib

Sočasna uporaba itrakonazola, močnega zaviralca CYP3A4, z enkratnim peroralnim odmerkom entrektiniba je povečala AUC_{inf} za 600 %, C_{max} pa za 173 %.

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

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

Vpliv zdravil, ki zvišujejo pH v želodcu na entrektinib

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

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

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

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

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

Nosečnost

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

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

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

Dojenje

Ni znano, ali se entrektinib ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materinem mleku.

Tveganja za dojene otroke ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) so bili utrujenost, zaprtost, disgevizija, edem, omotica, diareja, navzea, disestezija, dispneja, anemija, povečana telesna masa, povišana vrednost kreatinina v krvi, bolečina, kognitivne motnje, bruhanje, kašelj in zvišana telesna temperatura. Najpogostejši resni neželeni učinki ($\geq 2\%$) so bili okužba pljuč (5,2 %), dispneja (4,6 %), kognitivne motnje (3,8 %), plevralni izliv (3,0 %) in zlomi (3,8 %). Ukinitiv zdravljenja zaradi neželenega učinka je bila prisotna pri 4,6 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov

Preglednici 5 in 6 povzemata neželene učinke zdravila pri odraslih in pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek v treh kliničnih preskušanjih pri odraslih (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) in enem kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih (STARTRK-NG). Mediana trajanja izpostavljenosti je bila 5,5 meseca.

Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih po MedDRA. Uporabljene so naslednje kategorije pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5: Neželjeni učinki zdravila, ugotovljeni v kliničnih preskušanjih pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rozlytrek (n = 504)

Organski sistem	Neželjeni učinek	Vse stopnje (%)	Kategorija pojavnosti (vse stopnje)	≥ 3. stopnja (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba pljuč ¹	13,1	zelo pogosti	6,0*
	okužba sečil	12,7	zelo pogosti	2,6
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	28,2	zelo pogosti	9,7
	nevtropenija ²	11,3	zelo pogosti	4,4
Presnovne in prehranske motnje	povečanje telesne mase	26,4	zelo pogosti	7,3
	zmanjšan apetit	11,9	zelo pogosti	0,2
	hiperurikemija	9,1	pogosti	1,8
	dehidracija	7,9	pogosti	1,0
	sindrom tumorske lize	0,2	občasni	0,2*
Bolezni živčevja	disgevzija	42,3	zelo pogosti	0,4
	omotica ³	39,7	zelo pogosti	1,2
	disestezija ⁴	29,0	zelo pogosti	0,2
	kognitivne motnje ⁵	24,2	zelo pogosti	4,4
	glavobol	17,5	zelo pogosti	1,0
	periferna senzorična nevropatija ⁶	15,7	zelo pogosti	1,0
	ataksija ⁷	15,7	zelo pogosti	0,8
	motnje spanja ⁸	13,5	zelo pogosti	0,4
	motnje razpoloženja ⁹	9,1	pogosti	0,6
	sinkopa	4,6	pogosti	3,0
Očesne bolezni	zamegljen vid ¹⁰	11,9	zelo pogosti	0,4
Srčne bolezni	kongestivno srčno popuščanje ¹¹	3,0	pogosti	2,2
	podaljšanje QTc na elektrokardiogramu	2,0	pogosti	0,6
Žilne bolezni	hipotenzija ¹²	16,5	zelo pogosti	2,4
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	27,0	zelo pogosti	5,8*
	kašelj	21,4	zelo pogosti	0,6
	plevralni izliv	6,9	pogosti	2,8
Bolezni prebavil	zaprto	42,9	zelo pogosti	0,4
	driska	33,5	zelo pogosti	2,6
	navzea	32,1	zelo pogosti	0,8
	bruhanje	23,2	zelo pogosti	1,2
	bolečine v trebuhu	11,1	zelo pogosti	0,6
	disfagija	10,1	zelo pogosti	0,4
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana AST	17,5	zelo pogosti	3,6
	zvišana ALT	16,1	zelo pogosti	3,4
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj ¹³	11,5	zelo pogosti	1,4
	fotosenzitivne reakcije	2,8	pogosti	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	19,6	zelo pogosti	0,6
	artralgija	19,0	zelo pogosti	0,6
	šibkost mišic	12,3	zelo pogosti	1,2
	zlomi ^{14,15}	10,5	zelo pogosti	3,3

Organski sistem	Neželeni učinek	Vse stopnje (%)	Kategorija pojavnosti (vse stopnje)	≥ 3. stopnja (%)
Bolezni sečil	zvišan kreatinin v krvi	25,4	zelo pogosti	0,6
	retencija urina ¹⁶	10,9	zelo pogosti	0,6
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ¹⁷	45,0	zelo pogosti	5,0
	edem ¹⁸	37,3	zelo pogosti	1,4
	bolečine ¹⁹	24,4	zelo pogosti	1,6
	zvišana telesna temperatura	20,0	zelo pogosti	0,8

⁸Stopnje 3 do 5, vključno s smrtnimi primeri (vključno z 2 primeroma pljučnice, 2 primeroma dispneje in 1 primerom sindroma tumorske lize).

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

² Nevtropenija (nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev)

³ Omotica (omotica, vrtoglavica, posturalna omotica)

⁴ Disestezijska (parestezijska, hiperestezijska, hipestezijska, disestezijska)

⁵ Kognitivne motnje (kognitivna motnja, stanje zmedenosti, motnja pozornosti, okvara spomina, amnezija, spremembe duševnega stanja, halucinacije, delirij, "vidne halucinacije" in duševna motnja)

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

⁷ Ataksija (ataksija, motnja ravnotežja, motnje hoje)

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

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

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

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

¹² Hipotenzija (hipotenzija, ortostatska hipotenzija)

¹³ Izpuščaj (izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj, pruritičen izpuščaj, eritematozen izpuščaj, papulozen izpuščaj)

¹⁴ Zlomi (zlom gležnja, zlom stegneničnega vratu, zlom stegenice, zlom fibule, zlom stopala, zlom, zlom nadlahtnice, zlom čeljusti, zlom spodnjih okončin, patološki zlom, zlom reber, spinalni kompresijski zlom, zlom hrbtenice, stresni zlom, zlom golenice, zlom zapestja)

¹⁵ Podatki temeljijo na 798 bolnikih, ki jih je mogoče oceniti glede varnosti, od presečnega datuma 2. avgusta 2022

¹⁶ Retencija urina (retencija urina, urinska inkontinenca, težave z začetkom uriniranja in vzdrževanjem toka urina, motnje uriniranja, nujna potreba po uriniranju)

¹⁷ Utrujenost (utrujenost, astenija)

¹⁸ Edem (edem obraza, zastajanje tekočine, generalizirani edemi, lokalizirani edemi, edemi, periferni edemi, periferno otekanje)

¹⁹ Bolečina (bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, mišično-skeletna prsna bolečina, mišično-skeletna bolečina, bolečina v okončini)

Preglednica 6: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek med kliničnimi preskušanji

Organski sistem	pogostnost	mladostniki ¹ (n = 7)	vsi pediatrični bolniki (n = 32)
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti		okužba sečil (18,8 %), okužba pljuč (12,5 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija (57,1 %), nevtropenija (42,9 %)	anemija (59,4 %), nevtropenija (43,8 %)
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	povečanje telesne mase (57,1 %), zmanjšan apetit (14,3 %)	povečanje telesne mase (50 %), zmanjšan apetit (31,3 %), dehidracija (25 %)
Bolezni živčevja	zelo pogosti	disgevizija (42,9 %), disestezija (28,6 %), motnje razpoloženja (28,6 %), kognitivne motnje (14,3 %), glavobol (14,3 %), sinkopa (14,3 %), periferna senzorična nevropatija (14,3 %), motnje spanja (14,3 %)	glavobol (31,3 %), disgevizija (21,9 %), motnje razpoloženja (28,1 %), ataksija (15,6 %), motnje spanja (13,3 %), omotica (12,5 %), periferna senzorična nevropatija (12,5 %)
Očesne bolezni	zelo pogosti	zamegljen vid (14,3 %)	
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipotenzija (14,3 %)	hipotenzija (18,8 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	dispneja (28,6 %), kašelj (28,6 %)	dispneja (18,8 %), kašelj (50 %), plevralni izliv (12,5 %)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea (71,4 %), bolečine v trebuhu (28,6 %), zaprtje (28,6 %)	navzea (46,9 %), bolečine v trebuhu (28,1 %), zaprtje (43,8 %), bruhanje (34,4 %), driska (37,5 %)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišana AST (57,1 %), zvišana ALT (42,9 %)	zvišana AST (50 %), zvišana ALT (50 %)
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti		izpuščaj (25 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	zlomi ² (15,4 %), artralgija (14,3 %), mialgija (14,3 %)	zlomi ² (25,0 %)
	zelo pogosti	šibkost mišic (28,6 %)	šibkost mišic (18,8 %)
Bolezni sečil	zelo pogosti	zvišan kreatinin v krvi (57,1 %)	zvišan kreatinin v krvi (43,8 %), retencija urina (21,9 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost (42,9 %), bolečina (57,1 %), zvišana telesna temperatura (57,1 %)	utrujenost (43,8 %), bolečina (46,9 %), zvišana telesna temperatura (56,3 %), edem (18,8 %)

% se nanaša na vse stopnje
¹ Mladostniki (starost 12 do < 18 let): stopnje ≥ 3 neželeni učinki so bili nevtropenija in glavobol.
² Podatki temeljijo na 76 pediatričnih bolnikih, ki jih je mogoče oceniti glede varnosti, vključno s 13 mladostniki, od presečnega datuma 2. avgusta 2022.

Opis izbranih neželenih učinkov

Kognitivne motnje

V kliničnih preskušanjih so poročali o različnih kognitivnih simptomih (poglavje 4.4). Med njimi so bili učinki, kot so kognitivne motnje (6,3 %), stanje zmedenosti (7,3 %), motnje pozornosti (3,8 %), okvara spomina (4,2 %), amnezija (2,8 %), spremembe duševnega stanja (1,2 %), halucinacije (1,0 %), delirij (0,8 %), vidne halucinacije (0,4 %) in duševna motnja (0,2 %). O kognitivnih motnjah 3. stopnje so poročali pri 4,4 % bolnikov. Pogostnost teh neželenih učinkov je bila med odraslimi bolniki večja pri bolnikih, ki so izhodiščno imeli bolezen osrednjega živčevja (29,7 %), kot pri tistih, ki niso imeli bolezen osrednjega živčevja (23,1 %). Mediana trajanja do nastopa kognitivnih motenj je bila 0,92 meseca.

Zlomi

Zlomi so se pojavili pri 9,0 % (65/722) odraslih bolnikov in pri 25,0 % (19/76) pediatričnih bolnikov. Na splošno je bila ocena o vpletenosti tumorja na mestu zloma nezadostna, vendar pa so pri nekaterih odraslih bolnikih poročali o radiološki nenormalnosti, ki nakazuje možnost vpletenosti tumorja. Tako pri odraslih kot tudi pediatričnih bolnikih so večino zlomov predstavljali zlomi kolka ali drugi zlomi spodnjih okončin (zlom stegenice ali zlom golenice), nekateri zlomi pa so se pojavili ob padcu ali drugi poškodbi.

Mediana časa do zloma je bila 8,1 meseca (razpon: 0,26 meseca do 45,34 meseca) pri odraslih. Zdravljenje z zdravilom Rozlytrek so začasno prekinili pri 26,2 % odraslih, pri katerih so se pojavili zlomi. Zaradi zlomov so zdravljenje z zdravilom Rozlytrek začasno prekinili pri sedemnajstih odraslih bolnikih, pri nobenem bolniku pa zdravljenja niso ukinili.

Skupno je bilo poročanih 47 dogodkov zlomov pri 19 pediatričnih bolnikih. Mediana časa do zloma pri pediatričnih bolnikih je bila 4,3 meseca (razpon: 2,0 meseca do 28,65 meseca). Zdravljenje z zdravilom Rozlytrek so začasno prekinili pri 15,8 % (3/19) pediatričnih bolnikov, pri katerih se je pojavil zlom. Devet zlomov je bilo 2. stopnje in 8 zlomov 3. stopnje. Šest zlomov 3. stopnje je bilo resnih dogodkov. Poročil o vpletenosti tumorja na mestu zloma ni bilo.

Ataksija

O ataksiji (vključno z dogodki ataksije, motnjami ravnotežja in motnjami hoje) so poročali pri 15,7 % bolnikov. Mediana časa do pojava ataksije je bil 0,4 meseca (razpon: 0,03 do 28,19 meseca), mediana trajanja je bila 0,7 meseca (razpon: 0,03 do 11,99 meseca). Pri večini bolnikov (67,1 %) se je stanje po pojavu ataksije izboljšalo. Z ataksijo povezani neželeni učinki so bili pogosteje opaženi pri starejših bolnikih (23,8 %) v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let (12,8 %).

Sinkopa

O dogodkih sinkope so poročali pri 4,6 % bolnikov. Pri nekaterih bolnikih so o sinkopi poročali sočasno s hipotenzijo, dehidracijo ali podaljšanjem QTc intervala, pri nekaterih drugih bolnikih pa niso poročali o sočasnih povezanih stanjih.

Podaljšanje QTc intervala

Med 504 bolniki, ki so prejeli entrektinib med kliničnimi preskušnji, je po začetku jemanja entrektiniba pri 17 bolnikih (4,0 %) z vsaj eno oceno EKG po izhodišču prišlo do podaljšanja intervala QTcF > 60 ms, 12 (2,8 %) bolnikov pa je imelo interval QTcF \geq 500 ms (glejte poglavje 4.4).

Periferna senzorična nevropatija

O periferni senzorični nevropatiji so poročali pri 15,7 % bolnikov. Mediana časa do nastopa je bil 0,49 meseca (razpon: 0,03 meseca do 20,93 meseca), mediano trajanje pa je bilo 0,8 meseca (razpon: 0,07 meseca do 6,01 meseca). Pri večini bolnikov (55,7 %) se je stanje po neželenem učinku periferne nevropatije popravilo.

Bolezni oči

Bolezni oči, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji, so vključevale zamegljen vid (8,5 %), diplopijo (2,6 %) in moten vid (1,6 %). Mediani čas do nastopa bolezni oči je bil 1,9 meseca (razpon: 0,03 meseca do 21,59 meseca). Mediana trajanja bolezni oči je bila 1 mesec (razpon: 0,03 meseca do 14,49 meseca). Pri večini bolnikov (61,7 %) se je stanje po neželenih učinkih bolezni oči popravilo.

Pediatrična populacija

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

Varnost zdravila Rozlytrek pri pediatričnih bolnikih so ocenjevali na podlagi ekstrapolacije podatkov iz treh odprtih kliničnih preskušanj z eno skupino pri odraslih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK (ALKA, STARTRK-1 in STARTRK-2) ter podatkov 32 pediatričnih bolnikov (30 bolnikov vključenih v STARTRK-NG, 2 bolnikov vključenih v STARTRK-2). Od teh sta bila 2 bolnika mlajša od 2 let, 23 bolnikov je bilo starih od 2 do 11 let, 7 bolnikov od 12 do 17 let.

Neželeni učinki in laboratorijske nepravilnosti 3. in 4. stopnje (najmanj 5- % povečanje incidence), ki so se pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi bolniki pojavili pogosteje, so bili nevtropenija (28,1 % v primerjavi s 3,4 %), zvišanje telesne mase (21,9 % v primerjavi s 6,9 %), glavobol (6,3 % v primerjavi z 0,6 %) in zlomi kosti (10,5 % v primerjavi z 1,9 %).

Pri mladostnikih so na voljo omejeni podatki o varnosti, vendar pa je varnostni profil pri mladostnikih podoben celokupnemu varnostnemu profilu zdravila Rozlytrek. Neželena učinka 3. stopnje ali več pri mladostnikih sta bila nevtropenija in glavobol.

Starejši bolniki

Med 504 bolniki, ki so prejeli entrektinib med kliničnimi preskušnji je bilo 130 (25,8 %) bolnikov starih 65 let ali več, 34 (6,7 %) bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Celokupni varnostni profil entrektiniba pri starejših bolnikih je podoben varnostnemu profilu, opaženem pri bolnikih, mlajših od 65 let. Neželeni učinki, ki so se pri starejših pojavili pogosteje kot pri bolnikih, mlajših od 65 let, so bili omotica (48,5 % v primerjavi s 36,6 %), zvišan kreatinin v krvi (31,5 % v primerjavi s 23,3 %) in hipotenzija (21,5 % v primerjavi s 14,7 %), ataksija (23,8 % v primerjavi z 12,8 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Solidni tumorji s fuzijo gena NTRK

Učinkovitost pri odraslih bolnikih

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

Učinkovitost so ocenili pri 150 bolnikih s solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK, ki so bili vključeni v ta preskušanja. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile: 49,3 % moških, mediana starost 59 let (razpon: od 21 let do 88 let), 38 % jih je bilo starih 65 let ali več, 12 % jih je bilo starih 75 let ali več, 58,7 % je bilo belcev, 26 % Azijcev, 5,4 % hispanske ali latinske populacije in 63 % preiskovancev ni nikoli kadilo. Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) je bilo 0 (41,3 %), 1 (50 %) ali 2 (8,7 %). Večina bolnikov (95,3 %) je imela razsejano bolezen [najpogostejša mesta so bila pljuča (60,7 %), bezgavke (54,7 %), kosti (27,3 %), jetra (36 %) in možgani (20 %)], 4,7 % bolnikov je imelo lokalno napredovalo bolezen. 81,3 % bolnikov je imelo operacijo in 60,7 % obsevanje njihove vrste raka. 77,3 % bolnikov je predhodno prejelo sistemsko zdravljenje njihove vrste raka, vključno s kemoterapijo (69,3 %), 34 % bolnikov pa predhodno ni prejelo sistemskega zdravljenja za razsejano bolezen. Najpogostejši raki so bili sarkom (21,3 %), pljučni rak (20,7 %), rak žlez slinavk (17,3 %), rak ščitnice (10,7 %), kolorektalni rak (7,3 %) in rak dojke (6 %). Pri večini bolnikov (87,3 %) so fuzijo gena NTRK detektirali s sekvenciranjem naslednje generacije (NSG - Next-generation sequencing), pri 12,7 % pa so fuzijo

gena NTRK detektirali s pomočjo drugih testov na osnovi nukleinskih kislin. Celotno mediano trajanje spremljanja je bilo 30,6 meseca.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK, so povzeti v preglednici 7.

Preglednica 7: Celotna učinkovitost po presoji BICR pri odraslih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK

Opazovani dogodek učinkovitosti	Zdravilo Rozlytrek n = 150
Primarni opazovani dogodki (po oceni BICR, RECIST 1.1)	
Delež objektivnega odgovora	
Število odgovorov	92/150
ORR % (95-% IZ)	61,3 % (53,0; 69,2)
Popolni odgovor, n (%)	25 (16,7 %)
Delni odgovor, n (%)	67 (44,7 %)
Trajanje odgovora*	
Število (%) bolnikov z dogodki	50/92 (54,3 %)
Mediana, meseci (95-% IZ)	20 (13,2; 31,1)
6-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	83 % (75; 91)
9-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	77 % (68; 86)
12-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	66 % (56; 76)
Intervali zaupanja (IZ) so izračunani po Clopper-Pearsonovi metodi.	
*Mediana in percentili temeljijo na Kaplan-Meierjevih ocenah.	

Delež objektivnega odgovora in trajanje odgovora glede na vrsto tumorja pri odraslih bolnikih, ki so imeli solidne tumorje s fuzijo gena NTRK, je prikazan v spodnji preglednici 8.

Preglednica 8: Učinkovitost glede na vrsto tumorja pri odraslih bolnikih s solidnimi tumorji s fuzijo gena NTRK

Vrsta tumorja	bolniki (n = 150)	ORR		DOR
		n (%)	95-% IZ	Razpon (mesece)
sarkom	32	19 (59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
nedrobnocelični rak pljuč	31	20 (64,5)	(45,4; 80,8)	3,7; 58,8*
rak slinavke (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
rak dojk (sekretorni)	6	5 (83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
rak dojk (nesekretorni)	2	NO, PR	NA	4,2
rak dojk (brez dodatne opredelitve)	1	NO	NA	NA
rak ščitnice	16	10 (62,5)	(35,4; 84,8)	5,6; 44,2*
kolorektalni rak	11	3 (27,3)	(6,0; 61,0)	1,9*; 20,0
nevroendokrini rak	5	2 (40,0)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
rak glave in vratu	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 32,6*
rak trebušne slinavke	4	3 (75,0)	(19,4; 99,4)	7,1; 12,9
neznan primarni rak	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
rak jajčnikov	1	ne-CR/PD	NA	NA
rak maternične sluznice	1	PR	NA	38,2
holangiokarcinom	1	PR	NA	9,3
rak prebavil (drugo)	1	CR	NA	30,4
nevroblastom	1	NO	NA	NA
rak prostate	1	PD	NA	NA
rak penisa	1	PD	NA	NA
rak nadledvične žleze	1	PD	NA	NA

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

Zaradi redkosti rakov s fuzijo gena NTRK so bili v študijah proučevani bolniki z različnimi tipi tumorjev, njihovo število pa je bilo omejeno na nekatere tumorske tipe, kar je privedlo do nezanesljivosti ocene deleža objektivnega odgovora glede na tumorski tip. Delež objektivnega odgovora v celotni populaciji ne predstavlja nujno pričakovanega odgovora za specifičen tumorski tip.

Delež objektivnega odgovora pri 78 bolnikih, ki so imeli obsežno molekularno karakterizacijo pred zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek, je znašal 53,8 % [42,2; 65,2]; od teh je delež objektivnega odgovora pri 61 bolnikih, ki so imeli poleg fuzije NTRK gena prisotne še druge genomske alteracije, znašal 47,5 % [34,6; 60,7]; pri 17 bolnikih brez drugih genomskih alteracij pa je delež objektivnega odgovora znašal 76,5 % [50,1; 93,2].

Intrakranialni odgovor

Po oceni BICR je imela podskupina 22 odraslih bolnikov izhodiščno zasevke v osrednjem živčevju, vključno s 13 bolniki z merljivimi lezijami v osrednjem živčevju. Intrakranialni odgovor (IC) po oceni BICR na podlagi meril RECIST verzija 1.1 je bil prisoten pri 9 od teh 13 bolnikov (3 popolni odgovori in 6 delnih odgovorov). Delež objektivnega odgovora je znašal 69,2 % (95-% IZ 38,6; 90,9) in mediano trajanje odgovora 17,2 meseca (95-% IZ 7,4; NO). Pet od teh 13 bolnikov je prejelo intrakranialno obsevanje možganov 2 meseca pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek.

Primarni tumor osrednjega živčevja

V treh preskušanjih so 12 odraslih bolnikov s primarnimi tumorji v osrednjem živčevju zdravili z zdravilom Rozlytrek in jih spremljali vsaj 12 mesecev. Eden izmed 12 odraslih bolnikov je imel objektivni odgovor po oceni BICR v skladu z merili RANO.

Učinkovitost pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost zdravila Rozlytrek pri pediatričnih bolnikih, starih 12 let ali več, so ocenili na podlagi ekstrapolacije podatkov iz treh odprtih kliničnih preskušanj z eno skupino pri odraslih bolnikih s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena NTRK (ALKA; STARTRK-1 in STARTRK-2) ter podatkov o učinkovitosti in farmakokinetiki pri pediatričnih bolnikih, vključenih v študiji STARTRK-NG.

Najboljši celokupni odgovor po oceni BICR pri 5 pediatričnih bolnikih (vsi bolniki so bili mlajši od 12 let, spremljali pa so jih več kot 6 mesecev); 3 bolniki so imeli solidni tumor, 2 bolnika pa primarni tumor osrednjega živčevja se je izražal kot 2 popolna odgovora (epiteloidni glioblastom in infantilni fibrosarkom) in 3 delni odgovori (gliom visoke stopnje, infantilni fibrosarkom in razsejani melanom). Odgovori pri 4 od 5 pediatričnih bolnikih so trajali v času zajema podatkov (glejte poglavje 4.2).

ROS1-pozitivni NDRP

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

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

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

Rezultate učinkovitosti pri bolnikih z ROS1-pozitivnim NDRP povzema preglednica 9.

Preglednica 9: Celokupna učinkovitost pri bolnikih z ROS1-pozitivnim NDRP po oceni BICR

Opazovani dogodek učinkovitosti	Zdravilo Rozlytrek n = 161
Primarni opazovani dogodki (po oceni BICR, RECIST 1.1)	
Delež objektivnega odgovora Število odgovorov ORR % (95-% IZ) Popolni odgovor, n (%) Delni odgovor, n (%)	108/161 67,1 % (59,25; 74,27) 14 (8,7 %) 94 (58,4 %)
Trajanje odgovora* Število (%) bolnikov z dogodki Razpon (meseči) 6-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ) 9-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ) 12-mesečni trajni odgovor % (95-% IZ)	48/108 (44,4 %) 1,8**, 42,3** 83 % (76, 90) 75 % (67, 84) 63 % (53, 73)
Sekundarni opazovani dogodki (po oceni BICR, RECIST 1.1)	
PFS Število (%) bolnikov z dogodki 6-mesečni PFS (95-% IZ) 9-mesečni PFS (95-% IZ) 12-mesečni PFS (95-% IZ)	82/161 (50,9 %) 77 % (70, 84) 66 % (58, 74) 55 % (47, 64)
Celokupno preživetje Število (%) bolnikov z dogodki 6-mesečni OS % (95-% IZ) 9-mesečni OS % (95-% IZ) 12-mesečni OS % (95-% IZ)	38/161 (23,6 %) 91 % (87, 96) 86 % (81, 92) 81 % (74, 87)
NO = ni mogoče oceniti. Intervali zaupanja (IZ) so izračunani po Clopper-Pearsonovi metodi. *Deleži brez dogodkov temeljijo na Kaplan-Meierjevih ocenah **krnjeno	

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

Intrakranialni odgovor

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

Pogojna odobritev

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

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rozlytrek za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje lokalno napredovalih ali razsejanih solidnih tumorjev, s fuzijo gena NTRK (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Absorpcija

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

Klinično pomembnega učinka hrane na biološko uporabnost entrektiniba niso opazili.

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

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

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

Linearnost/nelinearnost

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

Farmakokinetika v posebnih populacijah

Pediatrična populacija

S populacijskimi farmakokinetičnimi analizami zbrani podatki kažejo, da pri pediatričnih bolnikih, starih 12 let ali več, 400-mg odmerek zdravila Rozlytrek enkrat na dan pri telesni površini v razponu 1,11 m² do 1,5 m² in odmerek 600 mg zdravila Rozlytrek enkrat na dan pri telesni površini, večji ali enaki 1,51 m², doseže podobno sistemsko izpostavljenost, kot je dosežena pri odraslih, zdravljenih s 600 mg zdravila Rozlytrek enkrat na dan.

Starejši

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

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

Vplivi starosti, telesne mase, rase in spola

Na osnovi starosti (4 leta do 86 let), spola, rase (Azijci, črna rasa, bela rasa) in telesne mase (32 kg do 130 kg) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki entrektiniba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Študij za ugotavljanje kancerogenosti entrektiniba niso izvedli.

Genotoksičnost

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

Okvara plodnosti

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

Reprodukcijska toksičnost

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

Študije toksičnosti ponavljajočih odmerkov

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

Toksikološka študija na mladih podganah

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

vinska kislina
laktoza
hipromeloza
krospovidon
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

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

Črnilo

šelak
propilenglikol
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rozlytrek 100 mg trde kapsule

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

Rozlytrek 200 mg trde kapsule

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. julij 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 30. maj 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

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

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

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

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

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

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Rozlytrek 100 mg trde kapsule
entrektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg entrektiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1460/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

rozlytrek 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

Rozlytrek 100 mg trde kapsule
entrektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg entrektiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

30 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Rozlytrek 200 mg trde kapsule
entrektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg entrektiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1460/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

rozlytrek 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

Rozlytrek 200 mg trde kapsule
entrektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg entrektiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

90 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rozlytrek 100 mg trde kapsule

Rozlytrek 200 mg trde kapsule

entrektinib

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

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Rozlytrek in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rozlytrek

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

Za kaj uporabljamo zdravilo Rozlytrek

Zdravilo Rozlytrek uporabljamo za zdravljenje:

- odraslih in otrok, starih 12 let ali več, s solidnim tumorjem (rakom) v različnih delih telesa, ki ga povzroči sprememba v genu nevrotropne receptorske tirozin-kinaze (NTRK),
- odraslih z vrsto pljučnega raka, imenovanega nedrobnocelični rak pljuč (NDRP), ki ga povzroči sprememba v genu ROS1.

Solidni tumor s fuzijo gena NTRK

To zdravilo uporabljamo:

- če je test pokazal, da imajo vaše rakave celice spremenjene gene, imenovane "NTRK" in so se razširile v prizadetem organu ali v druge organe v vašem telesu ali če bi operacija za odstranitev raka verjetno povzročila hude zaplete (glejte spodnji odstavek "Kako deluje zdravilo Rozlytrek") in,
- če niste prejeli zdravljenja z zdravili, imenovanimi zaviralci NTRK ter,
- če drugi načini zdravljenja pri vas niso bili učinkoviti ali za vas niso primerni.

ROS1-pozitiven nedrobnocelični rak pljuč (NDRP)

To zdravilo uporabljamo za zdravljenje raka pljuč:

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

Kako deluje zdravilo Rozlytrek

Zdravilo Rozlytrek prepreči delovanje nenormalnih encimov, ki ga povzroča sprememba genov NTRK ali ROS1, ki uravnava nastajanje teh encimov. Okvarjeni encimi spodbujajo rast rakavih celic.

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rozlytrek

Ne jemljite zdravila Rozlytrek:

- če ste alergični na entrektinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Rozlytrek posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- ste nedavno doživeli izgubo spomina, zmedenost, halucinacije ali spremembo duševnega stanja,
- imate v anamnezi zlome kosti ali stanja, ki lahko povečajo tveganja za zlome kosti, kot sta osteoporozna ali osteopenija,
- jemljete zdravilo za znižanje koncentracije sečne kisline v vaši krvi,
- imate srčno popuščanje (nezmožnost srca, da bi ustrezno črpalo kri za oskrbo telesa s kisikom) – znaki lahko vključujejo kašelj, kratko sapo in otekanje nog ali rok,
- imate ali ste imeli bolezen srca ali motnjo srčnega prevajanja, imenovano podaljšan interval QTc – ta motnja se pokaže na elektrokardiogramu (EKG), ali nizke vrednosti elektrolitov (kalij, magnezij, kalcij ali fosfor) v vaši krvi,
- imate katero od prirojenih motenj, imenovanih intoleranca za galaktozo, prirojeno odsotnost laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

Druga zdravila in zdravilo Rozlytrek

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

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

- zdravila proti glivičnim okužbam (antimikotiki) – kot so ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol,
- zdravila za zdravljenje sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti (aidsa)/okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) – na primer ritonavir ali sakvinavir,
- zeliščno zdravilo za depresijo – šentjanževko,
- zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov/konvulzij (antiepileptiki) – na primer fenitoin, karbamazepin ali fenobarbital,
- zdravila za tuberkulozo – na primer rifampicin, rifabutin,

- zdravila za zdravljenje solidnih rakov in krvnega raka – topotekan, lapatinib, mitoksantron, apalutamid, metotreksat,
- zdravilo za vnetje sklepov ali avtoimunsko bolezen sklepov (revmatoidni artritis) – metotreksat,
- zdravilo za migrenske glavobole – ergotamin,
- zdravilo za lajšanje hude bolečine – fentanil,
- zdravilo za duševne bolezni (psihoze) ali nehotene motorične in vokalne tike, znane tudi kot Tourettov sindrom – pimozid,
- zdravilo za nepravilen srčni utrip – kvinidin,
- zdravila za preprečevanje tvorbe krvnih strdkov – varfarin, dabigatraneteksilat,
- zdravila za gastrični refluks (zgaga) – cisaprid, omeprazol,
- zdravila za znižanje koncentracije holesterola v krvi – atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin,
- zdravila za zaviranje imunskega sistema vašega telesa ali preprečevanje zavrnitve presajenega organa – sirolimus, takrolimus, ciklosporin,
- zdravila za zdravljenje depresije – paroksetin, fluvoksamin,
- zdravila za znižanje sladkorja v krvi – repaglinid, tolbutamid,
- zdravila za visok krvni tlak – bosentan, felodipin, nifedipin, verapamil.

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

Zdravilo Rozlytrek skupaj s hrano in pijačo

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

Nosečnost, dojenje in plodnost

Ženske in kontracepcija

Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi, ker lahko zdravilo otroku škoduje. Če bi lahko zanosili, morate med zdravljenjem in vsaj še 5 tednov po koncu zdravljenja uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito.

Ni znano, ali lahko zdravilo Rozlytrek zmanjša vpliv zdravil za preprečevanje nosečnosti (hormonske tablete ali kontracepcijski implantat). Uporabljati morate še dodatno zanesljivo metodo kontracepcije, kot je pregradna metoda (npr. kondom), da ne zanosite med jemanjem zdravila Rozlytrek in 5 tednov po tem, ko končate zdravljenje.

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

Moški in kontracepcija

Medtem ko jemljete to zdravilo, vaša partnerka ne sme zanositi, ker lahko zdravilo otroku škoduje. Če bi vaša partnerka lahko zanosila, morata med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito. Z zdravnikom se posvetujte o pravih načinih kontracepcije za vas in vašo partnerko.

Nosečnost

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

Dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

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

Če se to zgodi, ne smete upravljati vozil, voziti kolesa ali upravljati težkih strojev, dokler simptomi ne minejo. Z zdravnikom ali farmacevtom se posvetujte, ali lahko upravljate vozila ali stroje.

Zdravilo Rozlytrek vsebuje:

- **laktozo** (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- **barvilo oranžno FCF (E110) v 200-mg trdih kapsulah**. To je barvilo, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Rozlytrek

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

Koliko zdravila morate vzeti

Odrasli

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

Otroci

- Zdravilo Rozlytrek se lahko uporablja pri otrocih, starih 12 let ali več.
- Zdravnik bo izbral pravi odmerek – ta bo odvisen od otrokove telesne višine in telesne mase.

Kako jemati zdravilo

Zdravilo Rozlytrek je treba zaužiti; zaužijete ga lahko s hrano ali brez nje. Vsako kapsulo pogoltnite celo. Ne odpirajte kapsul in jih ne raztapljajte, ker je njihova vsebina zelo grenkega okusa.

Če po zaužitju zdravila Rozlytrek bruhate

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rozlytrek, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rozlytrek

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

Če ste prenehali jemati zdravilo Rozlytrek

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

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

- če kašljate, imate kratko sapo in otekanje nog ali rok (zastajanje tekočine). To so lahko znaki težav s srcem,
- če se počutite zmedeni, imate spremembe razpoloženja, težave s spominom ali halucinacije (videnje stvari, ki jih ni),
- če se počutite omotično ali čutite vrtoglavico ali če je vaš srčni utrip nepravilen ali hiter, ker je to lahko znak motenj srčnega ritma,
- če opazite kakršne koli bolečine v sklepih, bolečine v kosteh, deformacije ali spremembe v vaši sposobnosti premikanja, ker so to lahko znaki zlomov,
- če imate težave z ledvicami ali artritis, ker so to lahko posledica visokih koncentracij sečne kisline v vaši krvi.

Drugi neželeni učinki

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

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

- občutek utrujenosti,
- zaprtje,
- spremembe okusa,
- občutek nestabilnosti ali vrtoglavica,
- oteklost,
- driska,
- občutek slabosti,

- nenormalen občutek dotika, ki se zdi kot srbenje, mravljinčenje ali žgoč občutek,
- nezadostno število rdečih krvnih celic (anemija),
- kratka sapa,
- povečanje telesne mase,
- zvišana krvna koncentracija kreatinina (snov, ki jo normalno ledvice izločajo v urin),
- bruhanje,
- kašelj,
- zvišana telesna temperatura,
- mišična bolečina,
- bolečina, vključno z bolečino v hrbtu, vratu, mišičnoskeletno bolečino, bolečina v okončinah,
- bolečina v želodcu ali sklepih,
- kakršne koli bolečine v kosteh, deformacije ali spremembe vaše sposobnosti gibanja (zlomi kosti),
- glavobol,
- nizek krvni tlak,
- zvišana raven nekaterih jetrnih encimov (AST/ALT),
- nenormalni, neprijetni občutki v vaših rokah ali nogah,
- izguba mišične koordinacije, nestabilnost pri hoji,
- motnje v normalnem vzorcu spanja,
- okužba pljuč,
- okužba sečil,
- šibkost mišic,
- zmanjšan apetit,
- zamegljen vid,
- izpuščaji,
- zmanjšanje števila določene vrste belih celic, imenovanih nevtrofilci,
- nesposobnost do konca izprazniti svoj mehur,
- težave s požiranjem.

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

- motnje razpoloženja,
- dehidracija,
- tekočina v pljučih,
- omedlevica,
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo.

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

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Rozlytrek

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v originalni ovojnini, plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rozlytrek

Učinkovina je entrektinib.

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

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

Druge sestavine so:

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

Izgled zdravila Rozlytrek in vsebina pakiranja

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

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

Kapsule so na voljo v platenkah, ki vsebujejo ali

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

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

Drugi viri informacij

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