

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

- ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoliv podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky
Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg entrektinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 65 mg laktózy.

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg entrektinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 130 mg laktózy a 0,6 mg azobarviva oranžové žluti (E 110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka velikosti 2 (délka 18 mm), žluté neprůhledné tělo a víčko, s modrým nápisem ENT 100 vytištěným na těle tobolky.

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka velikosti 0 (délka 21,7 mm), oranžové neprůhledné tělo a víčko, s modrým nápisem ENT 200 vytištěným na těle tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu neurotrofního tyrosinkinázového receptoru (*NTRK*),

- kteří mají onemocnění, které je lokálně pokročilé, metastazující nebo kde chirurgická resekce může vyústit v závažnou morbiditu, a
- kteří neobdrželi předchozí léčbu inhibitory *NTRK*
- kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby (viz body 4.4 a 5.1).

Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez předchozí léčby inhibitory *ROS1*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Rozlytrek má být zahájena lékařem se zkušenostmi v používání protinádorových léčivých přípravků.

Výběr pacientů

*Solidní nádory s fúzí genu *NTRK**

K výběru pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* se požaduje validované vyšetření. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek musí být prokázána pozitivita na fúzi genu *NTRK* (viz bod 5.1).

ROS1-pozitivní nemalobuněčný karcinom plic

K výběru pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC se požaduje validované vyšetření. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek musí být prokázána pozitivita na *ROS1* (viz bod 5.1).

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka pro dospělé je 600 mg entrektinibu jednou denně.

Pediatrická populace

Doporučená dávka entrektinibu pro pediatrické pacienty od 12 let je 300 mg/m² plochy povrchu těla (BSA) jednou denně (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Doporučené dávkování pro pediatrické pacienty

Plocha povrchu těla (BSA)	Dávka jednou denně
1,11 m ² až 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

Délka léčby

Doporučuje se pokračovat v léčbě přípravkem Rozlytrek do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Opožděné nebo vynechané dávky

Vynechanou dávku přípravku Rozlytrek lze užít později, pokud do podání další dávky zbývá nejméně 12 hodin. Pokud se bezprostředně po užití přípravku Rozlytrek objeví zvracení, mohou pacienti dávku zopakovat.

Úpravy dávkování

V případě stanovených nežádoucích účinků (viz tabulka 4) nebo podle úsudku předepisujícího lékaře po zvážení bezpečnosti nebo snášenlivosti u konkrétního pacienta může léčba nežádoucích účinků vyžadovat dočasné vysazení, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Rozlytrek.

Dospělí

Dávku přípravku Rozlytrek pro dospělé pacienty lze snížit až dvakrát podle snášenlivosti (viz tabulka 2). V případě pacientů, kteří nesnesou dávku 200 mg jednou denně, má být přípravek Rozlytrek trvale vysazen.

Tabulka 2: Snížení dávky pro dospělé pacienty

Snížení dávky	Velikost dávky
Doporučená dávka	600 mg jednou denně
První snížení dávky	400 mg jednou denně
Druhé snížení dávky	200 mg jednou denně

Pediatrická populace

Dávku přípravku Rozlytrek pro pediatrické pacienty od 12 let lze snížit až dvakrát podle snášenlivosti (viz tabulka 3).

Někteří pediatrickí pacienti potřebují k dosažení doporučeného celkového týdenního snížení dávky přerušované podávání. V případě pacientů, kteří nesnesou nejnižší sníženou dávku, má být přípravek Rozlytrek trvale vysazen.

Tabulka 3: Snížení dávky pro pediatrické pacienty

Opatření	BSA = 1,11 m ² až 1,50 m ² (jednou denně)	BSA ≥ 1,51 m ² (jednou denně)
Doporučená dávka	400 mg	600 mg
První snížení dávky	300 mg	400 mg
Druhé snížení dávky	200 mg, 5 dnů každý týden*	200 mg
* 5 dnů každý týden: pondělí, středa, pátek, sobota a neděle		

Doporučení pro úpravu dávky přípravku Rozlytrek pro dospělé a pediatrické pacienty v případě stanovených nežádoucích účinků jsou uvedena v tabulce 4 (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 4: Doporučená úprava dávky přípravku Rozlytrek pro dospělé a pediatrické pacienty v případě nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
Městnavé srdeční selhání	Symptomatické při středně namáhavé činnosti včetně případů s indikovaným zákrokem (stupeň 2 nebo 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Přípravek Rozlytrek vysad'te do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň • Pokračujte se sníženou dávkou
	Těžké s příznaky v klidu, při minimální námaze nebo v případech s indikovaným zákrokem (stupeň 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Přípravek Rozlytrek vysad'te do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň • Pokračujte se sníženou dávkou nebo přípravek Rozlytrek vysad'te dle klinické potřeby
Kognitivní poruchy	Netolerovatelné, ale středně těžké změny narušující každodenní činnosti (netolerovatelný stupeň 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Přípravek Rozlytrek vysad'te do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň anebo na výchozí stav • Pokračujte se stejnou dávkou nebo se sníženou dávkou dle klinické potřeby
	Těžké změny omezující každodenní činnosti (stupeň 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Přípravek Rozlytrek vysad'te do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň anebo na výchozí stav • Pokračujte se sníženou dávkou
	Akutní zákrok indikovaný kvůli nežádoucí příhodě (stupeň 4)	<ul style="list-style-type: none"> • V případě déletrvajících, těžkých nebo netolerovatelných příhod přípravek Rozlytrek vysad'te dle klinické potřeby
Hyperurikemie	Symptomatická nebo stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Zahajte podávání léků ke snížení hladiny solí kyseliny močové • Přípravek Rozlytrek vysad'te do zlepšení známek nebo příznaků • Pokračujte s přípravkem Rozlytrek ve stejné nebo snížené dávce
Prodloužení intervalu QT	QTc 481 – 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Přípravek Rozlytrek vysad'te do zlepšení na výchozí stav • Pokračujte v léčbě se stejnou dávkou
	QTc delší než 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Přípravek Rozlytrek vysad'te do zlepšení QTc na výchozí stav • Pokračujte se stejnou dávkou, pokud byly určeny a odstraněny faktory vyvolávající prodloužení intervalu QT • Pokračujte se sníženou dávkou, pokud <u>nebyly</u> určeny jiné faktory vyvolávající prodloužení intervalu QT
	Torsades de pointes; polymorfní ventrikulární tachykardie; známky/příznaky těžké arytmie	<ul style="list-style-type: none"> • Přípravek Rozlytrek trvale vysad'te

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
Zvýšení aminotransferáz	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> ● Přípravek Rozlytrek vysadíte do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň anebo na výchozí stav ● Pokračujte se stejnou dávkou, pokud dojde k ústupu během 4 týdnů ● Trvale vysadíte, pokud nežádoucí účinek neustoupí během 4 týdnů ● Pokračujte se sníženou dávkou při opakujících se příhodách stupně 3, které ustoupí během 4 týdnů
	Stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> ● Přípravek Rozlytrek vysadíte do zlepšení na stupeň 1 nebo nižší stupeň anebo na výchozí stav ● Pokračujte se sníženou dávkou, pokud dojde k ústupu během 4 týdnů ● Trvale vysadíte, pokud nežádoucí účinek neustoupí během 4 týdnů ● Trvale vysadíte při opakujících se příhodách stupně 4
	ALT nebo AST vyšší než třikrát ULN se současně celkovým bilirubinem vyšším než 2krát ULN (při nepřítomnosti cholestázy nebo hemolýzy)	<ul style="list-style-type: none"> ● Přípravek Rozlytrek trvale vysadíte
Anémie nebo neutropenie	Stupeň 3 nebo 4	<ul style="list-style-type: none"> ● Přípravek Rozlytrek vysadíte do zlepšení na stupeň 2 nebo nižší stupeň nebo na výchozí hodnotu ● Pokračujte se stejnou dávkou nebo se sníženou dávkou dle klinické potřeby
Další klinicky významné nežádoucí účinky	Stupeň 3 nebo 4	<ul style="list-style-type: none"> ● Přípravek Rozlytrek vysadíte do ústupu nebo zlepšení nežádoucího účinku na stupeň 1 anebo na výchozí stav ● Pokračujte se stejnou nebo sníženou dávkou, pokud dojde k ústupu během 4 týdnů ● Zvažte trvalé vysazení, pokud nežádoucí účinek neustoupí během 4 týdnů ● Trvale vysadíte při opakujících se příhodách stupně 4
<p>* Závažnost definovaná pomocí kritérií National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) verze 4.0</p>		

Léčba silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A

Je třeba se vyhnout souběžné léčbě silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A u dospělých i pediatrických pacientů od 12 let (viz bod 4.4).

Je-li u dospělých pacientů souběžné podávání nevyhnutelné, použití silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A s přípravkem Rozlytrek má být omezeno na 14 dnů a dávka přípravku Rozlytrek má být snížena takto:

- 100 mg jednou denně v případě silných inhibitorů CYP3A (viz bod 4.5)
- 200 mg jednou denně v případě středně silných inhibitorů CYP3A.

Po ukončení souběžné léčby silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A se lze vrátit k dávce přípravku Rozlytrek užívané před nasazením silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A. V případě inhibitorů CYP3A4 s dlouhým poločasem může být zapotřebí vymývací období (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) nebo těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater mají být pečlivě sledováni z hlediska funkce jater a nežádoucích účinků (viz tabulka 4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování. Podávání entrektinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebylo studováno (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost entrektinibu u dětí do 12 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Rozlytrek je určen k perorálnímu podání. Tvrdé tobolky mají být polykány celé a nesmí být otvírány ani rozpouštěny, protože obsah tobolky je velmi hořký. Přípravek Rozlytrek lze užívat nezávisle na jídle (viz bod 5.2), nemá se ale užívat spolu s grapefruitem ani grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost mezi typy nádorů

Přínos přípravku Rozlytrek byl stanoven v jednoramenných klinických studiích, které zahrnovaly relativně malý vzorek pacientů, jejichž nádory projevovaly fúze genu *NTRK*. Příznivé vlivy přípravku Rozlytrek byly ukázány na základě celkového výskytu odpovědi a trvání odpovědi v omezeném počtu typů nádorů. Vliv může být kvantitativně odlišný v závislosti na typu nádoru stejně tak jako na průvodních genomových změnách (viz bod 5.1). Z těchto důvodů přípravek Rozlytrek má být použit pouze tehdy, pokud nejsou jiné vhodné možnosti léčby (tj. pro které klinický přínos nebyl stanoven nebo kde takové možnosti léčby byly vyčerpány).

Kognitivní poruchy

V rámci klinických studií přípravku Rozlytrek byly hlášeny kognitivní poruchy včetně zmatenosti, změn psychiky, zhoršení paměti a halucinací (viz bod 4.8). Tyto příhody se vyskytovaly častěji u pacientů nad 65 let než u mladších. U pacientů má být sledován výskyt projevů kognitivních změn.

Léčba přípravkem Rozlytrek má být upravena podle závažnosti kognitivních poruch tak, jak je uvedeno v tabulce 4 v bodě 4.2.

Pacienti mají být informováni o možnosti kognitivních změn při léčbě přípravkem Rozlytrek. Pacienti mají být poučeni, že při výskytu kognitivních poruch nesmí do odeznění příznaků řídit ani obsluhovat stroje (viz bod 4.7).

Fraktury

V klinických studiích byly u 25,0 % (19/76) pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek hlášeny fraktury (viz bod 4.8). Fraktury dolní končetiny se nejčastěji vyskytly u pediatrických pacientů do 12 let (především femuru, tibie, nohy a fibuly). U dospělých i pediatrických pacientů se některé fraktury vyskytly při pádu nebo jiném zranění postižené oblasti. U 13 pediatrických pacientů se vyskytlo několik fraktur a u 3 pediatrických pacientů byla léčba přípravkem Rozlytrek kvůli fraktuře přerušena. Většina fraktur u pediatrických pacientů se vyléčila. Pět pediatrických pacientů ukončilo léčbu kvůli frakturám.

Pacienty se známkami nebo příznaky fraktur (např. bolest, porucha chůze, porucha hybnosti, deformace) je třeba neprodleně vyšetřit.

Hyperurikemie

Hyperurikemie byla pozorována u pacientů léčených entrektinibem. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek a pravidelně během léčby mají být vyšetřeny hladiny kyseliny močové v séru. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky hyperurikemie. Podávání léčivých přípravků snižujících uráty má být zahájeno dle klinické potřeby a přípravek Rozlytrek má být vysazen v případě známek a příznaků hyperurikemie. Dávka přípravku Rozlytrek má být upravena podle závažnosti tak, jak je uvedeno v tabulce 4 v bodě 4.2.

Městnavé srdeční selhání

V rámci klinických studií s přípravkem Rozlytrek byly hlášeny případy městnavého srdečního selhání u méně než 5 % pacientů (viz bod 4.8). Tyto případy byly zjištěny u pacientů s anamnézou i bez anamnézy srdečního onemocnění a byly vyřešeny u 70 % těchto pacientů zavedením vhodné klinické léčby a/nebo snížením/vysazením dávky přípravku Rozlytrek.

U pacientů s příznaky nebo známými rizikovými faktory městnavého srdečního selhání je před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek třeba zhodnotit ejekční frakci levé komory. Pacienti užívající přípravek Rozlytrek mají být pečlivě sledováni a v případě výskytu klinických projevů a příznaků městnavého srdečního selhání včetně dušnosti nebo otoku mají být vyšetřeni a léčeni, pokud je to klinicky vhodné.

Léčba přípravkem Rozlytrek má být upravena podle závažnosti městnavého srdečního selhání tak, jak je uvedeno v tabulce 4 v bodě 4.2.

Prodloužení intervalu QTc

U pacientů léčených přípravkem Rozlytrek v klinických studiích byly pozorovány případy prodloužení intervalu QTc (viz bod 4.8).

Pacienti s výchozím intervalem QTc delším než 450 ms, pacienti s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QTc a pacienti užívající léčivé přípravky prokazatelně prodlužující interval QTc nemají přípravek Rozlytrek užívat.

Pacienti s elektrolytovou nerovnováhou nebo s významným srdečním onemocněním, včetně nedávného infarktu myokardu, městnavého srdečního selhání, nestabilní anginy pectoris a bradyarytmie, nemají přípravek Rozlytrek užívat. V případě, že u pacienta s kterýmkoli z těchto onemocnění převáží podle ošetřujícího lékaře potenciální prospěch přípravku Rozlytrek potenciální riziko, má být provedeno další sledování a má být zvážena konzultace u odborného lékaře.

Doporučuje se provést výchozí posouzení EKG a elektrolytů a posouzení EKG a elektrolytů po 1 měsíci léčby přípravkem Rozlytrek. Zároveň se doporučuje pravidelné monitorování EKG a elektrolytů podle klinické indikace během léčby přípravkem Rozlytrek.

Léčba přípravkem Rozlytrek má být upravena podle závažnosti prodloužení QTc tak, jak je uvedeno v tabulce 4 v bodě 4.2.

Ženy ve fertilním věku

Přípravek Rozlytrek může při užívání během těhotenství poškodit plod. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a až 5 týdnů po poslední dávce přípravku Rozlytrek používat vysoce účinné metody antikoncepce.

Muži s partnerkou ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Rozlytrek a nejméně 3 měsíce po poslední dávce používat vysoce účinné metody antikoncepce (viz body 4.6 a 5.3).

Lékové interakce

Souběžné podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A zvyšuje koncentrace entrektinibu v plazmě (viz bod 4.5), a tím může zvyšovat četnost nebo závažnost nežádoucích účinků. U dospělých i pediatrických pacientů od 12 let je třeba se vyvarovat souběžného podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A. Je-li souběžné podávání u dospělých pacientů nevyhnutelné, je nutné snížit dávku přípravku Rozlytrek (viz bod 4.2).

Během léčby přípravkem Rozlytrek je třeba se vyvarovat konzumace grapefruitu i grapefruitových produktů.

Souběžné podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným induktorem CYP3A nebo P-gp snižuje koncentrace entrektinibu v plazmě (viz bod 4.5), a tím může snižovat účinnost přípravku Rozlytrek; je proto třeba se mu vyhnout.

Intolerance laktózy

Přípravek Rozlytrek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Oranžová žlut' (E 110)

Přípravek Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky obsahuje oranžovou žlut' (E 110), která může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky entrektinibu na jiné léčivé přípravky

Účinek entrektinibu na substráty CYP

Entrektinib je slabým inhibítozem CYP3A4. Souběžné podávání entrektinibu v dávce 600 mg jednou denně s perorálním midazolamem (citlivý substrát CYP3A) zvýšilo u pacientů AUC midazolamu o 50 %, ale snížilo C_{max} midazolamu o 21 %. Při podávání entrektinibu společně s citlivými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozmezím (např. cisaprid, cyklosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, chinidin, takrolimus, alfentanil a sirolimus) se doporučuje opatrnost kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků.

Účinek entrektinibu na substráty P-gp

In vitro údaje naznačují, že entrektinib je potenciálním inhibítozem P-glykoproteinu (P-gp).

Při souběžném podání jednorázové 600mg dávky entrektinibu s digoxinem (citlivý substrát P-gp) se C_{max} digoxinu zvýšila o 28 % a AUC o 18 %. Renální clearance digoxinu byla podobná při monoterapii digoxinem i při souběžném podání digoxinu s entrektinibem; to naznačuje minimální účinek entrektinibu na renální clearance digoxinu.

Účinek entrektinibu na absorpci digoxinu se nepovažuje za klinicky významný, ale není známo, zda vliv entrektinibu může být větší na citlivější perorální substráty P-gp, jako je dabigatran-etexilát.

Účinek entrektinibu na substráty BCRP

Ve studiích *in vitro* byla pozorována inhibice BCRP.

Klinický význam této inhibice není znám, při souběžném podávání citlivých perorálních substrátů BCRP (např. methotrexát, mitoxantron, topotekan, lapatinib) s entrektinibem se ale doporučuje opatrnost kvůli riziku zvýšené absorpce.

Účinek entrektinibu na substráty jiných transportérů

In vitro údaje naznačují, že entrektinib je slabým potenciálním inhibítozem polypeptidu přenášejícího organické anionty (OATP)1B1. Klinický význam této inhibice není znám, při souběžném podávání citlivých perorálních substrátů OATP1B1 (např. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, repaglinid, bosentan) s entrektinibem se ale doporučuje opatrnost kvůli riziku zvýšené absorpce.

Účinek entrektinibu na substráty enzymů regulovaných PXR

Podle studií *in vitro* může entrektinib indukovat enzymy regulované receptorem pregnanu X (PXR) (např. skupina CYP2C a UGT). Souběžné podávání entrektinibu se substráty CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP2C19 (např. repaglinid, warfarin, tolbutamid nebo omeprazol) může snížit jejich expozici.

Perorální antikoncepce

V současnosti není známo, zda může entrektinib snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce. Ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci mají proto zároveň používat bariérovou metodu (viz bod 4.6).

Účinky jiných léčivých přípravků na entrektinib

Podle *in vitro* údajů je CYP3A4 hlavním enzymem zprostředkujícím metabolismus entrektinibu a tvorbu jeho hlavního aktivního metabolitu M5.

Účinek induktorů CYP3A nebo P-gp na entrektinib

Souběžné podání vícečetných dávek perorálního rifampicinu, silného induktoru CYP3A, s jednorázovou dávkou perorálního entrektinibu snížilo AUC_{inf} entrektinibu o 77 % a C_{max} o 56 %.

Souběžné podávání entrektinibu a induktorů CYP3A/P-gp (mimo jiné karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, třezalka tečkovaná - *Hypericum perforatum*, apalutamid, ritonavir) má být vyloučeno.

Účinek inhibitorů CYP3A nebo P-gp na entrektinib

Souběžné podání itraconazolu, silného inhibitoru CYP3A4, s jednorázovou dávkou perorálního entrektinibu zvýšilo AUC_{inf} o 600 % a C_{max} o 173 %.

Je třeba se vyvarovat souběžného podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A (mimo jiné ritonavir, sachinavir, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, grapefruitů nebo hořké pomeranče). Je-li souběžné užívání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 nevyhnutelné, je nutné upravit dávku entrektinibu (viz bod 4.2).

Významný účinek inhibitorů P-gp na farmakokinetiku entrektinibu se sice nepředpokládá, při souběžném podávání silných nebo středně silných inhibitorů P-gp (např. verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoxamin, paroxetin) s entrektinibem se přesto doporučuje opatrnost vzhledem k riziku vyšší expozice entrektinibu (viz bod 5.2).

Účinek léčivých přípravků ke zvýšení žaludečního pH na entrektinib

Souběžné podání inhibitoru protonové pumpy (PPI) lansoprazolu s jednorázovou dávkou entrektinibu 600 mg snížilo AUC entrektinibu o 25 % a C_{max} o 23 %.

Při souběžném podání entrektinibu s PPI nebo jinými přípravky ke zvýšení žaludečního pH (např. antagonisté H₂-receptoru nebo antacida) není požadována žádná úprava dávky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek absolvovat těhotenský test pod lékařským dohledem.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 5 týdnů po poslední dávce přípravku Rozlytrek používat vysoce účinné metody antikoncepce.

V současnosti není známo, zda může entrektinib snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci mají proto zároveň používat bariérovou metodu.

Muži s partnerkou ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Rozlytrek používat vysoce účinné metody antikoncepce (viz bod 5.3).

Těhotenství

Údaje o podávání entrektinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Podle studií na zvířatech a mechanismu účinku může entrektinib při užívání během těhotenství způsobit poškození plodu (viz body 4.4 a 5.3).

Podávání přípravku Rozlytrek se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Pacientky užívající přípravek Rozlytrek mají být poučeny o možném riziku pro plod. Pacientky mají být poučeny, že v případě otěhotnění se mají obrátit na lékaře.

Kojení

Není známo, zda se entrektinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Rozlytrek přerušeno.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech hodnotící účinky entrektinibu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rozlytrek má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni, aby během léčby přípravkem Rozlytrek, pokud se u nich vyskytnou nežádoucí účinky na kognici, synkopa, rozmazané vidění nebo závrať, neřídili ani neobsluhovali stroje (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly únava, zácpa, porucha chuti, otok, závrať, průjem, nauzea, porucha čítí, dušnost, anémie, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení kreatininu v krvi, bolest, kognitivní poruchy, zvracení, kašel a horečka. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) byly plicní infekce (5,2 %), dušnost (4,6 %), kognitivní porucha (3,8 %), pleurální výpotek (3,0 %) a fraktury (3,8 %). K trvalému ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku došlo u 4,6 % pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulky 5 a 6 uvádí přehled nežádoucích účinků, které se vyskytly u dospělých a pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek ve třech klinických studiích u dospělých (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) a jedné klinické studii u pediatrických pacientů (STARTRK-NG). Medián trvání expozice byl 5,5 měsíce.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Jsou použity následující kategorie četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající četnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky u dospělých a pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek v klinických studiích (n = 504)

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně (%)	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Stupeň ≥ 3 (%)
Infekce a infestace	Plicní infekce ¹	13,1	Velmi časté	6,0*
	Infekce močových cest	12,7	Velmi časté	2,6
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	28,2	Velmi časté	9,7
	Neutropenie ²	11,3	Velmi časté	4,4
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení tělesné hmotnosti	26,4	Velmi časté	7,3
	Snížená chuť k jídlu	11,9	Velmi časté	0,2
	Hyperurikemie	9,1	Časté	1,8
	Dehydratace	7,9	Časté	1,0
	Syndrom nádorového rozpadu	0,2	Méně časté	0,2*
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie	42,3	Velmi časté	0,4
	Závrať ³	39,7	Velmi časté	1,2

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně (%)	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Stupeň ≥ 3 (%)
	Dysestezie ⁴	29,0	Velmi časté	0,2
	Kognitivní poruchy ⁵	24,2	Velmi časté	4,4
	Bolest hlavy	17,5	Velmi časté	1,0
	Periferní sensorická neuropatie ⁶	15,7	Velmi časté	1,0
	Ataxie ⁷	15,7	Velmi časté	0,8
	Poruchy spánku ⁸	13,5	Velmi časté	0,4
	Poruchy nálady ⁹	9,1	Časté	0,6
	Synkopa	4,6	Časté	3,0
Poruchy oka	Rozmazané vidění ¹⁰	11,9	Velmi časté	0,4
Srdeční poruchy	Městnavé srdeční selhání ¹¹	3,0	Časté	2,2
	Prodloužení intervalu QTc na elektrokardiogramu	2,0	Časté	0,6
Cévní poruchy	Hypotenze ¹²	16,5	Velmi časté	2,4
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	27,0	Velmi časté	5,8*
	Kašel	21,4	Velmi časté	0,6
	Pleurální výpotek	6,9	Časté	2,8
Gastrointestinální poruchy	Zácpa	42,9	Velmi časté	0,4
	Průjem	33,5	Velmi časté	2,6
	Nauzea	32,1	Velmi časté	0,8
	Zvracení	23,2	Velmi časté	1,2
	Bolest břicha	11,1	Velmi časté	0,6
	Dysfagie	10,1	Velmi časté	0,4
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení AST	17,5	Velmi časté	3,6
	Zvýšení ALT	16,1	Velmi časté	3,4
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ¹³	11,5	Velmi časté	1,4
	Fotosenzitivní reakce	2,8	Časté	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	19,6	Velmi časté	0,6
	Artralgie	19,0	Velmi časté	0,6
	Svalová slabost	12,3	Velmi časté	1,2
	Fraktury ^{14,15}	10,5	Velmi časté	3,3
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení kreatininu v krvi	25,4	Velmi časté	0,6
	Retence moči ¹⁶	10,9	Velmi časté	0,6

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně (%)	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Stupeň ≥ 3 (%)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ¹⁷	45,0	Velmi časté	5,0
	Otok ¹⁸	37,3	Velmi časté	1,4
	Bolest ¹⁹	24,4	Velmi časté	1,6
	Horečka	20,0	Velmi časté	0,8

* Stupně 3 až 5, zahrnující nežádoucí účinky končící úmrtím (včetně 2 pneumonií, 2 dušností a 1 syndromu nádorového rozpadu)

¹ Plicní infekce (bronchitida, infekce dolních cest dýchacích, plicní infekce, pneumonie, infekce dýchacích cest, infekce horních cest dýchacích)

² Neutropenie (neutropenie, snížení počtu neutrofilů)

³ Závrať (závrať, vertigo, posturální závrať)

⁴ Porucha čítí (parestezie, hyperestezie, hypestezie, dysestezie)

⁵ Kognitivní poruchy (kognitivní porucha, zmatenost, porucha pozornosti, zhoršení paměti, amnézie, změny mentálního stavu, halucinace, delirium, vizuální halucinace a mentální porucha)

⁶ Periferní sensorická neuropatie (neuralgie, periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní sensorická neuropatie)

⁷ Ataxie (ataxie, porucha rovnováhy, porucha chůze)

⁸ Poruchy spánku (hypersomnie, insomnie, porucha spánku, somnolence)

⁹ Poruchy nálady (úzkost, afektivní labilita, afektivní porucha, agitovanost, depresivní nálada, euforická nálada, změny nálady, výkyvy nálady, podrážděnost, deprese, trvalá depresivní porucha, psychomotorická retardace)

¹⁰ Rozmazané vidění (diplopie, rozmazané vidění, postižení zraku)

¹¹ Městnavé srdeční selhání (akutní pravostranné srdeční selhání, srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, chronické pravostranné srdeční selhání, nízká ejekční frakce, otok plic)

¹² Hypotenze (hypotenze, ortostatická hypotenze)

¹³ Vyrážka (vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědivá vyrážka, erytematózní vyrážka, papulózní vyrážka)

¹⁴ Fraktury (zlomenina kotníku, zlomenina krčku femuru, zlomenina femuru, zlomenina fibuly, zlomenina nohy, zlomenina, zlomenina humeru, zlomenina čelisti, zlomenina dolní končetiny, patologická zlomenina, zlomenina žebra, kompresivní zlomenina páteře, zlomenina páteře, únavová zlomenina, zlomenina tibie, zlomenina zápěstí)

¹⁵ Údaje na základě 798 hodnotitelných pacientů s ohledem na bezpečnost z uzávěrky 2. srpna 2022

¹⁶ Retence moči (retence moči, močová inkontinence, opožděný začátek močení, porucha močení, urgentní močení)

¹⁷ Únava (únava, tělesná slabost)

¹⁸ Otok (otok obličeje, retence tekutin, generalizovaný otok, místní otok, otok, periferní edém, periferní otok)

¹⁹ Bolest (bolest zad, bolest krku, muskuloskeletální bolest na hrudi, muskuloskeletální bolest, bolest končetiny)

Tabulka 6: Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek v klinických studiích

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Dospívající ¹ (n = 7)	Všichni pediatričtí pacienti (n = 32)
Infekce a infestace	Velmi časté		Infekce močových cest (18,8 %), plicní infekce (12,5 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anémie (57,1 %), neutropenie (42,9 %)	Anémie (59,4 %), neutropenie (43,8 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení tělesné hmotnosti (57,1 %), snížená chuť k jídlu (14,3 %)	Zvýšení tělesné hmotnosti (50 %), snížená chuť k jídlu (31,3 %), dehydratace (25 %)
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Dysgeuzie (42,9 %), dysestezie (28,6 %), poruchy nálady (28,6 %), kognitivní poruchy (14,3 %), bolest hlavy (14,3 %), synkopa (14,3 %), periferní sensorická neuropatie (14,3 %), poruchy spánku (14,3 %)	Bolest hlavy (31,3 %), dysgeuzie (21,9 %), poruchy nálady (28,1 %), ataxie (15,6 %), poruchy spánku (13,3 %), závrať (12,5 %), periferní sensorická neuropatie (12,5 %)
Poruchy oka	Velmi časté	Rozmazané vidění (14,3 %)	
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze (14,3 %)	Hypotenze (18,8 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dušnost (28,6 %), kašel (28,6 %)	Dušnost (18,8 %), kašel (50 %), pleurální výpotek (12,5 %)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea (71,4 %), bolest břicha (28,6 %), zácpa (28,6 %)	Nauzea (46,9 %), bolest břicha (28,1 %), zácpa (43,8 %), zvracení (34,4 %), průjem (37,5 %)
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšení AST (57,1 %), zvýšení ALT (42,9 %)	Zvýšení AST (50 %), zvýšení ALT (50 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté		Vyrážka (25 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Fraktury ² (15,4 %), Artralgie (14,3 %), myalgie (14,3 %)	Fraktury ² (25,0 %)
	Velmi časté	Svalová slabost (28,6 %)	Svalová slabost (18,8 %)
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Zvýšení kreatininu v krvi (57,1 %)	Zvýšení kreatininu v krvi (43,8 %), retence moči (21,9 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava (42,9 %), bolest (57,1 %), horečka (57,1 %)	Únava (43,8 %), bolest (46,9 %), horečka (56,3 %), otok (18,8 %)

% odkaz na všechny stupně

¹ Dospívající (od 12 do < 18 let): k hlášeným nežádoucím účinkům stupně ≥ 3 patřila neutropenie a bolest hlavy

² Údaje na základě 76 hodnotitelných pediatrických pacientů s ohledem na bezpečnost, včetně 13 dospívajících pacientů, z uzávěrky 2. srpna 2022

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kognitivní poruchy

V rámci klinických studií byla hlášena řada kognitivních symptomů (bod 4.4). Hlášené příhody zahrnovaly kognitivní poruchy (6,3 %), zmatenost (7,3 %), poruchu pozornosti (3,8 %), zhoršení paměti (4,2 %), amnézii (2,8 %), změny mentálního stavu (1,2 %), halucinace (1,0 %), delirium (0,8 %), vizuální halucinace (0,4 %) a mentální poruchu (0,2 %). U 4,4 % pacientů byly hlášeny kognitivní poruchy stupně 3. Četnost výskytu těchto nežádoucích účinků byla vyšší u dospělých pacientů s výchozím onemocněním CNS (29,7 %) ve srovnání s pacienty bez onemocnění CNS (23,1 %). Medián doby do nástupu kognitivních poruch byl 0,92 měsíce.

Fraktury

Fraktury se vyskytly u 9,0 % (65/722) dospělých pacientů a u 25,0 % (19/76) pediatrických pacientů. Obecně nebyl dostatečně vyhodnocen vliv nádoru v místě fraktury, ale u některých dospělých pacientů byly hlášeny radiologické abnormality naznačující možný vliv nádoru. U dospělých i pediatrických pacientů většina zlomenin byly fraktury proximálního femuru nebo dolních končetin (např. diafýzy femuru nebo tibie) a některé fraktury se vyskytly při pádu nebo jiném zranění.

Medián doby do výskytu fraktury byl 8,1 měsíce (rozmezí: 0,26 měsíce až 45,34 měsíce) u dospělých. Podávání přípravku Rozlytrek bylo přerušeno u 26,2 % dospělých, u kterých došlo ke zlomeninám. Kvůli frakturám u 17 dospělých pacientů byla léčba přípravkem Rozlytrek přerušena a u žádného pacienta nedošlo kvůli frakturám k ukončení léčby.

Celkem bylo hlášeno 47 fraktur u 19 pediatrických pacientů. Medián doby do výskytu fraktury u pediatrických pacientů byl 4,3 měsíce (rozmezí: 2,0 měsíce až 28,65 měsíce). Léčba přípravkem Rozlytrek byla přerušena u 15,8 % (3/19) pediatrických pacientů, u kterých došlo k frakturám. Devět fraktur bylo stupně 2 a osm fraktur bylo stupně 3. Šest fraktur stupně 3 bylo závažných. V žádném z případů nebyl hlášen vliv nádoru v místě fraktury.

Ataxie

Ataxie (zahrnující příhody ataxie, poruchy rovnováhy a poruchy chůze) byla hlášena u 15,7 % pacientů. Medián doby do nástupu ataxie byl 0,4 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 28,19 měsíce) a medián trvání byl 0,7 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 11,99 měsíce). Většina (67,1 %) pacientů se z ataxie zotavila. Nežádoucí účinky související s ataxií byly častěji pozorovány u starších pacientů (23,8 %) ve srovnání s pacienty do 65 let (12,8 %).

Synkopa

Synkopa byla hlášena u 4,6 % pacientů. U některých pacientů byla synkopa hlášena spolu s hypotenzí, dehydratací nebo prodloužením QTc intervalu, zatímco u jiných pacientů nebyly hlášeny žádné souběžné související stavy.

Prodloužení intervalu QTc

U 17 z 504 (4,0 %) pacientů, kteří užívali entrektinib v rámci klinických studií a kteří absolvovali nejméně jedno měření EKG po výchozím měření, došlo k prodloužení intervalu QTcF > 60 ms od zahájení léčby entrektinibem a u 12 (2,8 %) pacientů byl interval QTcF ≥ 500 ms (bod 4.4).

Periferní sensorická neuropatie

Periferní sensorická neuropatie byla hlášena u 15,7 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 0,49 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 20,93 měsíce) a medián trvání byl 0,8 měsíce (rozmezí: 0,07 měsíce až 6,01 měsíce). Většina (55,7 %) pacientů se z periferní neuropatie zotavila.

Poruchy oka

Poruchy oka hlášené v rámci klinických studií zahrnovaly rozmazané vidění (8,5 %), diplopii (2,6 %) a postižení zraku (1,6 %). Medián doby do nástupu poruch oka byl 1,9 měsíce (rozmezí: 0,03 měsíce až 21,59 měsíce). Medián trvání poruch oka byl 1 měsíc (rozmezí: 0,03 měsíce až 14,49 měsíce). Většina (61,7 %) pacientů se z poruchy oka zotavila.

Pediatrická populace

Celkový bezpečnostní profil přípravku Rozlytrek v pediatrické populaci je podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých.

Bezpečnost přípravku Rozlytrek u pediatrických pacientů byla stanovena na základě extrapolace údajů ze tří otevřených, jednoramenných klinických studií s dospělými pacienty se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2) a údajů od 32 pediatrických pacientů (30 pacientů zařazených do STARTRK-NG a 2 pacienti zařazení do STARTRK-2). Z těchto pacientů byli 2 pacienti do 2 let, 23 pacientů bylo od 2 do 11 let, 7 pacientů bylo od 12 do 17 let.

K nežádoucím účinkům a abnormálním výsledkům laboratorních vyšetření stupně 3 nebo 4 závažnosti, které se u pediatrických pacientů vyskytovaly častěji (incidence vyšší nejméně o 5 %) než u dospělých pacientů, patřily neutropenie (28,1 % vs. 3,4 %), zvýšení tělesné hmotnosti (21,9 % vs. 6,9 %), bolest hlavy (6,3 % vs. 0,6 %) a fraktury kostí (10,5 % vs. 1,9 %).

U dospívajících jsou k dispozici omezené údaje o bezpečnosti, avšak bezpečnostní profil u dospívajících je podobný celkovému bezpečnostnímu profilu přípravku Rozlytrek. Hlášené nežádoucí účinky stupně ≥ 3 u dospívajících byly neutropenie a bolest hlavy.

Starší pacienti

Z 504 pacientů, kteří dostávali entrektinib v rámci klinických studií, 130 (25,8 %) pacientů bylo ve věku nejméně 65 let a 34 (6,7 %) bylo ve věku nejméně 75 let. Celkový bezpečnostní profil entrektinibu u starších pacientů je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u pacientů do 65 let. K nežádoucím účinkům, které se u starších pacientů vyskytovaly častěji než u pacientů do 65 let, patřily závrať (48,5 % vs. 36,6 %), zvýšení kreatininu v krvi (31,5 % vs. 23,3 %), hypotenze (21,5 % vs. 14,7 %) a ataxie (23,8 % vs. 12,8 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pacienti, u kterých dojde k předávkování, mají být pečlivě sledováni a má jim být poskytnuta podpůrná péče. Není známo žádné antidotum entrektinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX14

Mechanismus účinku

Entrektinib je inhibitor tropomyosinových tyrosinkinázových receptorů TRKA, TRKB a TRKC (kódovaných geny neurotrofního tyrosinkinázového receptoru [*NTRK*] *NTRK1*, *NTRK2*, resp. *NTRK3*), protoonkogenu tyrosinkinázového receptoru ROS (*ROS1*) a anaplastické lymfomové kinázy (ALK) s hodnotami IC_{50} od 0,1 do 2 nM. Hlavní účinný metabolit entrektinibu, M5, vykazoval podobnou sílu i účinek vůči TRK, ROS1 i ALK *in vitro*.

Fúzní proteiny obsahující TRK, ROS1 nebo ALK kinázové domény přispívají k potenciální tvorbě nádorů hyperaktivací downstreamových signálních drah s následnou neomezenou buněčnou proliferací. Entrektinib inhiboval *in vitro* i *in vivo* linie nádorových buněk pocházejících z několika typů nádorů, včetně subkutánních a intrakraniálních nádorů s fúzí genů *NTRK*, *ROS1* a *ALK*.

Předchozí léčba jinými přípravky inhibujícími tytéž kinázy může vyvolat rezistenci vůči entrektinibu. Rezistentní mutace v doméně TRK kinázy identifikované po ukončení podávání entrektinibu zahrnují *NTRK1* (G595R, G667C) a *NTRK3* (G623R, G623E a G623K). Rezistentní mutace v doméně kinázy ROS1 identifikované po ukončení podávání entrektinibu zahrnují G2032R, F2004C a F2004I.

Molekulární příčiny pro primární rezistenci vůči entrektinibu nejsou známy. Proto není známo, jestli přítomnost průvodních onkogenních stěžejních mutací kromě fúze genu *NTRK* ovlivňuje účinnost inhibice TRK.

Klinická účinnost a bezpečnost

Solidní nádory s fúzí genu *NTRK*

Účinnost u dospělých pacientů

Účinnost přípravku Rozlytrek byla hodnocena ve společné podskupině dospělých pacientů s neresekovatelnými nebo metastazujícími solidními nádory s fúzí genu *NTRK* zařazených do jedné ze tří multicentrických, jednoramenných, otevřených klinických studií (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2). Podmínkou k zařazení do společné podskupiny byl průkaz solidního nádoru s fúzí genu *NTRK*, měřitelné onemocnění podle kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1, nejméně 12měsíční sledování od prvního zahájení hodnocení nádoru po léčbě a absence předchozí léčby inhibítorem TRK (pacienti s průvodními stěžejními mutacemi, pokud byly známy, byli vyloučeni). Pacienti s primárními nádory v CNS byli hodnoceni samostatně za použití Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria (RANO). Pacienti užívali přípravek Rozlytrek v dávce 600 mg perorálně jednou denně do nepřijatelné toxicity nebo progresse onemocnění. Primárními cílovými parametry účinnosti byly výskyt objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DOR) hodnocené zaslepenou nezávislou centrální komisí (BICR) podle kritérií RECIST v1.1.

Účinnost byla hodnocena u 150 dospělých pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* zařazenými do těchto klinických studií. Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly následující: 49,3 % muži, medián věku 59 let (rozmezí od 21 let do 88 let), 38 % ve věku 65 let nebo starší, 12 % ve věku 75 let nebo starší, 58,7 % běloši, 26 % Asiaté, 5,4 % Hispánci nebo Latinoameričané a 63 % vždy nekuřáci. Výchozí výkonnostní stav podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (41,3 %), 1 (50 %) nebo 2 (8,7 %). Většina pacientů (95,3 %) měla metastazující onemocnění [nejčastěji metastázy v plicích (60,7 %), mízních uzlinách (54,7 %), kostech (27,3 %), játrech (36 %) a mozku (20 %)], 4,7 % pacientů měla lokálně pokročilé onemocnění. Kvůli nádorovému onemocnění 81,3 % pacientů podstoupilo operaci a 60,7 % pacientů radioterapii. Celkem 77,3 % pacientů absolvovalo předchozí systémovou terapii včetně chemoterapie (69,3 %) a 34 % pacientů nemělo žádné předchozí systémové terapie kvůli metastazujícímu onemocnění. Nejčastějšími typy onemocnění byly sarkom (21,3 %), karcinom plic (20,7 %), karcinom slinných žláz (17,3 %), karcinom štítné žlázy (10,7 %), kolorektální karcinom (7,3 %) a karcinom prsu (6 %). Fúze genu *NTRK* byla prokázána pomocí sekvenování nové generace (NGS) u většiny pacientů (87,3 %) a pomocí jiných vyšetření na bázi nukleové kyseliny u 12,7 % pacientů. Celkový medián trvání sledování byl 30,6 měsíce.

Přehled parametrů účinnosti pro pacienty se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* uvádí tabulka 7.

Tabulka 7: Celková účinnost podle BICR u dospělých pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK*

Cílový parametr účinnosti	Rozlytek n = 150
Primární cílové parametry (<i>hodnocení BICR podle kritérií RECIST v1.1</i>)	
Výskyt objektivní odpovědi	
Počet odpovědí	92/150
ORR % (95% CI)	61,3 % (53,0; 69,2)
Úplná odpověď, n (%)	25 (16,7 %)
Částečná odpověď, n (%)	67 (44,7 %)
Trvání odpovědi*	
Počet (%) pacientů s příhodou	50/92 (54,3 %)
Medián, měsíce (95% CI)	20 (13,2; 31,1)
6měsíční odpověď % (95% CI)	83 % (75; 91)
9měsíční odpověď % (95% CI)	77 % (68; 86)
12měsíční odpověď % (95% CI)	66 % (56; 76)
Intervaly spolehlivosti (CI) byly stanoveny výpočtem pomocí Clopper-Pearsonovy metody. * Medián a percentily byly stanoveny pomocí Kaplan-Meierových odhadů.	

Výskyt objektivní odpovědi a trvání odpovědi podle typu nádoru u dospělých pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* uvádí tabulka 8 níže.

Tabulka 8: Účinnost podle typu nádoru u dospělých pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK*

Typ nádoru	Pacienti (n = 150)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Rozmezí (měsíce)
Sarkom	32	19 (59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
Nemalobuněčný karcinom plic	31	20 (64,5)	(45,4; 80,8)	3,7; 58,8*
Karcinom slinných žláz (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
Karcinom prsu (sekreční)	6	5 (83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
Karcinom prsu (nesekreční)	2	NE, PR	NA	4,2
Karcinom prsu (NOS)	1	NE	NA	NA
Karcinom štítné žlázy	16	10 (62,5)	(35,4; 84,8)	5,6; 44,2*
Kolorektální karcinom	11	3 (27,3)	(6,0; 61,0)	1,9*; 20,0
Neuroendokrinní karcinomy	5	2 (40,0)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
Hlava a krk	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 32,6*
Karcinom pankreatu	4	3 (75,0)	(19,4; 99,4)	7,1; 12,9
Neznámý primární karcinom	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Karcinom ovaria	1	Non CR/PD	NA	NA
Endometriální karcinom	1	PR	NA	38,2
Cholangiokarcinom	1	PR	NA	9,3
Gastrointestinální karcinom (jiné)	1	CR	NA	30,4
Neuroblastom	1	NE	NA	NA
Karcinom prostaty	1	PD	NA	NA
Karcinom penisu	1	PD	NA	NA
Karcinom nadledvin	1	PD	NA	NA

* Cenzorováno
 ORR: výskyt objektivní odpovědi; DOR: trvání odpovědi; MASC: sekreční karcinom slinných žláz mamárního typu;
 NA: neuplatňuje se kvůli malému počtu nebo nedostatku odpovědi; NOS: není jinak specifikováno; CR: úplná odpověď;
 PR: částečná odpověď; PD: progresivní onemocnění; NE: nelze odhadnout.

Vzhledem k vzácnosti nádorů s fúzí genu *NTRK* byli studováni pacienti s různými typy nádorů s tím, že u některých typů nádorů byl počet pacientů omezený, což způsobuje nejistotu v odhadu ORR u jednotlivých typů nádorů. ORR v celkové populaci nemusí odrážet očekávanou odpověď u určitého typu nádoru.

ORR u 78 pacientů, kteří měli před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek širokou molekulární charakteristiku, byl 53,8 % (42,2; 65,2); z toho: ORR u 61 pacientů, kteří měli jiné genomové změny kromě fúze genu *NTRK*, byl 47,5 % (34,6; 60,7) a ORR u 17 pacientů bez jiných genomových změn, byl 76,5 % (50,1; 93,2).

Intrakraniální odpověď

Podle hodnocení BICR měla podskupina 22 dospělých pacientů výchozí metastázy v CNS, a to včetně 13 pacientů s měřitelnými lézemi v CNS. Intrakraniální (IC) odpověď hodnocená pomocí BICR podle kritérií RECIST v1.1 byla hlášena u 9 z těchto 13 pacientů (3 x CR a 6 x PR) při ORR 69,2 % (95% CI: 38,6; 90,9) a medián DOR 17,2 měsíců (95% CI: 7,4; NE). Pět z těchto 13 pacientů absolvovalo intrakraniální radioterapii mozku během 2 měsíců před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek.

Primární nádor v CNS

V uvedených 3 studiích užívalo přípravek Rozlytrek 12 dospělých pacientů s primárními nádory v CNS s nejméně 12měsíčním sledováním. Jeden z 12 dospělých pacientů měl objektivní odpověď hodnocenou pomocí BICR podle kritérií RANO.

Účinnost u pediatrických pacientů

Účinnost přípravku Rozlytrek u pediatrických pacientů od 12 let byla stanovena na základě extrapolace údajů ze tří otevřených, jednoramenných klinických studií s dospělými pacienty se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2) a údajů o účinnosti a farmakokinetice u pediatrických pacientů zařazených do STARTRK-NG. Nejlepší celková odpověď vyhodnocená BICR u 5 pediatrických pacientů (všichni pacienti byli do 12 let a absolvovali více než 6 měsíců sledování; 3 pacienti měli solidní nádory a 2 pacienti měli primární nádory v CNS) zahrnovala 2 úplné odpovědi (epiteloidní glioblastom a infantilní fibrosarkom) a 3 částečné odpovědi (gliom s vysokým stupněm malignity, infantilní fibrosarkom a metastazující melanom). Odpovědi u 4 z 5 pediatrických pacientů ještě probíhaly v době ukončení sběru údajů (viz bod 4.2).

ROS1-pozitivní NSCLC

Účinnost přípravku Rozlytrek byla hodnocena ve společné podskupině pacientů s *ROS1*-pozitivním metastazujícím NSCLC užívajících přípravek Rozlytrek v dávce 600 mg perorálně jednou denně a zařazených do jedné ze tří multicentrických, jednoramenných, otevřených klinických studií (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2). Podmínkou zařazení do společné podskupiny byl histologický průkaz rekurentního nebo metastazujícího *ROS1*-pozitivního NSCLC, výkonnostní stav ECOG ≤ 2 , měřitelné onemocnění podle kritérií RECIST v1.1, ≥ 6 měsíční sledování a absence předchozí léčby inhibitorem *ROS1*. Všichni pacienti absolvovali výchozí vyšetření lézí v CNS.

Primárními cílovými parametry účinnosti byly ORR a DOR hodnocené BICR podle kritérií RECIST v1.1. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly PFS, OS a u pacientů s výchozími metastázami v CNS také IC-ORR a IC-DOR (rovněž stanovené pomocí BICR podle kritérií RECIST v1.1).

Účinnost byla hodnocena u 161 pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC. Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly následující: 35,4 % muži, medián věku 54 let (rozmezí od 20 let do 86 let), 24,2 % starších 65 let, 4,3 % starších 75 let, 44,1 % běloši, 45,3 % Asiaté, 4,3 % černoši, 2,6 % Hispánci nebo Latinoameričané a 62,7 % vždy nekuřáci. Výchozí výkonnostní stav podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (41 %), 1 (49,1 %) nebo 2 (9,9 %). Většina pacientů (98,1 %) měla metastazující onemocnění (nejčastěji byly zasaženy mízní uzliny [69,6 %], plíce [50,3 %] a mozek [32,9 %]), 1,9 % pacientů měla lokálně pokročilé onemocnění a 37,3 % pacientů nemělo žádné předchozí linie systémové léčby kvůli metastazujícímu onemocnění. Pozitivita *ROS1* byla stanovena pomocí NGS u 83 % pacientů, pomocí FISH u 9 % pacientů a pomocí RT-PCR u 8 % pacientů. Celkový medián trvání sledování od první dávky byl 15,8 měsíce.

Přehled parametrů účinnosti u pacientů s *ROS1*-pozitivním NSCLC uvádí tabulka 9.

Tabulka 9: Celková účinnost podle BICR u pacientů s ROSI-pozitivním NSCLC

Cílový parametr účinnosti	Rozlytrek n = 161
Primární cílové parametry (hodnocení BICR podle kritérií RECIST v1.1)	
Výskyt objektivní odpovědi	108/161
Počet odpovědí	67,1 % (59,25; 74,27)
ORR % (95% CI)	14 (8,7 %)
Úplná odpověď, n (%)	94 (58,4 %)
Částečná odpověď, n (%)	
Trvání odpovědi*	
Počet (%) pacientů s příhodou	48/108 (44,4 %)
Rozmezí (měsíce)	1,8**; 42,3**
6měsíční odpověď % (95% CI)	83 % (76; 90)
9měsíční odpověď % (95% CI)	75 % (67; 84)
12měsíční odpověď % (95% CI)	63 % (53; 73)
Sekundární cílové parametry (hodnocení BICR podle kritérií RECIST v1.1)	
PFS	
Počet (%) pacientů s příhodou	82/161 (50,9 %)
6měsíční PFS % (95% CI)	77 % (70; 84)
9měsíční PFS % (95% CI)	66 % (58; 74)
12měsíční PFS % (95% CI)	55 % (47; 64)
Celkové přežití*	
Počet (%) pacientů s příhodou	38/161 (23,6 %)
6měsíční OS % (95% CI)	91 % (87; 96)
9měsíční OS % (95% CI)	86 % (81; 92)
12měsíční OS % (95% CI)	81 % (74; 87)
NE - nelze odhadnout.	
Intervaly spolehlivosti (CI) byly stanoveny výpočtem pomocí Clopper-Pearsonovy metody.	
* Výskyt bez příhody byl stanoven pomocí Kaplan-Meierových odhadů.	
** Censorováno.	

Pacienti s ROSI-pozitivním NSCLC s hodnotitelnou účinností s \geq 12měsíčním sledováním (n = 94) měli ORR 73,4 % (95% CI: 63,3 – 82), medián DOR 16,5 měsíců (95% CI: 14,6 – 28,6) a medián PFS 16,8 měsíce (95% CI: (12 – 21,4).

Intrakraniální odpověď

Podle hodnocení BICR měla podskupina 46 pacientů s ROSI-pozitivním NSCLC výchozí metastázy v CNS, a to včetně 24 pacientů s měřitelnými metastázami v CNS. Intrakraniální odpověď hodnocená pomocí BICR podle kritérií RECIST v1.1 byla hlášena u 19 z těchto 24 pacientů (3 x CR a 16 x PR) při ORR = 79,2 % (95% CI: 57,8 – 92,9). Procento pacientů (95% CI) s DOR \geq 6 měsíců bylo 76 % (56 – 97), s DOR \geq 9 měsíců bylo 62 % (38 – 86) a s DOR \geq 12 měsíců bylo 55 % (29 – 80) (Kaplan-Meierovy odhady). Devět z těchto 24 pacientů absolvovalo intrakraniální radioterapii mozku během 2 měsíců před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rozlytrek u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci lokálně pokročilých nebo metastazujících solidních nádorů s fúzí genu *NTRK* (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry entrektinibu a jeho hlavního aktivního metabolitu (M5) byly charakterizovány u pacientů se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* a *ROS1*-pozitivním NSCLC a u zdravých dobrovolníků. Farmakokinetika entrektinibu a M5 je lineární a nezávislá na dávce nebo na čase. Při každodenním užívání přípravku Rozlytrek je rovnovážného stavu dosaženo po jednom týdnu v případě entrektinibu a po dvou týdnech v případě M5.

Podle údajů *in vitro* je entrektinib slabým substrátem P-gp. Přesný vliv P-gp *in vivo* není znám. M5 je substrátem P-gp. Entrektinib není substrátem BCRP, ale M5 je substrátem BCRP. Entrektinib a M5 nejsou substráty OATP1B1 ani OATP1B3.

Absorpce

Po jednorázovém perorálním podání přípravku Rozlytrek v dávce 600 mg pacientům s fúzí genu *NTRK* a *ROS1*-pozitivním NSCLC po jídle byl entrektinib rychle absorbován a přibližně po 4 až 6 hodinách dosáhl maximální plazmatické koncentrace (T_{max}). Podle populační farmakokinetické analýzy bylo při dávkování entrektinibu 600 mg jednou denně dosaženo rovnovážného stavu po 5 dnech.

Nebyl zjištěn žádný klinicky významný účinek jídla na biologickou dostupnost entrektinibu.

Distribuce

Entrektinib a jeho hlavní aktivní metabolit M5 se ve vysoké míře váží na bílkoviny v lidské plazmě bez ohledu na koncentrace léku. Entrektinib i M5 mají podobnou vazebnou sílu na bílkoviny v lidské plazmě a při klinicky relevantní koncentraci je vázáno > 99 %.

Po jednorázové perorální dávce entrektinibu byl geometrický průměrný distribuční objem (V_z/F) 600 l; to nasvědčuje rozsáhlé distribuci léku. Entrektinib vykazoval rovnovážné poměry koncentrací v mozku a plazmě od 0,4 do 2,2 u několika druhů zvířat (myši, potkani a psi) při klinicky relevantních systémových expozicích.

Biotransformace

Entrektinib je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4 (~ 76 %). Odhadovaný celkový příspěvek ostatních CYP a UGT1A4 byl < 25 %. Dvěma hlavními zjištěnými cirkulujícími metabolity jsou aktivní metabolit M5 (vytvářený prostřednictvím CYP3A4) a přímý N-glukuronidový konjugát M11 (vytvářený prostřednictvím UGT1A4).

Eliminace

Průměrná hodnota kumulace v rovnovážném stavu po podání entrektinibu v dávce 600 mg jednou denně odhadovaná v populačním farmakokinetickém (PK) modelu byla 1,89 (\pm 0,381) pro entrektinib a 2,01 (\pm 0,437) pro M5. Po podání jednorázové dávky [^{14}C] entrektinibu bylo 83 % radioaktivity vyloučeno stolicí (36 % dávky v podobě nezměněného entrektinibu a 22 % jako M5); močí bylo vyloučeno minimální množství (3 %).

Entrektinib a M5 představují přibližně 73 % radioaktivity v systémové cirkulaci při C_{max} a přibližně polovinu celkové radioaktivity při AUC_{inf} .

Zdánlivá clearance ve vztahu k biologické dostupnosti (Cl/F) odhadovaná v populační PK analýze byla 19,6 l/h pro entrektinib a 52,4 l/h pro M5. Odhadované eliminační poločasy byly 20 hodin pro entrektinib a 40 hodin pro M5.

Linearita/nelinearita

Entrektinib má lineární farmakokinetiku v intervalu dávek od 100 mg do 600 mg.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Pediatrická populace

Podle údajů z populačních farmakokinetických analýz dávka přípravku Rozlytrek 400 mg jednou denně pro rozmezí plochy povrchu těla (BSA) od 1,11 m² do 1,50 m² a dávka přípravku Rozlytrek 600 mg jednou denně pro rozmezí BSA \geq 1,51 m² u pediatrických pacientů od 12 let vede k podobné systémové expozici jako u dospělých léčených přípravkem Rozlytrek v dávce 600 mg jednou denně.

Starší pacienti

U pacientů nad 65 let nebyly při farmakokinetické analýze zjištěny žádné rozdíly v expozici entrektinibu v porovnání s mladšími dospělými.

Porucha funkce ledvin

Močí se vylučují zanedbatelné objemy (~ 3 % dávky) entrektinibu a aktivního metabolitu M5; renální clearance tak hraje menší úlohu v eliminaci entrektinibu. Podle populačních farmakokinetických analýz nemá porucha funkce ledvin významný vliv na farmakokinetiku entrektinibu. Vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku entrektinibu není znám.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika entrektinibu byla hodnocena u subjektů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) a těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater vzhledem k subjektům s normální funkcí jater. Po podání jednorázové perorální dávky 100 mg entrektinibu nedošlo ve skupinách s poruchou funkce jater k žádné relevantní změně kombinované AUC_{last} pro entrektinib a M5 ve srovnání se skupinou s normální funkcí jater. Poměr geometrických průměrů AUC_{last} (90% CI) byl 1,30 (0,889 – 1,89) ve skupině s lehkou, 1,24 (0,886 – 1,73) ve skupině se středně těžkou a 1,39 (0,988 – 1,95) ve skupině s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se skupinou s normální funkcí jater. Pro nevázaný entrektinib a M5 byl poměr geometrických průměrů AUC_{last (fu)} (90% CI) 1,91 (1,21 – 3,02) ve skupině s lehkou, 1,57 (1,06 – 2,31) ve skupině se středně těžkou a 2,34 (1,57 – 3,48) ve skupině s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se skupinou s normální funkcí jater. Ačkoli účinek poruchy funkce jater na nevázané PK parametry obecně sledoval podobný směr jako celkové PK parametry, kvůli vysoké nespecifické vazbě v pufru a vysoké variabilitě je třeba výsledky interpretovat s opatrností.

Kromě toho také bylo pozorováno, že variabilita systémové expozice byla vysoká a pozorované expozice se ve všech studijních skupinách překrývaly (viz bod 4.2).

Vliv věku, tělesné hmotnosti, rasového původu a pohlaví

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice entrektinibu dané věkem (4 roky až 86 let), pohlavím, rasovým původem (asijský, černošský a bělošský) a tělesnou hmotností (32 kg až 130 kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity stanovující kancerogenní potenciál entrektinibu.

Genotoxicita

Bakteriální reverzní mutační vyšetření (Amesův test) *in vitro* neprokázalo mutagenitu entrektinibu, ale kultivace lidských periferních lymfocytů prokázala potenciál pro abnormální chromozomovou segregaci (aneugenita). Entrektinib nebyl klastogenní ani aneugenní v *in vivo* mikronukleárním testu na potkanech a nevyvolával poškození DNA v kometových testech na potkanech.

Porucha fertility

Nebyly provedeny speciální studie na zvířatech hodnotící účinky entrektinibu na fertilitu. V toxikologických studiích s opakovaným podáním prováděných na potkanech a psech s expozicí přibližně 2,4x, resp. 0,6x větší než u člověka měřenou pomocí AUC při doporučené dávce pro člověka, nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky entrektinibu na samčí a samičí pohlavní orgány.

Reprodukční toxicita

V embryofetální studii na potkanech byla zjištěna toxicita pro matku (snížený přírůstek tělesné hmotnosti a spotřeba potravy) a malformace plodu (včetně defektního uzávěru těla a malformace obratlů a žebér) při dávce entrektinibu 200 mg/kg/den, která odpovídá přibližně dvojnásobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce. Při expozicích odpovídajících < 2násobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce byla zjištěna na dávce závislá snížená tělesná hmotnost plodu (nízká, střední a vysoká dávka) a redukce kosterní osifikace (střední a vysoká dávka).

Studie toxicity po opakované dávce

Ve studiích po opakované dávce u dospělých potkanů a psů a potkaních mládřat byly zjištěny toxicity v CNS (konvulze, porucha chůze, třes) související s entrektinibem při $\geq 0,2$ násobku expozic u člověka podle C_{max} doporučené dávky, toxicity kůže (strupy/oděrky) a zhoršení červeného krevního obrazu při $\geq 0,1$ násobku expozice u člověka podle AUC doporučené dávky. U dospělých potkanů a psů byly zjištěny jaterní účinky (zvýšená ALT a hepatocelulární nekróza) při $\geq 0,6$ násobku humánní expozice podle AUC doporučené dávky. U psů byl dále zjištěn průjem při $\geq 0,1$ násobku humánní expozice podle AUC doporučené dávky a prodloužení intervalu QT/QTc při $\geq 0,1$ násobku humánní expozice podle C_{max} doporučené dávky.

Toxikologická studie na potkaních mládřatech

Ve 13týdenní toxikologické studii na potkaních mládřatech zvířata dostávala dávku každý den od 7. do 97. dne po narození (odpovídající přibližně věku od narození do dospělosti u člověka). Kromě účinků na CNS, ptózy a účinků na kůži byly také zjištěny zhoršení červeného krevního obrazu a účinky na růst a vývoj ve fázích podávání dávek a zotavení včetně sníženého přírůstku tělesné hmotnosti a zpožděného pohlavního zrání (při dávce ≥ 4 mg/kg/den odpovídající přibližně 0,1 násobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce). Byly pozorovány neurobehaviorální deficity hodnocené pomocí funkční observační baterie (snížená schopnost reakce nohy při pádu, snížená síla úchopu předních a zadních končetin projevující se v pozdějším věku) a poruchy učení a paměti (při dávce ≥ 8 mg/kg/den odpovídající přibližně 0,2 násobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce) a zkrácená délka femuru (při dávce ≥ 16 mg/kg/den odpovídající přibližně 0,3 násobku humánní expozice měřené pomocí AUC při doporučené dávce).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Kyselina vinná
Laktóza
Hypromelóza
Krospovidon
Mikrokrytalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Tobolka

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172 - tvrdá tobolka 100 mg)
Oranžová žluť (E 110 - tvrdá tobolka 200 mg)

Potiskový inkoust

Šelak
Propylenglykol
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Rozlytek 100 mg tvrdé tobolky

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem garantujícím neporušenost obalu a silikagelovým desikantem ve víčku, obsahující 30 tvrdých tobolek.

Rozlytek 200 mg tvrdé tobolky

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem garantujícím neporušenost obalu a silikagelovým desikantem ve víčku, obsahující 90 tvrdých tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. července 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 30. května 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoliv následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Z důvodu další charakterizace účinnosti entretinibu u pacientů s výchozím onemocněním centrální nervové soustavy držitel rozhodnutí o registraci provede a předloží výsledky randomizované kontrolované studie srovnávající krizotinib v léčbě dříve neléčených pacientů s <i>ROS1</i> -pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Primární cílový parametr účinnosti bude PFS v podskupině	31. prosince 2027

Popis	Termín splnění
pacientů s výchozími metastázami v centrální nervové soustavě. Zpráva z klinické studie bude předložena do:	

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Z důvodu dalšího potvrzení histologicky nezávislé účinnosti entrektinibu u dospělých a pediatrických pacientů držitel rozhodnutí o registraci předloží společnou analýzu zvětšeného vzorku pacientů s fúzí genu <i>NTRK</i> z probíhajících studií STARTRK-2, STARTRK-NG a z jakékoli dodatečné klinické studie provedené podle schváleného protokolu. Držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky interim analýzy bezpečnosti a účinnosti dospělých a pediatrických pacientů včetně dospívajících s fúzí genu <i>NTRK</i> s hodnotitelnou účinností, které jsou k dispozici podle integrovaného plánu statistické analýzy.	31. března 2027
Z důvodu dalšího zkoumání vlivu přítomnosti/absence jiných molekulárních alterací na účinnost entrektinibu držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky nádorového genomického profilování z plazmy a/nebo tkáně, jakmile to bude možné, pro výchozí stav a progresi, a to společně s klinickými výsledky podle histologie nádoru pro pacienty z aktualizované společné analýzy.	31. března 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky
entrektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg entrektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1460/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rozlytrek 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky
entrektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg entrektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

30 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky
entrektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg entrektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a azobarvivo oranžovou žlut' (E 110). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

90 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1460/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rozlytek 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky
entrektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg entrektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a azobarvivo oranžovou žlut' (E 110). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

90 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtete příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky

entrectinib

- ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rozlytrek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rozlytrek užívat
3. Jak se přípravek Rozlytrek užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rozlytrek uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rozlytrek a k čemu se používá

Co je přípravek Rozlytrek

Rozlytrek je protinádorový lék obsahující léčivou látku entrectinib.

K čemu se přípravek Rozlytrek používá

Rozlytrek se používá k léčbě:

- dospělých a dětí od 12 let se solidním (pevným) nádorem v různých částech těla, který je způsoben změnou v genu neurotrofního tyrozinkinázového receptoru (anglická zkratka je *NTRK*), nebo
- dospělých s plicním nádorem nazývaným „nemalobuněčný karcinom plic“ (anglická zkratka je NSCLC), který je způsoben změnou v genu *ROS1*.

Solidní nádor s fúzí genu *NTRK*

Přípravek se používá, jestliže:

- máte v nádorových buňkách testem prokázanou změnu v genech nazývaných „*NTRK*“ a nádor se rozšířil uvnitř postiženého orgánu nebo do jiných orgánů v těle nebo operace k odstranění nádoru by pravděpodobně vedla k závažným komplikacím (viz níže „Jak přípravek Rozlytrek působí“) a
- neužíval(a) jste léčivé přípravky nazývané inhibitory *NTRK*
- jiné způsoby léčby byly neúčinné nebo pro Vás nejsou vhodné.

ROS1-pozitivní nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Přípravek se používá, jestliže máte plicní nádor, který:

- je ROS1-pozitivní, tzn. nádorové buňky mají změnu v genu nazývaném „ROS1“ (viz níže „Jak přípravek Rozlytrek působí“),
- je pokročilý – např. rozšířil se do jiných částí těla (metastazoval) a
- nebyl(a) jste doposud léčen(a) léčivými přípravky nazývanými inhibitory ROS1.

Jak přípravek Rozlytrek působí

Přípravek Rozlytrek působí tak, že blokuje účinek abnormálních enzymů způsobený změnou v genech *NTRK* nebo *ROS1*, které se podílejí na tvorbě těchto enzymů. Vadné enzymy podporují růst nádorových buněk.

Přípravek Rozlytrek tak může zpomalit nebo zastavit růst nádoru. Může také přispět ke zmenšení nádoru.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rozlytrek užívat

Neužívejte přípravek Rozlytrek

- jestliže jste alergický(á) na entrektinib nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Rozlytrek užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rozlytrek se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- nedávno u Vás došlo ke ztrátě paměti, zmatenosti, halucinacím nebo ke změnám duševního stavu.
- jste měl(a) zlomeniny nebo onemocnění, které může zvýšit riziko lámání kostí, nazývané „osteoporóza“ nebo „osteopenie“.
- užíváte léčivé přípravky ke snížení hladin kyseliny močové v krvi.
- máte srdeční selhání (srdce nedokáže čerpat dostatečné množství krve k zásobování těla kyslíkem) – známky mohou zahrnovat kašel, dušnost a otoky nohou nebo rukou.
- máte nebo jste měl(a) poruchy srdce nebo poruchu vedení vzruchu na elektrokardiogramu (EKG) nazývanou „prodloužený interval QTc“ nebo nízké hladiny elektrolytů (draslík, hořčík, vápník nebo fosfor) v krvi.
- máte vrozenou poruchu nazývanou „intolerance galaktózy“, „úplný nedostatek laktázy“ nebo „malabsorpci glukózy a galaktózy“.

Další léčivé přípravky a přípravek Rozlytrek

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Rozlytrek může ovlivnit působení některých jiných léčivých přípravků. Některé jiné léčivé přípravky zároveň mohou ovlivnit působení přípravku Rozlytrek.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka zejména tehdy, jestliže užíváte kterýkoliv z následujících přípravků:

- přípravky k léčbě plíšňových infekcí (antimykotika), např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- přípravky k léčbě syndromu získaného imunodeficitu (AIDS)/infekce virem lidské imunodeficiency (HIV), např. ritonavir nebo sachinavir
- rostlinný přípravek proti depresi – třezalka tečkovaná

- přípravky k léčbě záchvatovitých stavů (antiepileptika), např. fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital
- přípravky k léčbě tuberkulózy, např. rifampicin, rifabutin
- přípravky k léčbě solidních nádorů a nádorů krve – topotekan, lapatinib, mitoxantron, apalutamid, methotrexát
- přípravek k léčbě zánětu kloubů nebo autoimunitního onemocnění kloubů (revmatoidní artritida) – methotrexát
- přípravek k léčbě bolestí hlavy typu migrény – ergotamin
- přípravek k úlevě od těžkých bolestí – fentanyl
- přípravek k léčbě duševního onemocnění (psychóz) nebo mimovolních pohybů a zvuků, nazývaných také Tourettův syndrom – pimozid
- přípravek k léčbě nepravidelného srdečního tepu – chinidin
- přípravky proti tvorbě krevních sraženin – warfarin, dabigatran-etexilát
- přípravky k léčbě žaludečního refluxu (pálení žáhy) – cisaprid, omeprazol
- přípravky ke snížení cholesterolu v krvi – atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin
- přípravky k potlačení imunitního systému nebo k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu – sirolimus, takrolimus, cyklosporin
- přípravky k léčbě deprese – paroxetin, fluvoxamin
- přípravky ke snížení hladiny krevního cukru – repaglinid, tolbutamid
- přípravky k léčbě vysokého krevního tlaku – bosentan, felodipin, nifedipin, verapamil.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Rozlytrek užívat.

Užívání přípravku Rozlytrek s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem Rozlytrek nepijte grapefruitovou šťávu a nejezte grapefruity nebo hořké pomeranče. Mohou zvýšit množství přípravku v krvi na škodlivou úroveň.

Těhotenství, kojení a plodnost

Ženy a antikoncepce

Během užívání tohoto přípravku nemáte otěhotnět, protože přípravek by mohl poškodit dítě. Můžete-li otěhotnět, musíte během léčby a nejméně 5 týdnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci.

Není známo, zda přípravek Rozlytrek snižuje účinnost antikoncepčních přípravků (tablet nebo hormonálních implantátů). Je třeba používat jinou spolehlivou antikoncepční metodu, jako je bariérová metoda (např. kondom) k zabránění otěhotnění během užívání přípravku Rozlytrek a po dobu 5 týdnů po ukončení léčby.

Poraďte se se svým lékařem o správných metodách antikoncepce pro sebe a pro svého partnera.

Muži a antikoncepce

Během užívání tohoto přípravku nemá Vaše partnerka otěhotnět, protože přípravek by mohl poškodit dítě. Může-li Vaše partnerka otěhotnět, musíte během léčby a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. Poraďte se se svým lékařem o správných metodách antikoncepce pro sebe a pro svou partnerku.

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, přípravek Rozlytrek neužívejte. Přípravek může nenarozené dítě poškodit.
- Pokud během užívání přípravku nebo během 5 týdnů po poslední dávce otěhotníte, okamžitě to sdělte svému lékaři.

Kojení

Během užívání přípravku nekojte. Není známo, zda přípravek Rozlytrek může přecházet do mateřského mléka, a mohl by tak poškodit dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Rozlytrek může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek Rozlytrek Vám může způsobit, že:

- máte rozmazané vidění
- cítíte závrať
- omdléváte (ztrácíte vědomí)
- cítíte únavu
- máte změny psychiky, cítíte se zmatený(á) nebo máte zrakové halucinace (vidíte věci, které neexistují).

V takovém případě nesmíte řídit, jezdit na kole ani obsluhovat stroje, dokud příznaky neodezní. Porad'te se s lékařem nebo lékárníkem o vhodnosti řízení a obsluhování strojů.

Přípravek Rozlytrek obsahuje:

- **laktózu** (druh cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- **oranžovou žlut'** (E 110) **pouze v 200mg tvrdé tobolce**. To je azobarvivo, které může způsobit alergické reakce.

3. Jak se přípravek Rozlytrek užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívaná dávka

Dospělí

- Doporučená dávka přípravku je 3 tobolky obsahující 200 mg jednou denně (celkem 600 mg).
- Pokud Vám nebude dobře, lékař může v některých případech dávku snížit, krátkodobě léčbu přerušit nebo může přípravek úplně vysadit.

Děti

- Přípravek Rozlytrek mohou užívat děti od 12 let.
- Lékař na základě výšky a tělesné hmotnosti dítěte stanoví správnou dávku, kterou bude užívat.

Jak se přípravek užívá

Přípravek Rozlytrek se užívá ústy s jídlem nebo bez jídla. Tobolka se polyká celá. Tobolky neotevírejte ani nerozpouštějte, protože obsah tobolky je velmi hořký.

Jestliže po užití přípravku Rozlytrek zvracíte

Jestliže zvracíte bezprostředně po užití přípravku Rozlytrek, vezměte si novou dávku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rozlytrek, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rozlytrek, než jste měl(a), vyhledejte okamžitě lékaře nebo jděte do nemocnice. Vezměte si s sebou balení s přípravkem a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rozlytrek

- Jestliže do další dávky zbývá více než 12 hodin, vezměte si zapomenutou dávku, jakmile si na ni vzpomenete.
- Jestliže do další dávky zbývá méně než 12 hodin, vynechanou dávku si neberte. Vezměte si až další dávku v obvyklém čase.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Rozlytrek

Před vysazením přípravku se poraďte s lékařem. Je důležité, abyste přípravek Rozlytrek užíval(a) každý den, dokud Vám jej lékař bude předepisovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne po užití přípravku Rozlytrek cokoli z následujícího, sdělte to okamžitě svému lékaři. Lékař může snížit dávku, krátkodobě léčbu přerušit nebo může přípravek úplně vysadit:

- máte kašel, dušnost a otoky nohou nebo rukou (zadržování tekutin). Tyto nežádoucí účinky mohou být známkami srdečních problémů
- cítíte se zmatený(á), máte změny nálady, zhoršení paměti nebo zrakové halucinace (vidíte věci, které neexistují)
- cítíte závrať nebo točení hlavy nebo cítíte nepravidelný nebo zrychlený tlukot srdce, což může být známkou abnormálního srdečního rytmu
- všimnete si jakékoli bolesti kloubů, bolesti kostí, deformit nebo změn ve Vaší schopnosti se hýbat, protože toto může být známka zlomenin
- máte problémy s ledvinami nebo artritidu (zánět kloubu), což může být výsledek vysoké hladiny kyseliny močové v krvi.

Další nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob:

- únava
- zácpa
- změny chutě
- pocit nerovnováhy nebo točení hlavy
- otok
- průjem
- nevolnost (pocit na zvracení)
- poruchy čítí, jako je svědění, brnění nebo pálení

- nedostatek červených krvinek (chudokrevnost)
- dušnost
- zvýšení tělesné hmotnosti
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi (kreatinin je látka běžně vylučovaná ledvinami do moči)
- zvracení
- kašel
- horečka
- bolest svalů
- bolest včetně bolesti zad, bolesti v zátylku (krku), bolesti svalů a kostí, bolesti v končetinách
- bolest břicha nebo kloubů
- jakákoli bolest kostí, deformity nebo změny ve Vaší schopnosti se hýbat (zlomeniny kostí)
- bolest hlavy
- nízký krevní tlak
- zvýšení hladiny některých jaterních enzymů (AST/ALT) v krvi
- abnormální nepříjemné vjemy v rukou nebo nohou
- porucha svalové koordinace, nejistota při chůzi
- spánkové poruchy
- plicní infekce
- infekce močových cest
- svalová slabost
- snížená chuť k jídlu
- rozmazané vidění
- vyrážka
- snížení počtu bílých krvinek nazývaných neutrofily
- neschopnost úplně vyprázdnit močový měchýř
- obtížné polykání.

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- poruchy nálady
- dehydratace (nedostatek tekutin)
- tekutina v plicích
- mdloba
- zvýšená citlivost kůže na slunce.

Méně časté: mohou postihnout méně než 1 ze 100 osob:

- změny v určitých chemických látkách v krvi, které jsou způsobené rychlým rozpadem nádorových buněk, což může poškodit orgány včetně ledvin, srdce a jater.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rozlytrek uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za „Použitelné do:“ a na lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rozlytrek obsahuje

Léčivou látkou je entrektinib.

Rozlytrek 100 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg entrektinibu

Rozlytrek 200 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg entrektinibu

Dalšími složkami jsou:

- *Obsah tobolky:* kyselina vinná, laktóza (viz bod 2 „Přípravek Rozlytrek obsahuje laktózu“), hypromelóza, krosповidon, mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.
- *Tobolka:* hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172; Rozlytrek 100 mg tobolky), oranžová žluť (E 110; Rozlytrek 200 mg tobolky). Viz bod 2 „Přípravek Rozlytrek obsahuje oranžovou žluť (E 110)“.
- *Potiskový inkoust:* šelak, propylenglykol, hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Jak přípravek Rozlytrek vypadá a co obsahuje toto balení

Rozlytrek 100 mg tvrdé tobolky jsou neprůhledné žluté tobolky s modrým potiskem ENT 100 na těle tobolky.

Rozlytrek 200 mg tvrdé tobolky jsou neprůhledné oranžové tobolky s modrým potiskem ENT 200 na těle tobolky.

Tobolky jsou baleny v lahvičkách obsahujících:

- 30 tvrdých tobolek přípravku Rozlytrek 100 mg, nebo
- 90 tvrdých tobolek přípravku Rozlytrek 200 mg.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.