

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde
Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg entrektyribu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 65 mg laktozy.

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg entrektyribu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde

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

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dobór pacjentów

Guzy lite z obecnością fuzji genu NTRK

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca ROS1-dodatni

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

Dawkowanie

Dorośli

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

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych wynosi 300 mg/m² powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) entrektynybu raz na dobę (patrz Tabela 1).

Tabela 1: Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży

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

Czas trwania leczenia

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

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki

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

Modyfikacje dawki

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

Dorośli

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

Tabela 2: Schemat zmniejszania dawki u pacjentów dorosłych

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

Dzieci i młodzież

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

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

Tabela 3: Schemat zmniejszania dawki u dzieci i młodzieży

Postępowanie	Powierzchnia ciała od 1,11 m² do 1,50 m² (raz na dobę)	Powierzchnia ciała ≥ 1,51 m² (raz na dobę)
Zalecana dawka	400 mg	600 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	300 mg	400 mg
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg przez 5 dni w każdym tygodniu*	200 mg
*5 dni w każdym tygodniu: poniedziałek, środa, piątek, sobota i niedziela		

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

Tabela 4: Zalecane modyfikacje dawkovania produktu Rozlytrek w przypadku wystapienia dzialan niepozadzanych u pacjentow doroslych oraz u dzieci i mlodzięzy

Dzialanie niepozadane	Stopien cięzkości*	Modyfikacja dawki
Zastoinowa niewydolność serca	Objawowa przy łagodnej do umiarkowanej aktywności lub wysiłku, włączając sytuacje, gdzie wymagana jest interwencja (Stopień 2 lub 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie produktu Rozlytrek aż do powrotu do Stopnia mniejszego bądź równego 1 • Wznówić leczenie zmniejszoną dawką
	Ciężka z objawami występującymi w spoczynku, przy minimalnej aktywności lub wysiłku lub tam, gdzie interwencja jest wskazana (Stopień 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie produktu Rozlytrek aż do powrotu do Stopnia mniejszego bądź równego 1 • Wznówić leczenie zmniejszoną dawką lub zaprzestać stosowania zgodnie z zaleceniami klinicznymi
Zaburzenia poznawcze	Nietolerowalne, ale umiarkowane zmiany wpływające na czynności codzienne (Nietolerowalne Stopień 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie produktu Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1 lub do stanu wyjściowego • Wznówić leczenie dawką taką samą lub zmniejszoną, w zależności od potrzeb klinicznych
	Ciężkie zmiany ograniczające czynności codzienne (Stopień 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie produktu Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1 lub do stanu wyjściowego • Wznówić leczenie dawką zmniejszoną
	Wymagana pilna interwencja (Stopień 4)	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku utrzymujących się, ciężkich lub niemożliwych do opanowania zdarzeń należy zaprzestać stosowania produktu Rozlytrek zgodnie z zaleceniami klinicznymi
Hiperurykemia	Objawowa lub stopień 4	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpocząć podawanie leków zmniejszających stężenie moczanów • Wstrzymać podawanie produktu Rozlytrek do momentu poprawy objawów przedmiotowych lub podmiotowych • Wznówić leczenie taką samą lub zmniejszoną dawką produktu Rozlytrek
Wydluzenie odstępu QT	QTc 481 do 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie produktu Rozlytrek aż do powrotu do stanu wyjściowego • Wznówić leczenie tą samą dawką

Działanie niepożądane	Stopień ciężkości*	Modyfikacja dawki
	QTc większy niż 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> ● Wstrzymać podawanie produktu Rozlytrek aż do powrotu odstępu QTc do stanu wyjściowego ● Wznowić leczenie taką samą dawką, jeśli czynniki powodujące wydłużenie QT zostały zidentyfikowane i skorygowane ● Wznowić leczenie dawką zmniejszoną jeśli inne czynniki powodujące wydłużenie QT <u>nie</u> zostały zidentyfikowane
	Torsade de pointes; wielopostaciowy częstoskurcz komorowy, objawy podmiotowe i przedmiotowe ciężkiej arytmii	<ul style="list-style-type: none"> ● Trwale odstawić produkt Rozlytrek
Wzrost aktywności transaminaz	Stopień 3	<ul style="list-style-type: none"> ● Wstrzymać podawanie produktu Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1 lub do stanu wyjściowego ● Wznowić leczenie taką samą dawką, jeśli działanie ustąpi w ciągu 4 tygodni ● Trwale odstawić produkt, jeśli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 4 tygodni ● Wznowić leczenie dawką zmniejszoną w przypadku nawracających zdarzeń stopnia 3, które ustępują w ciągu 4 tygodni
	Stopień 4	<ul style="list-style-type: none"> ● Wstrzymać podawanie produktu Rozlytrek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 1 lub do stanu wyjściowego ● Wznowić leczenie dawką zmniejszoną, jeśli zdarzenie ustąpi w ciągu 4 tygodni ● Trwale odstawić produkt, jeśli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 4 tygodni ● Trwale odstawić produkt w przypadku nawracających zdarzeń stopnia 4
	ALAT lub AspAT ponad 3 x GGN z jednoczesnym stężeniem bilirubiny całkowitej ponad 2 x GGN (przy niewystępowaniu cholestazy lub hemolizy)	<ul style="list-style-type: none"> ● Trwale odstawić produkt Rozlytrek

Działanie niepożądane	Stopień ciężkości*	Modyfikacja dawki
Niedokrwistość lub neutropenia	Stopień 3 lub 4	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie produktu Rozlytek aż do powrotu do stopnia nasilenia mniejszego lub równego 2 lub do stanu wyjściowego • Wznowić leczenie dawką taką samą lub zmniejszoną, w zależności od potrzeb klinicznych
Inne klinicznie istotne działania niepożądane	Stopień 3 lub 4	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie produktu Rozlytek do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub jego poprawy i powrotu do stanu prawidłowego lub do stopnia 1 bądź stanu wyjściowego • Wznowić leczenie taką samą lub zmniejszoną dawką, jeśli zdarzenie ustąpi w ciągu 4 tygodni • Rozważyć trwałe odstawienie produktu, jeśli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 4 tygodni • Trwale odstawić produkt w przypadku nawracających zdarzeń stopnia 4
*Nasilenie zgodne z definicją National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych), wersja 4.0		

Silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A:

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych (patrz punkt 4.4).

W przypadku pacjentów dorosłych, jeśli jednoczesne podanie jest niemożliwe do uniknięcia, stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A z produktem Rozlytek należy ograniczyć do 14 dni, a dawkę produktu Rozlytek należy zmniejszyć w następujący sposób:

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano entrektynibu z udziałem pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność w różnych rodzajach nowotworów

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

Zaburzenia poznawcze

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

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

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

Złamania

Złamania zgłaszano u 21,9% (7/32) pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Złamania kości zgłaszano u pacjentów poniżej 12. roku życia i zlokalizowane były w kończynie dolnej (z tendencją do biodra, kości udowej i kości piszczelowej). Złamania kości u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży zwykle wystąpiły przy minimalnym urazie lub bez związku z urazem. U trzech pacjentów wystąpiło więcej niż jedno złamanie, a u 3 przerwano leczenie produktem Rozlytrek z powodu złamania. Wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie produktem Rozlytrek, a wszystkie przypadki złamania, z wyjątkiem jednego, zostały wyleczone.

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

Hiperurykemia

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

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniach klinicznych z produktem Rozlytrek zgłaszano występowanie zastoinowej niewydolności serca (ang. congestive heart failure, CHF) (patrz punkt 4.8). Działania te obserwowano u pacjentów z występowaniem choroby serca w wywiadzie lub bez występowania choroby serca w wywiadzie i ustępowały one pod wpływem leczenia lekami moczopędnymi i (lub) zmniejszenia dawki/przerwania leczenia produktem Rozlytrek.

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

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

Wydłużenie odstępu QTc

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

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

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

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Interakcje lekowe

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

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

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

Nietolerancja laktozy

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

Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ entrekty nibu na inne produkty lecznicze

Wpływ entrekty nibu na substraty CYP

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

Wpływ entrekty nibu na substraty P-gp

Dane *in vitro* sugerują, że entrekty nib może wywierać hamujące działanie na glikoproteiny P (P-gp).

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

Wpływu entrekty nibu na wchłanianie digoksyny nie uważa się za klinicznie istotny, ale nie wiadomo, czy wpływ entrekty nibu może być większy w przypadku bardziej drażliwych doustnych substratów P-gp takich jak etaksy lan dabigatranu.

Wpływ entrekty nibu na substraty BCRP

W badaniach *in vitro* obserwowano działanie hamujące na BCRP.

Istotność kliniczna tego hamowania jest nieznana, jednak należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania drażliwych substratów BCRP (np. metotreksatu, mitoksantronu, topotekanu, lapatyny bu) i entrekty nibu ze względu na ryzyko zwiększonego wchłaniania.

Wpływ entrekty nibu na substraty innych transporterów

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

Wpływ entrekty nibu na substraty enzymów regulowanych PXR

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

Doustne środki antykoncepcyjne

Obecnie nie wiadomo czy entrekty nib może obniżyć skuteczność drażliwych systemowo hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego kobiety stosujące drażliwe systemowo hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierowe metody mechaniczne (patrz punkt 4.6).

Wpływ innych produktów leczniczych na entrekty nib

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

Wpływ induktorów CYP3A lub P-gp na entrekty nib

Jednoczesne podawanie wielokrotnych doustnych dawek ryfampicyny będącej silnym induktorem CYP3A z pojedynczą doustną dawką entrekty nibu zmniejszyła AUC_{inf} entrekty nibu o 77%, a C_{max} o 56%.

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

Wpływ inhibitorów CYP3A lub P-gp na entrekty nib

Jednoczesne podanie itrakonazolu, będącego silnym inhibitorem CYP3A4, z pojedynczą doustną dawką entrekty nibu zwiększało AUC_{inf} o 600% i C_{max} o 173%.

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

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

Wpływ produktów leczniczych zwiększających pH żołądka na entrekty nib

Jednoczesne podawanie inhibitora pompy protonowej (ang. proton pump inhibitor, PPI) lanzoprazolu z pojedynczą dawką 600 mg entrekty nibu spowodowało zmniejszenie AUC entrekty nibu o 25% i C_{max} o 23%.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym powinny mieć wykonany test ciążowy pod nadzorem medycznym przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Rozlytrek.

Obecnie nie wiadomo czy entrekty nib może obniżyć skuteczność działających systemowo hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Dlatego kobiety stosujące działające systemowo hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierowe metody mechaniczne.

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy entrektynib lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią.

Należy zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia produktem Rozlytrek.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

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

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

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

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

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

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

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

² Neutropenia (neutropenia, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych)

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

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

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

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

⁷ Ataksja (ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia chodu)

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

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

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

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

¹² Hipotensja (hipotensja, hipotensja ortostatyczna)

¹³ Wysypka (wysypka, wysypka grudkowo-płamkowa, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa)

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

¹⁵ Zatrzymanie moczu (zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, zaburzenia oddawania moczu, nagłe parcie na mocz)

¹⁶ Uczucie zmęczenia (uczucie zmęczenia, osłabienie)

¹⁷ Obrzęk (obrzęk twarzy, zatrzymanie płynów, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa)

¹⁸ Ból (ból pleców, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kończyny)

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Młodzież ¹ (N=7)	Wszyscy pacjenci z populacji dzieci i młodzieży (N=32)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów (14,3%), Ból mięśni (14,3%)	Złamania (21,9%)
	Bardzo często	Oslabienie mięśni (28,6%)	Oslabienie mięśni (18,8%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (57,1%)	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (43,8%), Zatrzymanie moczu (21,9%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia (42,9%), Ból (57,1%), Gorączka (57,1%)	Uczucie zmęczenia (43,8%), Ból (46,9%), Gorączka (56,3%), Obrzęk (18,8%)
% dotyczą wszystkich stopni			
¹ Młodzież (w wieku od 12 do <18 lat): Zgłoszonymi działaniami stopnia ≥ 3 były neutropenia i ból głowy			

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia poznawcze

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

Złamania

Złamania wystąpiły u 5,3% (25/475) dorosłych pacjentów i 21,8% (7/32) dzieci i młodzieży. Ogółem, ocena w kierunku zajęcia przez nowotwór miejsca złamania była niewystarczająca, jednak u niektórych pacjentów zgłoszono nieprawidłowości w badaniach radiologicznych mogące wskazywać na zajęcie przez nowotwór tego obszaru. U dwóch pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży wystąpiły obustronne złamania szyjki kości udowej. Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i w populacji dzieci i młodzieży większość złamań stanowiły złamania biodra lub inne złamania kończyn dolnych (np. trzonu kości udowej lub piszczelowej). Nie zaobserwowano przypadków odstawienia leczenia produktem Rozlytrek z powodu złamań.

W przypadku dorosłych pacjentów niektóre złamania wystąpiły w kontekście upadku lub innego urazu danej części ciała. Mediana czasu do wystąpienia złamania wyniosła 3,4 miesiąca (zakres: 0,26 miesiąca do 18,50 miesiąca) u pacjentów dorosłych. Leczenie produktem Rozlytrek zostało czasowo przerwane u 36,0% pacjentów dorosłych, którzy doświadczyli złamania.

W populacji dzieci i młodzieży wszystkie złamania wystąpiły przy minimalnym urazie lub bez związku z urazem. Łącznie 11 działań niepożądanych w postaci złamań było odnotowanych u 7 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży. Mediana czasu do złamania wynosiła 4,3 miesiąca (zakres od 2,46 miesiąca do 7,39 miesiąca) w tej grupie chorych. Leczenie produktem Rozlytrek zostało przerwane u 42,9% (3/7) pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży, u których wystąpiły złamania. Trzy z tych złamań stanowiły stopień 2, a 4 złamania stopień 3. Trzy spośród złamań stopnia 3 były poważne. Nie było doniesień o zajęciu miejsca złamania guzem. We wszystkich przypadkach, oprócz jednego, doszło do wyleczenia złamania.

Ataksja

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

Omdlenia

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

Wydłużenie odstępu QTc

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

Neuropatia obwodowa czuciowa

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

Zaburzenia oka

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

Dzieci i młodzież

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

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

Działaniami niepożądanymi i odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych stopnia nasilenia 3 lub 4 o częstotliwości wyższej (częstotliwość wyższa o co najmniej 5%) wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi były: neutropenia (28,1% w porównaniu z 3,4%), zwiększenie masy ciała (21,9% w porównaniu z 6,9%), ból głowy (6,3% w porównaniu z 0,6%) i złamania kości (12,5% w porównaniu z 1,9%).

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Guzy lite z obecnością fuzji genu *NTRK*

Skuteczność u dorosłych pacjentów

Skuteczność produktu Rozlytek była oceniana na podstawie zbiorczych danych dla podgrup dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami litym z fuzją genu *NTRK*, włączonych do jednego z trzech wieloośrodkowych, otwartych, jednoramiennych badań klinicznych (ALKA, STARTRK-1 i STARTRK-2). Do grupy zbiorczej zostali włączeni pacjenci z guzem litym z potwierdzoną obecnością fuzji genu *NTRK*; z chorobą mierzalną przy użyciu kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) wersja 1.1; którzy zostali poddani obserwacji kontrolnej trwającej co najmniej 6 miesięcy od przyjęcia pierwszej dawki produktu Rozlytek i którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TRK (wyłączano pacjentów ze współwystępującymi mutacjami kierującymi, jeśli były znane). Pacjenci z pierwotnymi guzami OUN byli oceniani osobno z wykorzystaniem kryteriów oceny odpowiedzi w neuroonkologii (ang. Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO). Pacjenci otrzymywali Rozlytek doustnie w dawce 600 mg na dobę do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub do progresji choroby. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR) oceniany przez Zaślepiiony Niezależny Centralny Komitet Oceniający (ang. Blinded Independent Central Review, BICR), zgodnie z RECIST wersja 1.1.

Skuteczność oceniano u 74 pacjentów z guzami litymi z fuzją genu *NTRK* włączonych do tych badań. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: 47,3% mężczyzn, mediana wieku 57 lat (zakres 21 lat do 83 lat), 35% oraz 14,9% pacjentów było odpowiednio w wieku powyżej 65 lat oraz 75 lat, 70% pacjentów rasy białej kaukaskiej, 17,6% pacjentów rasy żółtej, 5,5% pacjentów pochodzenia hiszpańskiego lub Latynosów i 59,7% nigdy niepalących tytoniu. Wyjściowy stan sprawności według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wyniósł 0 (40,5%), 1 (45,9%) lub 2 (13,5%). U większości pacjentów (97,3%) występowały przerzuty [najczęstszą lokalizacją przerzutów było płuco (60,8%), węzły chłonne (52,7%) i mózg (25,7%)], u 2,7% pacjentów choroba była miejscowo zaawansowana. 86,5% pacjentów otrzymało wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, w tym leczenie chirurgiczne (82,4%), radioterapię (63,5%), chemioterapię (81,1%), a 27% pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia systemowego w chorobie przerzutowej. Najczęściej występującymi nowotworami były mięsak (21,6%), rak płuca (17,6%), nowotwory ślinianek (17,6%), rak tarczycy (9,5%), rak jelita grubego (9,5%) oraz rak piersi (8,1%). U większości pacjentów (97,3%) wykryto obecność fuzji genu *NTRK* w oparciu o sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing – NGS) a u 2,7% fuzja genu *NTRK* została wykryta innymi metodami z użyciem kwasów nukleinowych. Całkowita mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,2 miesiąca od momentu otrzymania pierwszej dawki.

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

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

Punkt końcowy oceny skuteczności	Rozlytrek N=74
Pierwszorzędowe punkty końcowe (w ocenie BICR; RECIST 1.1)	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	
Liczba odpowiedzi	47/74
ORR% (95% CI)	63,5% (51,5, 74,4)
Odpowiedź całkowita, n (%)	5 (6,8%)
Odpowiedź częściowa, n (%)	42 (56,8%)
Czas trwania odpowiedzi	
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	21/47 (44,7%)
Mediana, miesiące (95% CI)	12,9 (9,3, NE)
Odpowiedź trwająca 6 miesięcy % (95% CI)	71% (58, 85)
Odpowiedź trwająca 9 miesięcy % (95% CI)	65% (51,80)
Odpowiedź trwająca 12 miesięcy % (95% CI)	55% (39,72)
NE = niemożliwe do oszacowania. Przedziały ufności (CI) obliczono metodą Cloppera-Pearsona. *Mediana i percentyle na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera	

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

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

Typ guza	Liczba pacjentów (N=74)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Zakres (miesiące)
Mięsak	16	9 (56,3)	(29,9, 80,3)	2,8, 15,1
Niedrobnokomórkowy rak płuca	13	9 (69,2)	(38,6, 90,9)	1,4*, 25,9*
Rak ślinianek (MASC)	13	12 (92,3)	(64,0, 99,8)	2,8, 22,1*
Rak piersi (wydzielniczy)	4	4 (100)	(39,8, 100)	5,5, 20,3*
Rak piersi (niewydzielniczy)	2	NE, PR	N.d.	4,2
Rak tarczycy	7	3 (42,9)	(9,9, 81,6)	5,6, 10,9*
Rak jelita grubego	7	2 (28,6)	(3,7, 71)	7,9*, 15,2
Rak neuroendokryny	4	2 (50,0)	(6,8, 93,2)	1,9*, 9,2*
Rak trzustki	3	2 (66,7%)	(9,4, 99,2)	7,1, 12,9
Rak jajnika	1	Bez CR/PD	N.d.	N.d.
Rak błony śluzowej macicy	1	PR	N.d.	26,0*
Rak dróg żółciowych	1	PR	N.d.	9,3
Nowotwór układu pokarmowego (inny)	1	PR	N.d.	5,6*
Neuroblastoma	1	NE	N.d.	N.d.
* cenzurowane ORR: wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; DOR: czas trwania odpowiedzi; MASC: nowotwór złośliwy gruczołów ślinowych, biologicznie i morfologicznie odpowiadający wydzielniczemu rakowi piersi (ang. mammary analogue secretory carcinoma); N.d.: nie dotyczy z powodu małej liczby lub braku odpowiedzi; CR: odpowiedź całkowita (ang. complete response); PR: odpowiedź częściowa (ang. partial response); PD: progresja choroby (ang. progressive disease); NE: niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable)				

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

ORR u 30 pacjentów z szeroką charakterystyką molekularną przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek wynosiła 56,7% [37,4, 74,5]; spośród nich, ORR u 24/30 pacjentów, u których występowały inne zmiany genomowe oprócz fuzji genu *NTRK*, wyniosła 50% [29,1,70,9], a ORR u 6/30 pacjentów bez innych zmian genomowych wyniosła 83,3% [35,9, 99,6].

Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych

W wyniku oceny BICR wskazano podgrupę 16 dorosłych pacjentów, u których występowały przerzuty do OUN przed przystąpieniem do badania, w tym u 8 pacjentów występowały mierzalne zmiany w OUN. Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych (ang. intracranial, IC) oceniona przez BICR według kryteriów RECIST wersja 1.1 stwierdzono u 5 z 8 pacjentów (1 CR i 4 PR) dla ORR 62,5% (95% CI 24,5, 91,5) i DOR NE (5,0, NE). Czterech z tych 8 pacjentów otrzymało radioterapię wewnątrzczaszkową do mózgu w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek.

Pierwotne guzy OUN

W trzech badaniach klinicznych sześciu dorosłych pacjentów z pierwotnymi guzami w OUN było leczonych produktem Rozlytrek z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. U jednego z sześciu dorosłych pacjentów wystąpiła obiektywna odpowiedź oceniana według BICR na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w neuroonkologii (Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO).

Skuteczność u dzieci i młodzieży

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

ROS1-dodatni NDRP

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

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

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

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

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

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

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

Odpowiedź w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych

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

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

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

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu pokarmu na biodostępność entrektylibu.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Entrekty nib i M5 stanowią około 73% radioaktywności w krążeniu układowym przy C_{\max} , i około połowę AUC_{INF} całkowitej radioaktywności.

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane uzyskane z analiz farmakokinetyki populacyjnej wykazują, że u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych dawka 400 mg produktu Rozlytrek na powierzchnię ciała w zakresie 1,11 m² do 1,50 m² podawana raz na dobę oraz dawka 600 mg produktu Rozlytrek na powierzchnię ciała $\geq 1,51$ m² podawana raz na dobę skutkują podobną ekspozycją systemową, jak u pacjentów dorosłych leczonych dawką 600 mg produktu Rozlytrek podawaną raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ eliminacja entrekty nibu zachodzi głównie przez przemiany metaboliczne w wątrobie, zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększyć stężenie entrekty nibu i (lub) jego głównego aktywnego metabolitu M5 w osoczu. Dostępne są ograniczone dane kliniczne pochodzące od pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w farmakokinetyce entrektylibu pod wpływem łagodnych zaburzeń czynności wątroby. Wpływ umiarkowanych do ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę entrektylibu jest nieznaną.

Wpływ wieku, masy ciała, rasy i płci

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

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

Genotoksyczność

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

Zaburzenia płodności

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

Badania toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych

Toksyczne działanie entrektylibu pod wpływem powtarzanej dawki u dorosłych szczurów i psów oraz młodych szczurów obserwowano w OUN (drgawki, nieprawidłowy chód, drżenie) przy ekspozycji $\geq 0,2$ -krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą C_{max} po podaniu zalecanej dawki, na skórze (strupy/rany); stwierdzono również obniżenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek przy ekspozycji $\geq 0,1$ -krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki. Działanie na wątrobę u dorosłych szczurów i psów (podwyższona aktywność ALT i martwica komórek wątrobowych) obserwowano przy ekspozycji $\geq 0,6$ -krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą AUC po podaniu zalecanej dawki. U psów występowała również biegunka przy ekspozycji $\geq 0,1$ -krotności ekspozycji u ludzi według AUC przy zalecanej dawce oraz wydłużenie odstępu QT/QTc przy ekspozycji $\geq 0,1$ -krotności ekspozycji u ludzi wyrażonej za pomocą C_{max} po podaniu zalecanej dawki.

Badanie działania toksycznego u młodych szczurów

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

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

Otoczka kapsułki

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

Tusz drukarski

Szelak
Glikol propylenowy
Indygokarminy lak glinowy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych środków ostrożności podczas przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rozlytrek 100 mg kapsułki twarde

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

Rozlytrek 200 mg kapsułki twarde

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10 sierpnia 2021

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