

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Розлитрек, 100 мг, капсулы

Розлитрек, 200 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: энтректиниб

Розлитрек, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг энтректиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная 65 мг (см. раздел 4.4).

Розлитрек, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мг энтректиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная 130 мг и краситель пищевой желтый № 6 (FD&C Yellow № 6) (E110, CI15985) 0.6 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Розлитрек, 100 мг, капсулы

Капсулы, размер 2, корпус и крышечка капсулы желтого непрозрачного цвета. На корпус капсулы нанесена надпись «ENT 100» синего цвета.

Содержимое капсулы: порошок или порошок с комками от белого до почти белого, бледно-розового или бледно-оранжевого цвета.

Розлитрек, 200 мг, капсулы

Капсулы, размер 0, корпус и крышечка капсулы оранжевого непрозрачного цвета.

На корпус капсулы нанесена надпись «ENT 200» синего цвета.

Содержимое капсулы: порошок или порошок с комками от белого до почти белого, бледно-розового или бледно-оранжевого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Розлитрек в виде монотерапии показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше с солидными опухолями, экспрессирующими слитный ген нейротрофной рецепторной тирозинкиназы (*NTRK*):

- у которых заболевание является местно-распространенным, метастатическим или в том случае, если хирургическая резекция, вероятно, приведет к тяжелым осложнениям и
- которые ранее не получали ингибитор *NTRK*
- у которых отсутствуют удовлетворительные варианты терапии (см. раздел 4.4 и 5.1).

Препарат Розлитрек в виде монотерапии показан к применению у взрослых с *ROS1*-положительным распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), которые ранее не получали терапию ингибитором ROS1.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Розлитрек должен начинать врач, имеющий опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

Отбор пациентов

Солидные опухоли со слияниями генов NTRK

Для отбора пациентов с солидными опухолями со слияниями генов *NTRK*, необходимо провести валидированное количественное определение. Положительный статус слияния генов *NTRK* должен быть установлен до начала терапии препаратом Розлитрек (см. раздел 5.1).

ROS1-положительный НМРЛ

Для отбора пациентов с *ROS1*-положительным НМРЛ необходимо провести валидированное количественное определение. *ROS1*-положительный статус должен быть установлен до начала терапии препаратом Розлитрек (см. раздел 5.1).

Режим дозирования

Взрослые пациенты

Рекомендуемая доза энтректиниба для взрослых пациентов составляет 600 мг один раз в сутки, внутрь.

Дети

Рекомендуемая доза для детей в возрасте от 12 лет и старше составляет 300 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) один раз в сутки, внутрь (см. таблицу 1).

Таблица 1. Рекомендуемые дозы для детей

ППТ	Однократная суточная доза
1.11 – 1.50 м ²	400 мг
≥ 1.51 м ²	600 мг

Длительность применения

Лечение препаратом Розлитрек рекомендуется проводить до прогрессирования заболевания или до развития признаков неприемлемой токсичности.

Задержка приема или пропуск дозы

Если прием очередной дозы препарата Розлитрек пропущен, пациенты могут принять ее позднее, при условии, что интервал между приемом пропущенной дозы и приемом следующей запланированной дозы составляет не менее 12 часов. В случае возникновения рвоты сразу после приема препарата Розлитрек, пациенты могут принять дозу препарата повторно.

Коррекция дозы

Для контроля нежелательных реакций может потребоваться приостановка лечения, уменьшение дозы или прекращение приема препарата Розлитрек, в случае развития отдельных нежелательных реакций (см. таблицу 4) или на основании оценки безопасности и переносимости препарата у пациента лечащим врачом.

Взрослые пациенты

У взрослых пациентов доза препарата Розлитрек может быть уменьшена не более чем в 2 раза в зависимости от переносимости (см. таблицу 2). Если прием препарата в дозе 200 мг один раз в сутки невозможен из-за непереносимости, лечение препаратом Розлитрек следует полностью прекратить.

Таблица 2. Схема снижения дозы для взрослых пациентов

Схема снижения дозы	Уровень дозы
Рекомендуемая доза	600 мг один раз в сутки
Первое снижение дозы	400 мг один раз в сутки
Второе снижение дозы	200 мг один раз в сутки

Дети

У детей в возрасте от 12 лет и старше доза препарата Розлитрек может быть уменьшена не более чем в 2 раза в зависимости от переносимости (см. таблицу 3).

Некоторым детям для достижения рекомендуемой общей сниженной недельной дозы для пациентов детского возраста может потребоваться прерывистая схема приема препарата.

Если прием препарата даже в дозе, сниженной до минимума, невозможен из-за непереносимости, лечение препаратом Розлитрек следует полностью прекратить.

Таблица 3. Схема снижения дозы для детей

Действие	ППТ 1.11 м ² – 1.50 м ² (один раз в сутки)	ППТ ≥ 1.51 м ² (один раз в сутки)
Рекомендуемая доза	400 мг	600 мг
Первое снижение дозы	300 мг	400 мг
Второе снижение дозы	200 мг в течение 5 дней каждую неделю*	200 мг
*5 дней каждую неделю: понедельник, среда, пятница, суббота и воскресенье.		

Рекомендации по коррекции дозы препарата Розлитрек для взрослых пациентов и детей при развитии отдельных нежелательных реакций приведены в таблице 4 (см. разделы 4.4 и 4.8).

Таблица 4. Рекомендации по коррекции дозы препарата Розлитрек при развитии отдельных нежелательных реакций у взрослых пациентов и детей

Нежелательная реакция	Степень тяжести*	Коррекция дозы
Застойная сердечная недостаточность (ЗСН)	Симптоматическая при средней или умеренной активности или напряжении, включая случаи, когда показано вмешательство (2-я или 3-я степень)	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить прием препарата Розлитрек до восстановления до ≤1-й степени тяжести. • Возобновить прием препарата со снижением дозы.
	Тяжелая с симптомами в состоянии покоя, при минимальной активности, или напряжении или когда показано вмешательство (4-я степень)	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить прием препарата Розлитрек до восстановления до ≤1-й степени тяжести. • Возобновить прием препарата со снижением дозы или прекратить прием в соответствии с клиническими показаниями.

Когнитивные нарушения	Непереносимые, но умеренные изменения, мешающие повседневным активностям (непереносимая 2-я степень)	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить прием препарата Розлитрек до восстановления до ≤ 1-й степени или до исходного уровня. • Возобновить прием препарата в той же дозе или со снижением дозы в соответствии с клиническими показаниями.
	Тяжелые изменения, ограничивающие повседневные активности (3-я степень)	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить прием препарата Розлитрек до восстановления до ≤ 1-й степени или до исходного уровня. • Возобновить прием препарата со снижением дозы.
	Явление по поводу которого показано срочное вмешательство (4-я степень)	<ul style="list-style-type: none"> • В случае возникновения длительных, тяжелых или непереносимых явлений прекратить прием препарата в соответствии с клиническими показаниями.
Гиперурикемия	Симптоматическая или 4-й степени	<ul style="list-style-type: none"> • Начать лечение препаратами, снижающими уровень уратов. • Приостановить прием препарата Розлитрек до облегчения признаков или симптомов. • Возобновить прием препарата в той же дозе или со снижением дозы.
Удлинение интервала QT	Интервал QTc от 481 до 500 мс	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить прием препарата Розлитрек до восстановления до исходного уровня. • Возобновить прием препарата в той же дозе.
	Интервал QTc выше 500 мс	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить прием препарата Розлитрек до возвращения значений интервала QTc к исходному уровню. • Возобновить прием препарата в той же дозе, если были выявлены и скорректированы факторы, вызывающие удлинение интервала QT. • Возобновить прием препарата со снижением дозы, если <u>не были</u> установлены другие факторы, вызывающие удлинение интервала QT.

	<p>Двунаправленная желудочковая тахикардия, полиморфная желудочковая тахикардия; признаки/симптомы серьезной аритмии.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Полностью прекратить прием препарата Розлитрек.
<p>Повышение активности трансаминаз</p>	<p>3-я степень</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить прием препарата Розлитрек до восстановления до ≤ 1-й степени или до исходного уровня. • Возобновить прием препарата в той же дозе, если явление разрешится в течение 4 недель. • Полностью прекратить прием препарата, если нежелательная реакция не разрешится в течение 4 недель. • Возобновить прием препарата со снижением дозы, если возникнут рецидивирующие явления 3-й степени, которые разрешатся за 4 недели.
	<p>4-я степень</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить прием препарата Розлитрек до восстановления до ≤ 1-й степени или до исходного уровня. • Возобновить прием препарата со снижением дозы, если явление разрешится в течение 4 недель. • Полностью прекратить прием препарата, если нежелательная реакция не разрешится в течение 4 недель. • Полностью прекратить прием препарата, если возникнут рецидивирующие явления 4-й степени.
	<p>Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы (ВГН), при</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Полностью прекратить прием препарата Розлитрек.

	показателе общего билирубина, более чем в 2 раза превышающем ВГН (при отсутствии холестаза или гемолиза).	
Анемия или нейтропения	3-я или 4-я степень	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить прием препарата Розлитрек до восстановления до ≤ 2-й степени или до исходного уровня. • Возобновить прием препарата в той же дозе или со снижением дозы в соответствии с клиническими показаниями.
Другие клинически значимые нежелательные реакции	3-я или 4-я степень	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить прием препарата Розлитрек до тех пор, пока нежелательная реакция не разрешится или не произойдет восстановление до 1-й степени тяжести или до исходного уровня. • Возобновить прием препарата в той же дозе или со снижением дозы, если явление разрешится в течение 4 недель. • Рассмотреть возможность полного прекращения приема препарата, если нежелательная реакция не разрешится в течение 4 недель. • Полностью прекратить прием препарата, если возникнут рецидивирующие явления 4-й степени.
* Степень тяжести определяется согласно Общим терминологическим критериям для обозначения нежелательных явлений Национального института рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), версия 4.0.		

Мощные или умеренные ингибиторы изофермента СYP3A

Одновременного применения мощных или умеренных ингибиторов изофермента СYP3A с препаратом Розлитрек у взрослых пациентов и детей в возрасте от 12 лет и старше следует избегать (см. раздел 4.4).

Если избежать одновременного применения мощных или умеренных ингибиторов изофермента СYP3A с препаратом Розлитрек у взрослых пациентов нельзя, то оно должно быть ограничено периодом до 14 дней, при этом дозу препарата Розлитрек следует снизить следующим образом:

- 100 мг один раз в сутки при применении с мощными ингибиторами изофермента СУР3А (см. раздел 4.5).
- 200 мг один раз в сутки при применении с умеренными ингибиторами изофермента СУР3А.

После прекращения применения мощных или умеренных ингибиторов изофермента СУР3А можно возобновить лечение препаратом Розлитрек в дозе, которую пациент получал до начала приема мощного или умеренного ингибитора изофермента СУР3А. При применении ингибиторов изофермента СУР3А4 с длительным периодом полувыведения может потребоваться период отмывки (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Розлитрек у пациентов ≥ 65 лет не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата Розлитрек у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется. Применение энтректиниба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести не изучалось (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы препарата Розлитрек у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней или тяжелой степени тяжести не требуется. (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Розлитрек у детей в возрасте младше 12 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Розлитрек принимают внутрь. Капсулы препарата Розлитрек следует проглатывать целиком; открывать или растворять капсулы нельзя, поскольку содержимое капсул очень горькое.

Капсулы препарата Розлитрек можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2), однако их не следует принимать вместе с грейпфрутом или с грейпфрутовым соком (см. раздел 4.5).

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к энтректинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Эффективность при различных типах опухолей

Эффективность препарата Розлитрек была установлена в несравнительных клинических исследованиях с участием относительно небольшой выборки пациентов, с опухолями со слияниями генов *NTRK*.

Эффективность препарата Розлитрек была установлена на основании частоты общего ответа (ЧОО) и длительности ответа (ДО) в ограниченном числе типов опухолей.

Данные могут количественно отличаться в зависимости от типа опухоли, а также в зависимости от сопутствующих геномных альтераций (см. раздел 5.1).

Учитывая вышеизложенное, препарат Розлитрек следует применять только в том случае, когда удовлетворительные варианты терапии отсутствуют (например, для которых не была установлена клиническая польза или такие варианты терапии были исчерпаны).

Когнитивные нарушения

В клинических исследованиях препарата Розлитрек отмечались случаи когнитивных нарушений, включая спутанность сознания, измененное состояние сознания, ухудшение памяти и галлюцинации (см. раздел 4.8). У пациентов старше 65 лет отмечалась большая частота возникновения данных явлений по сравнению с более молодыми пациентами. За пациентами следует наблюдать на предмет признаков когнитивных нарушений.

В зависимости от степени тяжести когнитивного нарушения прием препарата Розлитрек следует скорректировать в соответствии с указаниями, приведенными в таблице 4 раздела 4.2.

Пациентов следует проинформировать о возможности возникновения когнитивных нарушений на фоне лечения препаратом Розлитрек. Пациенты должны быть проинструктированы не управлять транспортными средствами и не работать с механизмами до момента исчезновения симптомов в случае, если у них возникают когнитивные нарушения (см. раздел 4.7).

Переломы

В клинических исследованиях препарата Розлитрек у 21.9% (7/32) детей отмечались переломы (см. раздел 4.8). Переломы наблюдались у пациентов в возрасте младше 12 лет и были локализованы в нижних конечностях (предрасположенность к перелому тазовых, бедренных и большеберцовых костей).

У детей переломы возникали при получении минимальной травмы или без травмы.

У трех пациентов отмечалось более одного перелома, и у трех пациентов лечение препаратом Розлитрек было приостановлено из-за перелома. Все пациенты в дальнейшем продолжили лечение препаратом Розлитрек, все явления переломов, за исключением одного, разрешились.

Пациентов с признаками или симптомами переломов (например, боль, нарушение походки, изменения подвижности, деформация) необходимо незамедлительно обследовать.

Гиперурикемия

У пациентов, получавших лечение энтректинибом, отмечались случаи гиперурикемии. Следует провести анализ уровня мочевой кислоты в сыворотке крови перед началом приема препарата Розлитрек и, периодически, во время терапии. Пациентов следует мониторировать на предмет признаков и симптомов гиперурикемии.

Следует начать лечение препаратами, снижающими уровень уратов, в соответствии с клиническими показаниями, и приостановить прием препарата Розлитрек до облегчения признаков и симптомов гиперурикемии.

Следует скорректировать дозу препарата Розлитрек в зависимости от тяжести явления, как указано в таблице 4 раздела 4.2.

ЗСН

В клинических исследованиях препарата Розлитрек случаи ЗСН отмечались у <5% пациентов (см. раздел 4.8). Данные реакции наблюдались у пациентов независимо от наличия сердечных заболеваний в анамнезе и разрешились у 70% из этих пациентов после соответствующего лечения и/или снижения дозы/приостановки приема препарата Розлитрек.

Следует оценить фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов с симптомами или с известными факторами риска развития ЗСН перед началом лечения препаратом Розлитрек.

Пациенты, принимающие препарат Розлитрек, должны находиться под тщательным наблюдением, и, в случае развития клинических признаков и симптомов ЗСН, включая одышку или отек, должны быть обследованы и получить соответствующее лечение в соответствии с клиническими показаниями.

В зависимости от степени тяжести ЗСН прием препарата Розлитрек следует скорректировать в соответствии с указаниями, приведенными в таблице 4 раздела 4.2.

Удлинение интервала QTc

В клинических исследованиях препарата Розлитрек отмечались случаи удлинения интервала QTc (см. раздел 4.8).

Следует избегать применения препарата Розлитрек у пациентов с интервалом QTc больше 450 мс на исходном уровне, с врожденным синдромом удлиненного интервала QTc, а также у пациентов, принимающих препараты с известной способностью удлинять интервал QTc.

Следует избегать применения препарата Розлитрек у пациентов с нарушением баланса электролитов или значимым заболеванием сердца, включая недавний инфаркт миокарда, ЗСН, нестабильную стенокардию и брадиаритмию.

Если, по мнению лечащего врача, потенциальная польза от лечения препаратом Розлитрек у пациента с любым из этих состояний перевешивает потенциальные риски, следует провести дополнительный мониторинг и рассмотреть необходимость консультации специалиста.

Рекомендуется проведение оценки электрокардиограммы (ЭКГ) и показателей электролитов на исходном уровне и после одного месяца терапии препаратом Розлитрек. Также рекомендуется периодический мониторинг ЭКГ и показателей электролитов в ходе лечения, в соответствии с клиническими показаниями.

В зависимости от степени тяжести удлинения интервала QTc прием препарата Розлитрек следует скорректировать в соответствии с указаниями, приведенными в таблице 4 раздела 4.2.

Женщины с детородным потенциалом

Препарат Розлитрек может оказывать повреждающее действие на плод при его приеме беременной женщиной. Пациентки с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Розлитрек и в течение 5 недель после приема последней дозы.

Пациенты мужского пола и их партнерши с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Розлитрек и в течение 3 месяцев после приема последней дозы (см. разделы 4.6 и 5.3).

Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение препарата Розлитрек с мощным или умеренным ингибитором изофермента CYP3A приводит к повышению концентрации энтректиниба в плазме крови (см. раздел 4.5), что, в свою очередь, может привести к увеличению частоты или степени тяжести нежелательных реакций.

У взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше одновременного применения препарата Розлитрек с мощным или умеренным ингибитором изофермента CYP3A следует избегать.

У взрослых пациентов, если одновременного применения нельзя избежать, следует снизить дозу препарата Розлитрек (см. раздел 4.2).

Во время терапии препаратом Розлитрек, следует избегать употребления грейпфрутов или продуктов, содержащих грейпфрут.

Одновременное применение препарата Розлитрек с мощным или умеренным индуктором изофермента CYP3A или P-гликопротеина (P-gp) приводит к снижению концентрации

энтректиниба в плазме крови (см. раздел 4.5), что, в свою очередь, может снижать эффективность препарата Розлитрек.

Таким образом, одновременного применения препарата Розлитрек с мощным или умеренным индуктором изофермента CYP3A или P-gp следует избегать.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Розлитрек содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Азокраситель (желтый закат (FCF), E110)

Препарат Розлитрек, капсулы 200 мг содержит азокраситель (желтый закат (FCF), E110), который может вызывать аллергические реакции.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние энтректиниба на другие лекарственные препараты

Влияние энтректиниба на субстраты изофермента CYP

Энтректиниб является слабым ингибитором изофермента CYP3A4.

Одновременный прием энтректиниба в дозе 600 мг один раз в сутки с пероральным мидазоламом (чувствительный субстрат изофермента CYP3A4) приводил к повышению площади под кривой концентрация-время (AUC) мидазолама на 50%, но снижал максимальную концентрацию (C_{max}) мидазолама на 21%.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении энтректиниба одновременно с чувствительными субстратами изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизапридом, циклоспорином, эрготамином, фентанилом, пимозидом, хинидином, такролимусом, алфентанилом и сиролимусом) в связи с повышенным риском развития нежелательных реакций.

Влияние энтректиниба на субстраты P-gp

Данные, полученные в условиях *in vitro*, указывают на то, что энтректиниб проявляет ингибирующий потенциал в отношении P-gp.

Одновременный однократный прием энтректиниба в дозе 600 мг с дигоксином (чувствительный субстрат P-gp) приводил к повышению максимальной концентрации (C_{max}) дигоксина на 28% и AUC на 18%. Почечный клиренс дигоксина при монотерапии дигоксином был сходным с таковым при одновременном применении дигоксина с энтректинибом, что указывает на минимальное влияние энтректиниба на почечный клиренс дигоксина.

Влияние энтректиниба на абсорбцию дигоксина не считается клинически значимым, однако неизвестно, может ли влияние энтректиниба на более чувствительные субстраты P-gp, такие как дабигатрана этексилат, быть более значимым.

Влияние энтректиниба на субстраты белка резистентности к раку молочной железы (BCRP)

В исследованиях в условиях *in vitro* отмечалось ингибирование BCRP.

Клиническая значимость данного ингибирования неизвестна, однако рекомендуется соблюдать осторожность при применении энтректиниба одновременно с пероральными субстратами BCRP (например, метотрексатом, митоксантроном, топотеканом, лапатинибом) в связи с риском повышения абсорбции.

Влияние энтректиниба на субстраты других переносчиков

Данные, полученные в условиях *in vitro*, указывают на то, что энтректиниб имеет слабый ингибирующий потенциал в отношении органических анионтранспортирующих полипептидов (OATP)1B1. Клиническая значимость данного ингибирования неизвестна, однако рекомендуется соблюдать осторожность при применении энтректиниба с чувствительными пероральными субстратами OATP1B1 (например, аторвастатином, правастатином, розувастатином, репаглинидом, бозентаном) в связи с риском повышения абсорбции.

Влияние энтректиниба на субстраты ферментов, регулируемых прегнан X рецептором (PXR)

Данные, полученные в условиях *in vitro*, указывают на то, что энтректиниб может индуцировать ферменты, регулируемые PXR (например, семейство изофермента CYP2C или UGT).

Одновременное применение энтректиниба с субстратами изофермента CYP2C8, изофермента CYP2C9 или изофермента CYP2C19 (например, репаглинидом, варфаринном, толбутамидом или омепразолом) может снижать их экспозицию.

Пероральные контрацептивы

На данный момент неизвестно может ли энтректиниб снижать эффективность системных гормональных контрацептивов. Таким образом, женщинам, которые используют системные гормональные контрацептивы, рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод (см. раздел 4.6).

Влияние других лекарственных препаратов на энтректиниб

На основании данных, полученных в условиях *in vitro*, изофермент CYP3A4 является наиболее важным ферментом, опосредующим метаболизм энтректиниба и образование его основного активного метаболита M5.

Влияние индукторов изофермента CYP3A или P-gp на энтректиниб

При многократном пероральном приеме рифампина (мощного индуктора изофермента CYP3A) одновременно с однократным пероральным приемом энтректиниба отмечалось уменьшение AUC от 0 до бесконечности (AUC_{inf}) и C_{max} энтректиниба на 77% и 56%, соответственно.

Одновременного применения энтректиниба с индукторами изофермента CYP3A/P-gp (включая, но не ограничиваясь приведенным списком: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин, зверобой продырявленный, апалутамид, ритонавир) следует избегать.

Влияние ингибиторов изофермента CYP3A или P-gp на энтректиниб

Одновременное применение итраконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A) с однократным пероральным приемом энтректиниба увеличивало AUC_{inf} и C_{max} энтректиниба на 600% и 173%, соответственно.

Одновременного применения энтректиниба с мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A (включая, но не ограничиваясь приведенным списком: ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, грейпфрут или горький апельсин) следует избегать. Если одновременного применения с мощным или умеренным ингибитором изофермента CYP3A избежать нельзя, требуется скорректировать дозу энтректиниба (см. раздел 4.2).

Хотя значимого влияния лекарственных препаратов, ингибирующих P-gp, на фармакокинетику энтректиниба не ожидается, рекомендуется соблюдать осторожность при применении энтректиниба одновременно с мощными или умеренными ингибиторами P-gp (например, верапамилом, нифедипином, фелодипином, флувоксамином, пароксетином) в связи с риском повышения экспозиции последнего (см. раздел 5.2).

Влияние лекарственных препаратов, повышающих pH желудка на энтректиниб

Одновременный однократный прием энтректиниба в дозе 600 мг с лансоприазолом (ингибитор протонного насоса) приводил к снижению AUC энтректиниба на 25% и C_{max} на 23%.

При одновременном приеме препарата Розлитрек с ингибиторами протонного насоса или другими препаратами, повышающими pH желудка (например, антагонистами H₂-рецепторов или антацидами), коррекции дозы не требуется.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом должны пройти тест на беременность под контролем медицинского работника до начала лечения препаратом Розлитрек.

Пациентки с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Розлитрек и в течение 5 недель после приема последней дозы.

На данный момент неизвестно, может ли энтректиниб снижать эффективность системных гормональных контрацептивов (см. раздел 4.5). Таким образом, женщинам, которые используют системные гормональные контрацептивы, рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод.

Пациенты мужского пола и их партнерши с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Розлитрек и в течение 3 месяцев после приема последней дозы (см. раздел 5.3).

Беременность

Данные о применении энтректиниба у беременных женщин отсутствуют. На основании результатов исследований применения энтректиниба у животных и в силу своего механизма действия энтректиниб может оказывать повреждающее действие на плод при его применении беременной женщиной (см. разделы 4.4 и 5.3).

Применение препарата Розлитрек во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется.

Пациенток, принимающих препарат Розлитрек, следует предупредить о возможном повреждающем действии препарата на плод. Пациентки должны быть предупреждены о необходимости обратиться к врачу в случае наступления беременности.

Лактация

Сведения о проникновении энтректиниба (метаболитов) в грудное молоко человека отсутствуют.

Не исключен риск для новорожденных (детей).

В период лечения препаратом Розлитрек грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Исследования фертильности у животных с целью оценки влияния энтректиниба на фертильность не проводились (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Розлитрек оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациенты должны быть проинструктированы не управлять транспортными средствами и не работать с механизмами до момента исчезновения симптомов в случае, если во время лечения препаратом Розлитрек у них возникают нежелательные реакции в виде когнитивных

нарушений, синкопе, помутнения в поле зрения или головокружения (см. разделы 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 20\%$) были усталость, запор, дисгевзия, отек, головокружение, диарея, тошнота, дизестезия, одышка, анемия, увеличение веса, повышение уровня креатинина крови, боль, когнитивные нарушения, рвота, кашель и пирексия.

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями ($\geq 2\%$) были легочная инфекция (5.2%), одышка (4.6%), когнитивные нарушения (3.8%), плевральный выпот (3.0%) и переломы (2.4%). 4.6% пациентов полностью прекратили терапию из-за нежелательных реакций.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблицах 5 и 6 приведены данные о нежелательных реакциях, которые отмечались у взрослых пациентов и детей, получавших препарат Розлитрек в ходе 3 клинических исследований у взрослых (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) и одного клинического исследования у детей (STARTRK-NG). Медиана продолжительности экспозиции составила 5.5 месяцев.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией медицинского словаря для медицинско-правовой деятельности (MedDRA). Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$). В рамках каждого системно-органного класса нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения частоты.

Таблица 5. Нежелательные реакции, которые отмечались у взрослых пациентов и детей, получавших препарат Розлитрек в клинических исследованиях (N=504)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Все степени тяжести (%)	Категория частоты (все степени тяжести)	Степень тяжести ≥ 3 (%)
Инфекции и инвазии	Легочная инфекция ¹	13.1	Очень часто	6.0*
	Инфекция мочевыводящих путей	12.7	Очень часто	2.6
	Анемия	28.2	Очень часто	9.7

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения ²	11.3	Очень часто	4.4
Нарушения метаболизма и питания	Увеличение веса	26.4	Очень часто	7.3
	Снижение аппетита	11.9	Очень часто	0.2
	Гиперурикемия	9.1	Часто	1.8
	Обезвоживание	7.9	Часто	1.0
	Синдром лизиса опухоли	0.2	Нечасто	0.2*
Нарушения со стороны нервной системы	Дистевзия	42.3	Очень часто	0.4
	Головокружение ³	39.7	Очень часто	1.2
	Дизестезия ⁴	29.0	Очень часто	0.2
	Когнитивные нарушения ⁵	24.2	Очень часто	4.4
	Головная боль	17.5	Очень часто	1.0
	Периферическая сенсорная нейропатия ⁶	15.7	Очень часто	1.0
	Атаксия ⁷	15.7	Очень часто	0.8
	Нарушения сна ⁸	13.5	Очень часто	0.4
	Расстройства настроения ⁹	9.1	Часто	0.6
	Синкопе	4.6	Часто	3.0
Нарушения со стороны органа зрения	Помутнение в поле зрения ¹⁰	11.9	Очень часто	0.4
Нарушения со стороны сердца	ЗСН ¹¹	3.0	Часто	2.2
	Удлинение интервала QTc на электрокардиограмме	2.0	Часто	0.6
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия ¹²	16.5	Очень часто	2.4
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	27.0	Очень часто	5.8*
	Кашель	21.4	Очень часто	0.6
	Плевральный выпот	6.9	Часто	2.8
Желудочно-кишечные нарушения	Запор	42.9	Очень часто	0.4
	Диарея	33.5	Очень часто	2.6
	Тошнота	32.1	Очень часто	0.8
	Рвота	23.2	Очень часто	1.2
	Боль в животе	11.1	Очень часто	0.6
	Дисфагия	10.1	Очень часто	0.4

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности АСТ	17.5	Очень часто	3.6
	Повышение активности АЛТ	16.1	Очень часто	3.4
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ¹³	11.5	Очень часто	1.4
	Реакция фоточувствительности	2.8	Часто	0
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия	19.6	Очень часто	0.6
	Артралгия	19.0	Очень часто	0.6
	Мышечная слабость	12.3	Очень часто	1.2
	Переломы ¹⁴	6.2	Часто	2.4
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Повышение уровня креатинина крови	25.4	Очень часто	0.6
	Задержка мочи ¹⁵	10.9	Очень часто	0.6
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость ¹⁶	45.0	Очень часто	5.0
	Отек ¹⁷	37.3	Очень часто	1.4
	Боль ¹⁸	24.4	Очень часто	1.6
	Пирексия	20.0	Очень часто	0.8

* Степени от 3-й до 5-й, в том числе нежелательные реакции с летальным исходом (включая 2 нежелательные реакции пневмонии, 2 реакции одышки и 1 реакцию синдрома лизиса опухоли).

¹ Легочная инфекция (бронхит, инфекция нижних дыхательных путей, легочная инфекция, пневмония, инфекция дыхательных путей, инфекция верхних дыхательных путей).

² Нейтропения (нейтропения, снижение числа нейтрофилов).

³ Головокружение (головокружение, вертиго, постуральное головокружение).

⁴ Дизестезия (парестезия, гиперестезия, гипестезия, дизестезия).

⁵ Когнитивные нарушения (когнитивное нарушение, спутанность сознания, нарушение внимания, ухудшение памяти, амнезия, измененное состояние сознания, галлюцинации, бред, «зрительные галлюцинации» и психическое расстройство).

⁶ Периферическая сенсорная нейропатия (невралгия, периферическая нейропатия, периферическая двигательная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия).

⁷ Атаксия (атаксия, нарушение равновесия, нарушения походки).

⁸ Нарушения сна (гиперсомния, бессонница, нарушения сна, сонливость).

⁹ Расстройства настроения (тревога, аффективная лабильность, аффективное расстройство, агитация, подавленное настроение, эйфорическое настроение, изменение настроения, перепады настроения, раздражительность, депрессия, стойкое депрессивное расстройство, задержка психомоторного развития).

¹⁰ Помутнение в поле зрения (двоение в глазах, помутнение в поле зрения, нарушение зрения).

¹¹ ЗСН (острая правожелудочковая недостаточность, сердечная недостаточность, ЗСН, хроническая правожелудочковая недостаточность, снижение фракции выброса, отек легких).

¹² Артериальная гипотензия (артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия).

¹³ Сыпь (сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь, папулезная сыпь).

¹⁴ Переломы (перелом лодыжки, перелом шейки бедренной кости, перелом бедренной кости, перелом малоберцовой кости, перелом стопы, перелом, перелом плечевой кости, перелом челюсти, перелом нижней конечности, патологический перелом, перелом ребра, компрессионный перелом позвоночника, перелом позвоночника, стрессовый перелом, перелом большеберцовой кости, перелом запястья).

¹⁵ Задержка мочи (задержка мочи, непроизвольное мочеиспускание, затрудненное начало мочеиспускания, болезненное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию).

¹⁶ Усталость (усталость, астения).

¹⁷ Отек (отек лица, задержка жидкости, генерализованный отек, локализованный отек, отек, периферический отек).

¹⁸ Боль (боль в спине, боль в шее, костно-мышечная боль в грудной клетке, костно-мышечная боль, боль в конечности).

Таблица 6. Нежелательные реакции, которые отмечались у детей, получавших препарат Розлитрек в клинических исследованиях

Системно-органный класс	Частота	Подростки¹ (N=7)	Все пациенты детского возраста (N=32)
Инфекции и инвазии	Очень часто		Инфекция мочевыводящих путей (18.8%), Легочная инфекция (12.5%),
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Анемия (57.1%), Нейтропения (42.9%)	Анемия (59.4%), Нейтропения (43.8%)
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Увеличение веса (57.1%), Снижение аппетита (14.3%)	Увеличение веса (50%), Снижение аппетита (31.3%), Обезвоживание (25%)
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Дисгевзия (42.9%), Дизестезия (28.6%), Расстройства настроения (28.6%), Когнитивные нарушения (14.3%), Головная боль (14.3%), Синкопе (14.3%), Периферическая сенсорная нейропатия (14.3%), Нарушения сна (14.3%)	Головная боль (31.3%), Дисгевзия (21.9%), Расстройства настроения (28.1%), Атаксия (15.6%), Нарушения сна (13.3%), Головокружение (12.5%), Периферическая сенсорная нейропатия (12.5%),
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Помутнение в поле зрения (14.3%)	
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Артериальная гипотензия (14.3%)	Артериальная гипотензия (18.8%)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Одышка (28.6%), Кашель (28.6%)	Одышка (18.8%), Кашель (50%), Плевральный выпот (12.5%)

Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота (71.4%), Боль в животе (28.6%), Запор (28.6%)	Тошнота (46.9%), Боль в животе (28.1%), Запор (43.8%), Рвота (34.4%), Диарея (37.5%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Повышение активности АСТ (57.1%), Повышение активности АЛТ (42.9%)	Повышение активности АСТ (50%), Повышение активности АЛТ (50%)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто		Сыпь (25%)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия (14.3%), Миалгия (14.3%)	Переломы (21.9%)
	Очень часто	Мышечная слабость (28.6%)	Мышечная слабость (18.8%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	Повышение уровня креатинина крови (57.1%)	Повышение уровня креатинина крови (43.8%), Задержка мочи (21.9%)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Усталость (42.9%), Боль (57.1%), Пирексия (57.1%)	Усталость (43.8%), Боль (46.9%), Пирексия (56.3%), Отек (18.8%)
% относится ко всем степеням тяжести			
¹ Подростки (12 – <18 лет): отмечались нейтропения и головная боль ≥ 3 степени тяжести			

Описание отдельных нежелательных реакций

Когнитивные нарушения

В клинических исследованиях отмечались различные когнитивные симптомы (см. раздел 4.4), включавшие такие явления, как когнитивные нарушения (6.3%), спутанность сознания (7.3%), нарушение внимания (3.8%), ухудшение памяти (4.2%), амнезия (2.8%), измененное состояние сознания (1.2%), галлюцинации (1.0%), бред (0.8%), зрительные галлюцинации (0.4%) и психическое расстройство (0.2%). Явления 3-й степени тяжести были зарегистрированы у 4.4% пациентов. У взрослых пациентов с заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) на исходном уровне отмечалась более высокая частота возникновения этих нежелательных реакций (29.7%) по сравнению с пациентами

без заболевания ЦНС (23.1%). Медиана времени до развития когнитивных нарушений составила 0.92 месяца.

Переломы

Переломы отмечались у 5.3% (25/475) взрослых пациентов и у 21.8% (7/32) детей. В целом, степень опухолевого поражения в месте перелома не получила достаточной оценки; тем не менее, у некоторых взрослых пациентов были рентгенологически зарегистрированы аномалии, потенциально указывающие на наличие опухолевого поражения. У 2 детей отмечались двусторонние переломы шейки бедренной кости. Как у взрослых пациентов, так и у детей большинство переломов представляли собой переломы тазовой кости или другие виды переломов нижних конечностей (например, диафиза бедренной или большеберцовой кости). Ни один пациент не прекратил лечение препаратом Розлитрек по причине переломов.

У взрослых пациентов некоторые переломы возникали в результате падения или другой травмы пораженного участка. Медиана времени до возникновения перелома у взрослых пациентов составила 3.4 месяца (диапазон: от 0.26 месяца до 18.5 месяцев). Лечение препаратом Розлитрек приостановили по причине переломов 36.0% взрослых пациентов. У детей переломы возникали с минимальной травмой или без травмы. В общей сложности 11 нежелательных реакций переломов отмечалось у 7 детей. Медиана времени до возникновения перелома у детей составила 4.3 месяца (диапазон: от 2.46 месяца до 7.39 месяца). Лечение препаратом Розлитрек приостановили по причине переломов у 42.9% (3/7) детей.

Три случая переломов были 2-й степени тяжести и 4 случая переломов были 3-й степени тяжести.

Три случая переломов 3-й степени тяжести были серьезными. Сообщений об опухолевом поражении в местах переломов не было. Все случаи переломов, за исключением одного, разрешились.

Атаксия

Атаксия (включая явления атаксии, нарушения равновесия и нарушения походки) отмечалась у 15.7% пациентов. Медиана времени до развития атаксии составила 0.4 месяца (диапазон: от 0.03 месяца до 28.19 месяца), а медиана продолжительности составила 0.7 месяца (диапазон: от 0.03 месяца до 11.99 месяца). У большинства пациентов (67.1%) явления атаксии разрешились. Нежелательные реакции, связанные с атаксией, чаще наблюдались у пожилых пациентов (23.8%) по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет (12.8%).

Синкопе

Случаи синкопе отмечались у 4.6% пациентов. У некоторых пациентов был зарегистрирован синкопе одновременно с артериальной гипотензией, обезвоживанием или удлинением интервала QTc, тогда как у других пациентов не было зарегистрировано каких-либо сопутствующих связанных состояний.

Удлинение интервала QTc

Среди 504 пациентов, получавших энтректиниб в клинических исследованиях, у 17 (4.0%) пациентов, которым провели, как минимум, одну оценку ЭКГ после исходного уровня, отмечалось удлинение интервала QTcF >60 мс после начала приема энтректиниба, а у 12 (2.8%) пациентов длительность интервала QTcF составила ≥ 500 мс (см. раздел 4.4).

Периферическая сенсорная нейропатия

Периферическая сенсорная нейропатия отмечалась у 15.7% пациентов. Медиана времени до возникновения явления составила 0.49 месяца (диапазон: от 0.03 месяца до 20.93 месяца), а медиана продолжительности составила 0.8 месяца (диапазон: от 0.07 месяца до 6.01 месяца). У большинства пациентов (55.7%) явление периферической нейропатии разрешилось.

Нарушения со стороны органа зрения

Нарушения со стороны органа зрения, которые отмечались в клинических исследованиях, включали помутнение в поле зрения (8.5%), двоение в глазах (2.6%) и нарушение зрения (1.6%). Медиана времени до развития нарушений со стороны органа зрения составила 1.9 месяца (диапазон: от 0.03 месяца до 21.59 месяца). Медиана продолжительности нарушений со стороны органа зрения составила 1 месяц (диапазон: от 0.03 месяца до 14.49 месяца). У большинства пациентов (61.7%) нарушения со стороны органа зрения разрешились.

Прочие особые популяции

Среди 504 пациентов, получавших энтректиниб в ходе клинических исследований, 130 (25.8%) пациентов были ≥ 65 лет и 34 (6.7%) пациента были ≥ 75 лет. Общий профиль безопасности энтректиниба у пациентов пожилого возраста был сходным с таковым у пациентов <65 лет. Нежелательными реакциями, которые чаще отмечались у пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами <65 лет, были головокружение (48.5% по сравнению с 36.6%), повышение уровня креатинина крови (31.5% по сравнению с 23.3%), и артериальная гипотензия (21.5% по сравнению с 14.7%), атаксия (23.8% по сравнению с 12.8%).

Дети

В целом профиль безопасности препарата Розлитрек у детей соответствовал таковому у взрослых пациентов.

Безопасность препарата Розлитрек у детей установлена на основании экстраполяции данных из трех открытых несравнительных клинических исследований, которые проводились у взрослых пациентов с солидными опухолями со слияниями генов *NTRK* (ALKA, STARTRK-1 и STARTRK-2), и на основании данных, полученных у 32 пациентов детского возраста (30 пациентов было набрано в STARTRK-NG и 2 пациента было набрано в STARTRK-2).

Из них, 2 пациента были младше 2 лет, 23 пациента были в возрасте 2 – 11 лет, 7 пациентов были в возрасте 12 – 17 лет.

Следующие нежелательные реакции и лабораторные отклонения 3-й или 4-й степени тяжести отмечались более часто (как минимум на 5%) у пациентов детского возраста по сравнению со взрослыми пациентами: нейтропения (28.1% по сравнению с 3.4%), увеличение веса (21.9% по сравнению с 6.9%), головная боль (6.3% по сравнению с 0.6%) и переломы костей (12.5% по сравнению с 1.9%).

Данные по безопасности у подростков ограничены, однако профиль безопасности у подростков был сходным с общим профилем безопасности препарата Розлитрек.

Нежелательными реакциями ≥ 3 степени тяжести, которые отмечались у подростков, были нейтропения и головная боль.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел. +7 (499) 578 02 72, +7 (499) 578 02 20 (справочная), +7 (499) 578 06 70 (многоканальный)

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

В клинических исследованиях препарата Розлитрек случаев передозировки не было. При передозировке необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и проводить

поддерживающее лечение. Известного антидота, который можно было бы использовать при передозировке препарата Розлитрек, нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX14

Механизм действия

Энтректиниб представляет собой ингибитор тропомиозин-рецепторных киназ TRKA, TRKB и TRKC (кодируемых *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* соответственно), протоонкогенной тирозин-протеинкиназы (ROS1) и киназы анапластической лимфомы (ALK), значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀) которого составляют от 0.1 до 2 нМ. Основным активным метаболитом энтректиниба, M5, показал аналогичную эффективность и активность против TRK, ROS1 и ALK в условиях *in vitro*.

Слитые белки, которые включают домены киназы TRK, ROS1 или ALK, являются фактором онкогенного потенциала за счет гиперактивации нисходящих сигнальных путей, ведущих к неограниченной пролиферации клеток. Энтректиниб в исследованиях, проведенных в условиях *in vitro* и *in vivo*, продемонстрировал способность к ингибированию линий раковых клеток, полученных из опухолей различных типов, включая подкожные и внутричерепные опухоли, несущие слитые гены *NTRK*, *ROS1* и *ALK*.

Предшествующие курсы терапии другими препаратами, которые ингибируют те же самые киназы, могут способствовать развитию резистентности к энтректинибу.

Мутации резистентности в домене киназы TRK, обнаруженные после отмены энтректиниба, включают *NTRK1* (G595R, G667C) и *NTRK3* (G623R, G623E и G623K).

Мутации резистентности в домене киназы ROS1, обнаруженные после отмены энтректиниба, включают G2032R, F2004C и F2004I.

Молекулярные причины развития первичной резистентности к энтректинибу неизвестны.

В связи с этим невозможно выяснить, влияет ли наличие сопутствующего онкогенного фактора в дополнение к слиянию генов *NTRK* на эффективность ингибирования TRK.

Клиническая эффективность и безопасность

Солидные опухоли со слияниями генов NTRK

Эффективность у взрослых пациентов

Эффективность препарата Розлитрек оценивали в подгруппе взрослых пациентов с неоперабельными или метастатическими солидными опухолями со слияниями генов *NTRK*, которые были включены в одно из трех многоцентровых несравнительных открытых клинических исследований (ALKA, STARTRK-1 и STARTRK-2).

Для включения в объединенную подгруппу у пациентов должны были быть подтвержденные солидные опухоли со слияниями генов *NTRK*; заболевание должно было быть доступным для оценки с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1; продолжительность последующего наблюдения с момента первой оценки опухоли после начала лечения должна была составлять по меньшей мере 12 месяцев, и пациенты не должны были ранее получать терапию ингибитором TRK (пациенты с сопутствующими драйверными мутациями, в тех случаях, когда они были известны, были исключены). Пациентов с первичными опухолями ЦНС оценивали отдельно с использованием критериев оценки ответа на терапию в нейроонкологии (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria, RANO). Пациенты получали препарат Розлитрек, 600 мг, внутрь один раз в сутки до прогрессирования заболевания или до развития признаков неприемлемой токсичности. Первичными конечными точками эффективности были ЧОО и ДО, оцениваемые с использованием заслепленной независимой централизованной оценки (Blinded Independent Central Review, BICR) в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST) v1.1.

Оценка эффективности была проведена у 150 взрослых пациентов с солидными опухолями со слияниями генов *NTRK*, включенных в данные исследования. 49.3% пациентов были мужского пола, медиана возраста составила 59 лет (диапазон: от 21 года до 88 лет), 38% и 12% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет и ≥ 75 лет соответственно, 58.7% были представителями европеоидной расы, 26% – представителями монголоидной расы, 5.4% пациентов – испанского или латиноамериканского происхождения, 63% пациентов никогда не курили.

Общесоматический статус по шкале ECOG (Восточной объединенной онкологической группы) на этапе включения составил 0 (41.3%), 1 (50%) или 2 (8.7%) балла. У большинства пациентов (95.3%) было метастатическое заболевание [наиболее распространенными участками с метастазами были легкие (60.7%), лимфатические узлы (54.7%), кости (27.3%), печень (36%) и головной мозг (20%)], у 4.7% пациентов процесс был местно-распространенным. 81.3% и 60.7% пациентов перенесли хирургическое вмешательство и лучевую терапию по поводу онкологического заболевания соответственно. 77.3% пациентов ранее получали системное противоопухолевое лечение,

в том числе химиотерапию (69.3%), а 34% пациентов ранее не получали системной терапии по поводу метастатического заболевания.

Наиболее распространенными видами рака были саркома (21.3%), рак легкого (20.7%), опухоли слюнных желез (17.3%), рак щитовидной железы (10.7%), колоректальный рак (7.3%) и рак молочной железы (6%). У большинства пациентов (87.3%) отмечалось слияние генов *NTRK*, выявленное с использованием секвенирования следующего поколения (NGS), и у 12.7% пациентов отмечалось слияние генов *NTRK*, выявленное с использованием других тестов на основе нуклеиновых кислот. Медиана общей продолжительности последующего наблюдения составила 30.6 месяца.

Результаты оценки эффективности у пациентов с солидными опухолями со слияниями генов *NTRK* представлены в таблице 7.

Таблица 7. Оценка общей эффективности согласно BICR у взрослых пациентов с солидными опухолями со слияниями генов *NTRK*

Конечная точка оценки эффективности	Розлитрек (N=150)
Первичные конечные точки (оценка согласно BICR; RECIST 1.1)	
Частота объективного ответа	
Количество случаев ответа	92/150
ЧОО,% (95% ДИ)	61.3% (53.0, 69.2)
Полный ответ, n (%)	25 (16.7%)
Частичный ответ, n (%)	67 (44.7%)
ДО*	
Количество (%) пациентов с явлениями	50/92 (54.3%)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	20 (13.2, 31.1)
Ответ на терапию, сохраняющийся в течение 6 месяцев, % (95% ДИ)	83% (75, 91)
Ответ на терапию, сохраняющийся в течение 9 месяцев, % (95% ДИ)	77% (68, 86)
Ответ на терапию, сохраняющийся в течение 12 месяцев, % (95% ДИ)	66% (56, 76)
Доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с использованием метода Клоппера-Пирсона.	
* Значения медианы и процентилей основаны на оценках по методу Каплана-Мейера.	

Данные о ЧОО и ДО, в зависимости от типа опухоли, у взрослых пациентов с солидными опухолями с положительным статусом слияния генов *NTRK* представлены в таблице 8 ниже.

Таблица 8. Эффективность в зависимости от типа опухоли, у взрослых с солидными опухолями с положительным статусом слияния генов *NTRK*

Тип опухоли	Пациенты (N=150)	ЧОО		ДО
		n (%)	95% ДИ	Диапазон (месяцы)
Саркома	32	19 (59.4)	(40.6, 76.3)	2.8, 44.6*
Немелкоклеточный рак легкого	31	20 (64.5)	(45.4, 80.8)	3.7, 58.8*
Рак слюнной железы (MASC)	26	22 (84.6)	(65.1, 95.6)	2.8, 49.7*
Рак молочной железы (секреторный)	6	5 (83.3)	(35.9, 99.6)	5.5, 53.4*
Рак молочной железы (несекреторный)	2	НПО, ЧО	Н/П	4.2
Рак молочной железы (БДУ)	1	НПО	Н/П	Н/П
Рак щитовидной железы	16	10 (62.5)	(35.4, 84.8)	5.6, 44.2*
Колоректальный рак	11	3 (27.3)	(6.0, 61.0)	1.9*, 20.0
Нейроэндокринные опухоли	5	2 (40.0)	(5.3, 85.3)	11.1, 31.1
Опухоли головы и шеи	5	3 (60.0)	(14.7, 94.7)	4.0, 32.6*
Рак поджелудочной железы	4	3 (75.0)	(19.4, 99.4)	7.1, 12.9
Рак неизвестной первичной локализации	3	1 (33.3)	(0.8, 90.6)	9.1
Рак яичника	1	Не ПО/ОП	Н/П	Н/П
Рак эндометрия	1	ЧО	Н/П	38.2
Холангиогенный рак	1	ЧО	Н/П	9.3
Рак желудочно-кишечного тракта (другое)	1	ПО	Н/П	30.4
Нейробластома	1	НПО	Н/П	Н/П
Рак предстательной железы	1	ПЗ	Н/П	Н/П
Рак полового члена	1	ПЗ	Н/П	Н/П
Рак надпочечников	1	ПЗ	Н/П	Н/П

* Цензурированные данные
MASC — аналог секреторной карциномы молочной железы; Н/П — не применимо из-за малого количества или отсутствия ответа на терапию; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; ПЗ — прогрессирующее заболевание; НПО — не поддается оценке.

Из-за редкости злокачественных опухолей со слияниями генов *NTRK* было проведено исследование пациентов с несколькими типами опухолей, при ограниченном количестве пациентов с некоторыми типами опухолей, что привело к неопределенности в оценке ЧОО

для каждого отдельного типа опухоли. Показатель ЧОО в выборке в целом может не отражать ожидаемый ответ для определенного типа опухоли.

Показатель ЧОО у 78 пациентов с широким рядом молекулярных характеристик до начала лечения препаратом Розлитрек составил 53.8% [42.2, 65.2]; показатель ЧОО у 61 из этих пациентов, имевших другие геномные изменения в дополнение к слияниям генов *NTRK*, составил 47.5% [34.6, 60.7], и показатель ЧОО у 17 пациентов без других геномных изменений составил 76.5% [50.1, 93.2].

Ответ внутричерепных опухолей

Оценка с использованием BICR привела к выделению подгруппы из 22 взрослых пациентов с метастазами в ЦНС на исходном уровне, включая 13 пациентов с измеримыми очагами поражения в ЦНС. Ответ внутричерепных опухолей (ВЧО) при оценке с использованием BICR в соответствии с критериями RECIST v1.1 был зарегистрирован у 9 из 13 пациентов (3 ПО и 6 ЧО), при этом показатель ЧОО составил 69.2% (95% ДИ: 38.6, 90.9), а медиана ДО составила 17.2 месяца (95% ДИ: 7.4, НПО). Пять из 13 пациентов получили внутричерепную лучевую терапию на головном мозге в течение 2 месяцев до начала терапии препаратом Розлитрек.

Первичная опухоль ЦНС

В рамках трех исследований 12 взрослых пациентов с первичными опухолями ЦНС получали терапию препаратом Розлитрек при минимальной продолжительности последующего наблюдения 12 месяцев. У одного из 12 взрослых пациентов наблюдался объективный ответ на терапию, при оценке с использованием BICR в соответствии с критериями RANO.

Дети

Эффективность препарата Розлитрек у пациентов детского возраста с 12 лет и старше была установлена на основании экстраполяции данных из трех открытых несравнительных клинических исследований у взрослых пациентов с солидными опухолями, несущими слияние генов *NTRK* (исследования ALKA, STARTRK-1 и STARTRK-2), а также данных об эффективности и фармакокинетике, полученных для пациентов детского возраста, включенных в исследование STARTRK-NG.

Наилучший общий ответ, при оценке с использованием BICR у 5 пациентов детского возраста (все пациенты были в возрасте младше 12 лет и продолжительность последующего наблюдения у них составляла более 6 месяцев; у 3 пациентов были солидные опухоли, и у 2 пациентов были первичные опухоли ЦНС), соответствовал полному ответу в 2 случаях (эпителиоидная глиобластома и инфантильная фибросаркома) и частичному ответу в 3 случаях (низкодифференцированная глиома, инфантильная

фибросаркома и метастатическая меланома). Ответ на терапию у 4 из 5 пациентов детского возраста продолжался на момент окончания сбора данных (см. раздел 4.2).

ROS1-положительный НМРЛ

Эффективность препарата Розлитрек оценивали в объединенной подгруппе пациентов с *ROS1*-положительным метастатическим НМРЛ, которые получали лекарственный препарат Розлитрек 600 мг внутрь один раз в сутки и были включены в одно из трех многоцентровых несравнительных открытых клинических исследований (исследования ALKA, STARTRK-1 и STARTRK-2).

Для включения в объединенную подгруппу у пациентов должен был быть гистологически подтвержденный, рецидивирующий или метастатический *ROS1*-положительный НМРЛ, показатель общесоматического статуса по шкале ECOG должен был составлять ≤ 2 баллов, заболевание должно было быть доступным для оценки с использованием критериев RECIST v1.1, продолжительность последующего наблюдения должна была составлять ≥ 6 месяцев, и пациенты не должны были ранее получать терапию ингибитором ROS1. Всех пациентов обследовали для выявления очагов поражения в ЦНС на исходном уровне.

Первичными конечными точками эффективности являлись ЧОО и ДО, оцениваемые с использованием BICR в соответствии с RECIST v1.1. Вторичные конечные точки для оценки эффективности включали выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ) и, у пациентов с метастазами в ЦНС на исходном уровне, ЧОО-ВЧО и ДО-ВЧО (оценку также проводили согласно BICR с использованием критериев RECIST v1.1).

Оценка эффективности была проведена у 161 пациента с *ROS1*-положительным НМРЛ. 35.4% пациентов были мужского пола, медиана возраста составила 54 года (диапазон: от 20 лет до 86 лет), 24.2% и 4.3% пациентов были в возрасте старше 65 лет и 75 лет соответственно, 44.1% были представителями европеоидной расы, 45.3% – представителями монголоидной расы, 4.3% – представителями негроидной расы, 2.6% пациентов – испанского или латиноамериканского происхождения, 62.7% пациентов никогда не курили.

Общесоматический статус по шкале ECOG на этапе включения составил 0 (41%), 1 (49.1%), или 2 (9.9%) балла. У большинства пациентов (98.1%) было метастатическое заболевание [наиболее распространенными участками с метастазами были лимфатические узлы (69.6%), легкие (50.3%) и головной мозг (32.9%)], у 1.9% пациентов было местно-распространенное заболевание, и 37.3% пациентов ранее не получали системную терапию по поводу метастатического заболевания.

Положительный статус по *ROS1* был определен с использованием NGS у 83% пациентов, с использованием FISH у 9% и с использованием ОТ-ПЦР у 8% пациентов. Медиана общей продолжительности последующего наблюдения, начиная с момента получения первой дозы, составила 15.8 месяца.

Результаты оценки эффективности у пациентов с *ROS1*-положительным НМРЛ представлены в таблице 9.

Таблица 9. Оценка общей эффективности согласно BICR у пациентов с *ROS1*-положительным НМРЛ

Конечная точка оценки эффективности	Розлитрек N=161
Первичные конечные точки (оценка согласно BICR; RECIST 1.1)-	
Частота объективного ответа Количество случаев ответа ЧОО, % (95 % ДИ)	108/161 67.1% (59.25, 74.27)
Полный ответ, n (%) Частичный ответ, n (%)	14 (8.7%) 94 (58.4%)
ДО* Количество (%) пациентов с явлениями Диапазон (месяцы)	48/108 (44.4%) 1.8**, 42.3**
Ответ на терапию, сохраняющийся в течение 6 месяцев, % (95% ДИ)	83% (76, 90)
Ответ на терапию, сохраняющийся в течение 9 месяцев, % (95% ДИ)	75% (67, 84)
Ответ на терапию, сохраняющийся в течение 12 месяцев, % (95% ДИ)	63% (53, 73)
Вторичные конечные точки (оценка согласно BICR; RECIST 1.1)-	
ВБП Количество (%) пациентов с явлениями 6-месячная ВБП (95% ДИ) 9-месячная ВБП (95% ДИ) 12-месячная ВБП (95% ДИ)	82/161 (50.9%) 77% (70, 84) 66% (58, 74) 55% (47, 64)
ОВ* Количество (%) пациентов с явлениями 6-месячная ОВ (95% ДИ) 9-месячная ОВ (95% ДИ) 12-месячная ОВ (95% ДИ)	38/161 (23.6 %) 91% (87, 96) 86% (81, 92) 81% (74, 87)
Доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с использованием метода Клоппера-Пирсона. * Показатели бессобытийной выживаемости основаны на оценках по методу Каплана-Мейера. ** Цензурированные данные.	

У подходящих для оценки эффективности пациентов с *ROS1*-положительным НМРЛ, продолжительность последующего наблюдения у которых составляла ≥ 12 месяцев (N=94), показатель ЧОО составлял 73.4% (95% ДИ: 63.3, 82), медиана ДО составила 16.5 месяца (95% ДИ: 14.6, 28.6), а медиана ВБП составила 16.8 месяца (95% ДИ: 12, 21.4).

Ответ внутричерепных опухолей

Оценка согласно BICR привела к выделению подгруппы из 46 пациентов с *ROS1*-положительным НМРЛ с метастазами в ЦНС на исходном уровне, включая 24 пациента с измеримыми очагами поражения в ЦНС. Ответ внутричерепных опухолей, при оценке с использованием BICR в соответствии с критериями RECIST v1.1, был зарегистрирован у 19 из 24 пациентов (3 ПО и 16 ЧО), при этом показатель ЧОО составил 79.2% (95% ДИ: 57.8, 92.9).

Процент пациентов (95% ДИ) с ДО ≥ 6 месяцев, ≥ 9 месяцев и ≥ 12 месяцев составил 76% (56, 97), 62% (38, 86) и 55% (29, 80) соответственно (оценки по методу Каплана-Мейера). Девять из 24 пациентов получили внутричерепную лучевую терапию на головном мозге в течение 2 месяцев до начала терапии препаратом Розлитрек.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры энтректиниба и его основного активного метаболита (М5) были охарактеризованы у пациентов с солидными опухолями со слияниями генов *NTRK*, и *ROS1*-положительным НМРЛ, а также у здоровых добровольцев.

Фармакокинетика энтректиниба и М5 является линейной и не зависит от дозы или времени. Равновесное состояние достигается в течение одной недели для энтректиниба и в течение двух недель для М5 при ежедневном введении препарата Розлитрек.

Согласно данным, полученным в условиях *in vitro*, энтректиниб является слабым субстратом P-гр. Точный вклад, вносимый P-гр в условиях *in vivo*, неизвестен. Метаболит М5 является субстратом P-гр. Энтректиниб не является субстратом BCRP, но М5 является субстратом BCRP. Энтректиниб и М5 не являются субстратами OATP1B1 или OATP1B3.

Абсорбция

После однократного перорального приема препарата Розлитрек в дозе 600 мг после приема пищи пациентами с положительным по слиянию *NTRK* и *ROS1*-положительным НМРЛ энтректиниб быстро всасывался, время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составило приблизительно от 4 до 6 часов. По данным анализа популяционной фармакокинетики равновесное состояние достигалось в течение 5 дней при приеме 600 мг энтректиниба один раз в сутки.

Клинически значимого влияния приема пищи на биодоступность энтректиниба не наблюдалось.

Распределение

Энтректиниб и его основной активный метаболит М5 имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови человека независимо от концентрации препарата. В плазме крови

человека энтректиниб и М5 имели сходную степень связывания с белками, наблюдалось связывание >99% при клинически значимой концентрации.

После однократного перорального приема энтректиниба среднее геометрическое значение объема распределения (V_z/F) составляло 600 л, что указывает на обширное распределение препарата. Энтректиниб демонстрирует отношение концентраций в головном мозге и в плазме крови в равновесном состоянии от 0.4 до 2.2 у ряда видов животных (у мышей, крыс и собак) при клинически значимых уровнях системной экспозиции.

Биотрансформация

Энтректиниб метаболизируется преимущественно под действием изофермента CYP3A4 (~76%). Небольшой вклад со стороны нескольких других ферментов системы изофермента CYP и UGT1A4, согласно имеющимся оценкам, составляет в общей сложности <25 %. Активный метаболит М5 (образующийся под действием изофермента CYP3A4) и прямой N-глюкуронидный конъюгат, М11, (образующийся под действием UGT1A4) представляют собой два основных циркулирующих метаболита.

Элиминация

Среднее накопление в равновесном состоянии, рассчитанное с использованием модели популяционной фармакокинетики, после приема энтректиниба в дозе 600 мг один раз в сутки составило 1.89 (± 0.381) и 2.01 (± 0.437) для М5. После однократного введения [^{14}C]-меченого энтректиниба 83% радиоактивности выводилось с калом (36% дозы в виде неизменного энтректиниба и 22% в виде М5) при минимальном выведении с мочой (3%). Энтректиниб и М5 составляют примерно 73% радиоактивности в системном кровотоке при C_{max} и примерно половину общей радиоактивности AUC_{inf} .

Рассчитанный методом популяционного анализа фармакокинетики кажущийся клиренс CL/F составил 19.6 л/ч и 52.4 л/ч для энтректиниба и М5 соответственно. Период полувыведения энтректиниба и М5 по расчетам составил 20 и 40 часов соответственно.

Линейность (нелинейность)

Энтректиниб имеет линейную фармакокинетику в диапазоне доз от 100 мг до 600 мг.

Почечная недостаточность

Незначительное количество энтректиниба и активного метаболита М5 выводится в неизменном виде почками (~3 % введенной дозы), указывая на то, что почечный клиренс играет меньшую роль в элиминации энтректиниба. На основании анализа популяционной фармакокинетики нарушение функции почек не оказывает значимого влияния на фармакокинетику энтректиниба. Влияние тяжелого нарушения функции почек на фармакокинетику энтректиниба неизвестно.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетику энтректиниба изучали у пациентов с нарушением функции печени вследствие цирроза и у здоровых добровольцев с нормальной функцией печени. После приема однократной пероральной дозы энтректиниба 100 мг, соотношения геометрических средних (СГС) для AUC_{inf} (90% ДИ) энтректиниба составили 1.57 (1.03; 2.41) для группы пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью), 1.54 (1.06, 2.24) для группы пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и 1.80 (1.22, 2.66) для группы пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью) по сравнению с группой здоровых добровольцев с нормальной функцией печени. Комбинированный показатель АUC для последней измеряемой концентрации (AUC_{last}) энтректиниба и М5 не выявил существенных изменений в группах пациентов с нарушением функции печени по сравнению с группой здоровых добровольцев с нормальной функцией печени.

СГС AUC_{last} (90% ДИ) составили 1.30 (0.889, 1.89) для группы пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести, 1.24 (0.886, 1.73) для группы пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести и 1.39 (0.988, 1.95) для группы пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести по сравнению с группой здоровых добровольцев с нормальной функцией печени.

В дополнение к наблюдаемому небольшому повышению экспозиции энтректиниба, вариабельность системной экспозиции была высокой и отмечавшиеся экспозиции перекрывались между группами исследования.

Таким образом, коррекции дозы энтректиниба у пациентов с сопутствующим нарушением функции печени легкой, средней или тяжелой степени тяжести не требуется.

Лица пожилого возраста

На основании фармакокинетического анализа различий в экспозиции между пациентами ≥ 65 лет и более молодыми пациентами не отмечалось.

Другие особые группы

Не было выявлено каких-либо клинически значимых различий в фармакокинетике энтректиниба в зависимости от возраста (от 4 лет до 86 лет), пола, расовой принадлежности (монголоидная, негроидная и европеоидная раса) и веса (от 32 кг до 130 кг).

Дети

Данные, полученные на основании анализа популяционной фармакокинетики, показывают, что у детей в возрасте от 12 лет и старше прием препарата Розлитрек в дозе 400 мг один раз в сутки при площади поверхности тела от 1.11 м² до 1.50 м² и в дозе 600

мг один раз в сутки при площади поверхности тела $\geq 1.51 \text{ м}^2$ приводит к достижению уровней системной экспозиции, сходных с уровнями, достигаемыми у взрослых пациентов, получающих препарат Розлитрек в дозе 600 мг один раз в сутки.

5.3 Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследования канцерогенности с целью определения канцерогенного потенциала энтректиниба не проводились.

Генотоксичность

В анализе на обратные мутации бактерий (тест Эймса) в условиях *in vitro* энтректиниб не проявил мутагенности, однако был выявлен потенциал аномальной хромосомной сегрегации (анеугенности) в культивируемых лимфоцитах периферической крови человека. Энтректиниб не проявил кластогенной или анеугенной активности в микроядерном тесте в условиях *in vivo* у крыс и не вызывал повреждения ДНК в анализе методом ДНК-комет у крыс.

Нарушение фертильности

Специальные исследования фертильности у животных для оценки влияния энтректиниба не проводились. В исследованиях токсичности при многократном введении у крыс и собак не наблюдалось какого-либо нежелательного влияния энтректиниба на мужские и женские репродуктивные органы при экспозиции приблизительно в 2.4 и 0.6 раз соответственно превышающей таковую у человека (на основании AUC) при его приеме в рекомендованной дозе.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях эмбриофетального развития у крыс наблюдалось токсическое действие на материнский организм (уменьшенный прирост веса и пониженное потребление корма) и пороки развития плода (включая дефекты закрытия тела и аномалии развития позвонков и ребер) при дозе энтректиниба 200 мг/кг/сутки, что соответствует приблизительно 2-кратному уровню экспозиции у человека (на основании AUC) при его приеме в рекомендованной дозе. Дозозависимое снижение веса плода (при низкой, средней и высокой дозе) и ослабление окостенения скелета (при средней и высокой дозе) наблюдались при уровнях экспозиции, эквивалентных <2-кратному уровню экспозиции у человека (на основе AUC) при его приеме в рекомендованной дозе.

Исследования токсичности при многократном введении

В исследованиях токсичности при многократном введении у взрослых крыс и собак, а также у неполовозрелых крыс наблюдались связанные с энтректинибом токсические явления со стороны ЦНС (судороги, нарушение походки, тремор) – при уровнях экспозиции

≥ 0.2 -кратных относительно уровня экспозиции у человека (на основе C_{max}) при его приеме в рекомендованной дозе, со стороны кожи (струпья/нагноения), а также пониженные параметры эритроцитов — при уровнях экспозиции, ≥ 0.1 -кратных относительно уровня экспозиции у человека (на основе AUC) при его приеме в рекомендованной дозе. У взрослых крыс и собак влияние на печень (повышение уровня АЛТ и гепатоцеллюлярный некроз) наблюдалось при уровнях экспозиции, ≥ 0.6 -кратных относительно уровня экспозиции у человека (на основе AUC) при его приеме в рекомендованной дозе. У собак также наблюдалась диарея при уровнях экспозиции, ≥ 0.1 -кратных относительно уровня экспозиции у человека (на основе AUC) при его приеме в рекомендованной дозе, а также удлинение интервала QT/QTc при уровнях экспозиции, ≥ 0.1 -кратных относительно уровня экспозиции у человека (на основе C_{max}) при его приеме в рекомендованной дозе.

Токсикологическое исследование на неполовозрелых крысах

В 13-недельном токсикологическом исследовании на неполовозрелых крысах животные получали препарат ежедневно с постнатального дня 7 до дня 97 (что приблизительно соответствует периоду от новорожденного до взрослого у человека). В дополнение к влиянию на ЦНС наблюдались птоз и влияние на кожу, снижение параметров эритроцитов, а также влияние на рост и развитие в фазе введения препарата и в фазе восстановления, включая замедление прироста веса и замедленное половое созревание (при дозе ≥ 4 мг/кг/сутки, что соответствует приблизительно 0.1 от уровня экспозиции у человека (на основе AUC) при рекомендованной дозе).

Наблюдалось возникновение нейроповеденческих нарушений при функциональных наблюдательных пробах (пониженный раскос стопы при приземлении, пониженная сила захвата передней и задней лапы, проявляющаяся в более позднем возрасте) и при оценке способности к обучению и памяти (при дозе ≥ 8 мг/кг/сутки, что соответствует приблизительно 0.2 от уровня экспозиции у человека (на основе AUC) при применении рекомендованной дозе), а также уменьшенная длина бедренной кости (при дозе ≥ 16 мг/кг/сутки, что соответствует приблизительно 0.3 от уровня экспозиции у человека (на основе AUC) при его приеме в рекомендованной дозе).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Розлитрек, 100 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

лактоза безводная;

целлюлоза микрокристаллическая;

винная кислота;
гипромеллоза;
кросповидон;
магния стеарат;
кремния диоксид коллоидный.

Оболочка капсулы:

гипромеллоза;
титана диоксид (E171, CI77891);
железа оксид желтый (E172, CI77492).

Чернила для нанесения надписи на капсуле:

шеллак;
пропиленгликоль;
аммиака раствор концентрированный;
алюминиевый лак FD&C Синий №2.

Розлитрек, 200 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

лактоза безводная;
целлюлоза микрокристаллическая;
винная кислота;
гипромеллоза;
кросповидон;
магния стеарат;
кремния диоксид коллоидный.

Оболочка капсулы:

гипромеллоза;
титана диоксид (E171, CI77891);
краситель пищевой желтый № 6 (FD&C Yellow № 6) (E110, CI15985).

Чернила для нанесения надписи на капсуле:

шеллак;
пропиленгликоль;
аммиака раствор концентрированный;
алюминиевый лак FD&C Синий №2.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить флакон плотно закрытым для защиты от влаги.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Розлитрек, 100 мг, капсулы

По 30 капсул во флакон из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с завинчивающейся крышкой из полипропилена/полиэтилена со встроенным осушителем (силикагель), контролем первого вскрытия и защитой от вскрытия детьми.

1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

Розлитрек, 200 мг, капсулы

По 90 капсул (дозировка 200 мг) во флакон из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с завинчивающейся крышкой из полипропилена/полиэтилена со встроенным осушителем (силикагель), контролем первого вскрытия и защитой от вскрытия детьми.

1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

www.roche.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

www.roche.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001399)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации: 10.11.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Розлитрек доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>

Установление пострегистрационных мер.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации» и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.