

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 100 mg hårde kapsler.

Rozlytrek 200 mg hårde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Rozlytrek 100 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 100 mg entrectinib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 65 mg lactose.

Rozlytrek 200 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 200 mg entrectinib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 130 mg lactose og 0,6 mg af azo-farvestoffet sunset yellow FCF (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Rozlytrek 100 mg hårde kapsler

Str. 2 (18 mm lang), hård kapsel med gul, uigennemsigtig bund og hætte med ENT 100 trykt i blå på hættens.

Rozlytrek 200 mg hårde kapsler

Str. 0 (21,7 mm lang), hård kapsel med orange, uigennemsigtig bund og hætte med ENT 200 trykt i blå på hættens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Neurotrofisk tyrosinreceptorkinase (NTRK)-genfusion

Rozlytrek er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne og børn over 1 måned med solide tumorer, med en NTRK-genfusion,

- der har en sygdom, lokalt avanceret, metastatisk eller hvor kirurgisk resektion sandsynligvis vil resultere i svær morbiditet, og
- der ikke tidligere er behandlet med en NTRK-inhibitor
- der ikke har nogen tilfredsstillende behandlingsmuligheder (se pkt. 4.4 og 5.1).

ROS1-genfusion

Rozlytrek er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med ROS1-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke tidligere er behandlet med ROS1 inhibitorer.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Rozlytrek bør initieres af en læge med erfaring med kræftbehandling.

Patientudvælgelse

NTRK-genfusion

Udvælgelse af patienter med NTRK-genfusionspositive solide tumorer bør baseres på valideret metode. NTRK-genfusionspositiv status bør bestemmes inden påbegyndelse af behandling med Rozlytrek (se pkt. 5.1).

ROS1-genfusion

Udvælgelse af voksne patienter med ROS1-positiv NSCLC bør baseres på valideret metode. ROS1-positiv status bør bestemmes inden påbegyndelse af behandling med Rozlytrek (se pkt. 5.1).

Dosering

Rozlytrek fås som hårde kapsler eller filmovertrukket granulat.

Lægen skal ordinere den bedst egnede lægemiddelform i henhold til den påkrævede dosis og patientens behov.

- Hele kapsler anbefales til patienter, som kan synke hele kapsler, og hvor den nødvendige dosis er et multiplum af 100 mg. Patienter, som har problemer med eller ikke kan synke kapsler, eller hvor enteral administration (f.eks. gastrisk eller nasogastrisk) er nødvendig, kan få behandling med Rozlytrek-kapsler som en oral suspension. Se punktet om administration nedenfor og pkt. 6.6.
- Rozlytrek filmovertrukket granulat anbefales til pædiatriske patienter, som har problemer med eller ikke kan synke kapsler, men som kan synke blød mad, og hvor den nødvendige dosis er et multiplum af 50 mg. Filmovertrukket granulat skal drysses på blød mad. Se produktresuméet for Rozlytrek filmovertrukket granulat for information om ordination.

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne er 600 mg entrectinib, én gang dagligt.

Pædiatriske population

Pædiatrisk population >6 måneder

Den anbefalede dosis til pædiatriske patienter >6 måneder er baseret på kropsoverfladeareal (BSA) (se tabel 1). Patienter, som har problemer med eller ikke kan synke kapsler, men som kan synke blød mad, og hvor den nødvendige dosis er et multiplum af 50 mg, kan få behandling med Rozlytrekfilmovertrukket granulat. Se produktresuméet for Rozlytrek filmovertrukket granulat for information om ordination.

Tabel 1: Anbefalet dosering til pædiatriske patienter >6 måneder

Kropsoverfladeareal*	Dosis én gang dagligt
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m ² **
0,43 m ² to 0,50 m ²	100 mg
0,51 m ² - 0,80 m ²	200 mg
0,81 m ² - 1,10 m ²	300 mg
1,11 m ² - 1,50 m ²	400 mg
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg

*Kategoriene for kropsoverfladeareal og den anbefalede dosis i tabel 1 er baseret på nøje at nå en dosis svarende til 300 mg/m²

**For at muliggøre dosisstigninger på 10 mg ad gangen, kan der gives kapsler i form af en oral suspension. Se afsnittet om administration nedenfor og punkt. 6.6

Pædiatriske patienter >1 måned til ≤6 måneder

Den anbefalede dosis til pædiatriske patienter >1 måned til ≤6 måneder er 250 mg entrectinib pr. m² kropsoverfladeareal én gang dagligt, i form af kapsler til oral suspension eller filmovertrukket granulat.

For at muliggøre dosisstigninger på 10 mg ad gangen, kan der administreres kapsler i form af en oral suspension (oral eller enteral administration). Den daglige dosis, der skal administreres, skal afrundes til nærmeste 10 mg som beskrevet i punktet om administration nedenfor og pkt. 6.6.

Varighed af behandling

Det anbefales, at patienterne behandles med Rozlytrek indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Forsinkede eller manglende doser

Hvis patienten springer en planlagt dosis af Rozlytrek over, kan den manglende dosis tages, hvis der er mere end 12 timer til næste dosis skal være taget.

Ved hele kapsler kan patienten, i tilfælde af opkastning umiddelbart efter en dosis af Rozlytrek er indtaget, gentage dosering.

Når kapsler administreres som en oral suspension af andre end sundhedspersonale (f.eks. omsorgspersoner eller forældre), og der sker helt eller delvis opkastning umiddelbart efter administration af en dosis, skal omsorgspersonerne kontakte sundhedspersonalet for at aftale, hvad der skal ske.

Ændringer i dosis

Nogle bivirkninger (se tabel 3) kan nødvendiggøre midlertidig afbrydelse af behandlingen, reduktion af dosis eller seponering af behandling med Rozlytrek, afhængigt af lægens vurdering af patientens sikkerhed og hvor godt lægemidlet tåles.

Voksne

Hos voksne kan dosis af Rozlytrek reduceres op til 2 gange, afhængigt af tolerabilitet (se tabel 2). Behandling med Rozlytrek bør seponeres permanent, hvis patienten ikke tåler en dosis på 200 mg, én gang dagligt.

Pædiatrisk population

Hos pædiatriske patienter over 1 måned, kan dosis af Rozlytrek reduceres op til 2 gange, afhængigt af tolerabilitet (se tabel 2).

Tabel 2: Skema for dosisreduktion hos voksne og pædiatriske patienter

Startdosis Én gang daglig	Første dosisreduktion	Anden dosisreduktion	Permanent seponering af Rozlytrek hos patienter, som ikke tolererer Rozlytrek efter to dosisreduktioner.
250 mg/m ²	Reducer den daglige dosis til 2/3 af startdosis*	Reducer den daglige dosis til 1/3 af startdosis*	
100 mg	50 mg eller 100 mg én gang dagligt ifølge skemaet**	50 mg én gang dagligt	
200 mg	150 mg én gang dagligt	100 mg én gang dagligt	
300 mg	200 mg én gang dagligt	100 mg én gang dagligt	
400 mg	300 mg én gang dagligt	200 mg én gang dagligt	
600 mg	400 mg én gang dagligt	200 mg én gang dagligt	
* For at muliggøre dosisstigninger på 10 mg ad gangen, kan kapslerne gives i form af en oral suspension. Se punktet om administration nedenfor og pkt. 6.6. ** Mandag (100 mg), tirsdag (50 mg), onsdag (100 mg), torsdag (50 mg), fredag (100 mg), lørdag (50 mg) og søndag (100 mg).			

Anbefalinger for dosisændringer hos voksne og børn i tilfælde af specifikke bivirkninger er angivet i tabel 3 (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabel 3: Anbefalet Rozlytrek dosisændringer ved bivirkninger hos voksne og børn

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
Hjerteinsufficiens	Symptomatisk ved mild til moderat aktivitet eller fysisk anstrengelse, inklusive hvor intervention er indiceret (grad 2 eller 3)	- Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til ≤ grad 1 - Genoptag behandling i reduceret dosis
	Svær med symptomer under hvile, minimal aktivitet, fysisk anstrengelse eller hvor intervention er indiceret (grad 4)	- Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til ≤ grad 1 - Genoptag behandling i reduceret dosis eller seponér, hvis det er klinisk relevant
Kognitive forstyrrelser	Intolerable, men moderate ændringer, som interfererer med daglige aktiviteter (intolerabel grad 2)	- Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til ≤ grad 1 eller <i>baseline</i> - Genoptag behandling i samme eller reduceret dosis, hvis det er klinisk relevant
	Svære ændringer, som begrænser daglige aktiviteter (grad 3)	- Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til ≤ grad 1 eller <i>baseline</i> - Genoptag behandling i reduceret dosis
	Akut bivirknings-intervention indiceret (grad 4)	I forlængede, svære eller utålelige tilfælde, seponér Rozlytrek, hvis det er klinisk relevant

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
Hyperurikæmi	Symptomatisk eller grad 4	• Påbegynd uratsænkende behandling • Afbryd behandlingen af Rozlytrek indtil bedring af symptomerne • Genoptag behandlingen af Rozlytrek i samme eller reduceret dosis
Forlænget QT-interval	QTc mellem 481 og 500 ms	• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau • Genoptag behandlingen af Rozlytrek i samme dosis
	QTc større end 500 ms	• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil QTc-interval er bedret til <i>baseline</i>-niveau • Genoptag behandling i samme dosis, hvis faktorerne, som forårsagede forlænget QT-interval, er identificerede og korrigerede • Genoptag behandling i reduceret dosis, hvis andre faktorer, som forårsagede forlænget QT-interval, ikke er identificerede
	Torsade de pointes; polymorf ventrikulær takykardi; tegn/symptomer på alvorlig arytmi	• Seponér behandling med Rozlytrek
Forhøjede aminotransferase	Grad 3	• Afbryd behandlingen af Rozlytrek indtil bedring til $\leq$ grad 1 eller baseline • Genoptag behandling i samme dosis, hvis normalisering indtræder indenfor 4 uger • Seponér behandlingen hvis bivirkningerne ikke forsvinder indenfor 4 uger • Genoptag behandlingen i reduceret dosis ved gentagne grad 3 tilfælde, der normaliseres indenfor 4 uger
	Grad 4	• Afbryd behandlingen af Rozlytrek indtil bedring til $\leq$ grad 1 eller baseline • Genoptag behandling i reduceret dosis hvis normalisering indtræder indenfor 4 uger • Seponér behandling hvis bivirkningerne ikke forsvinder indenfor 4 uger • Seponér behandlingen for tilbagevendende grad 4-hændelser
	ALAT eller ASAT > 3 gange øvre normalgrænse med samtidig total bilirubin > 2 gange øvre normalgrænse (i fravær af kolestase eller hæmolyse)	• Seponér behandlingen med Rozlytrek
Anæmi eller neutropeni	Grad 3 eller 4	• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til $\leq$ grad 2 eller til baseline

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
		Genoptag behandling i samme dosis eller i reduceret dosis, afhængigt af hvad der er klinisk hensigtsmæssigt
Andre klinisk relevante bivirkninger	Grad 3 eller 4	- Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bivirkningerne ophører eller bedres til grad 1 eller baseline - Genoptag behandling i samme eller reduceret dosis, hvis normalisering indtræder indenfor 4 uger - Overvej at seponere behandlingen hvis bivirkningerne ikke forsvinder indenfor 4 uger - Seponér behandling for tilbagevendende grad 4-hændelser
*Sværhedsgrad defineret ved NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0		

Stærke eller moderate CYP3A-hæmmere

Samtidig brug af stærke eller moderate CYP3A-hæmmere hos voksne og pædiatriske patienter over 1 måned bør undgås (se pkt. 4.4).

Hvis samtidig anvendelse af stærke eller moderate CYP3A-hæmmere hos voksne er uundgåeligt, skal anvendelsen begrænses til 14 dage og Rozlytrek-dosis bør reduceres som følger:4:

- 100 mg én gang dagligt ved samtidig brug af stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5)
- 200 mg én gang dagligt ved samtidig brug af moderate CYP3A-hæmmere.

Efter seponering af samtidigt administrerede stærke eller moderate CYP3A-hæmmere, kan behandling med Rozlytrek genoptages i den dosis, der blev givet inden behandlingen med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere. En udvaskningsperiode for CYP3A4-hæmmere med en lang halveringstid kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Leverinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) leverinsufficiens (se pkt. 5.2). Patienter med alvorlig leverinsufficiens bør monitoreres for leverfunktion og bivirkninger (se tabel 3).

Nyreinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nyreinsufficiens. Entrectinib er ikke undersøgt hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Entrectinibs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 1 måned er ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Rozlytrek er til oral eller enteral administration (f.eks. gastrisk eller nasogastrisk).

Rozlytrek kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2) men må ikke tages sammen med grapefrugt, grapefrugtjuice eller pomeranser (se pkt. 4.5).

De hårde kapsler skal synkes hele. Kapslerne må ikke knuses eller tygges.

Kapsler administreret som en oral suspension

For nærmere oplysninger om klargøring af kapslerne til oral suspension, se pkt. 6.6.

Rozlytrek skal tages umiddelbart efter klargøring af den orale suspension. Kassér suspensionen, hvis den ikke er brugt inden for 2 timer (se pkt. 6.4).

Patienten skal drikke vand efter indtagelse af den orale suspension for at sikre, at alt lægemiddel er sunket. Hvis enteral (f.eks. gastrisk or nasogastrisk) administration er nødvendig, skal den orale suspension administreres via sonden. Sonden skal skylles med vand eller mælk efter indgivelse af Rozlytrek. Følg producentens anvisninger for den enterale sonde til administration af lægemidlet, se pkt. 6.6.

Nærmere oplysninger om administration af kapslerne som oral suspension findes i brugsanvisningen til sidst i indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekt på tværs af tumortyper

Effekten ved Rozlytrek er blevet fastlagt i et enkelt-armet klinisk studie, der omfattede et relativt lille antal patienter, hvis tumorer udviste NTRK-genfusioner. Effekten af Rozlytrek er blevet vist på baggrund af den samlede responsrate og responsvarighed i et begrænset antal af tumortyper. Effekten kan være kvantitativt forskellig, afhængigt af tumortype såvel som af samtidig genforandring (se pkt. 5.1). Af disse årsager bør Rozlytrek kun bruges hvis der ikke er nogen tilfredsstillende behandlingsmuligheder (dvs. for hvilken der ikke er fastslået klinisk effekt, eller hvor sådanne behandlingsmuligheder er udtømt).

Kognitive forstyrrelser

Der er indberettet tilfælde af kognitive forstyrrelser, inklusive konfusion, ændret mentalstatus, svækket hukommelse og hallucinationer i kliniske forsøg med Rozlytrek (se pkt. 4.8). Patienter ældre end 65 år havde disse bivirkninger hyppigere end yngre patienter. Patienter bør monitoreres for tegn på kognitive forandringer.

Afhængigt af sværhedsgraden af kognitive forstyrrelser bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i tabel 3 i pkt. 4.2.

Patienterne bør rådgives i forhold til risikoen for kognitive forandringer forbundet med behandling med Rozlytrek. Patienterne bør vejledes i ikke at køre bil eller betjene maskiner indtil symptomerne ophører, hvis de oplever kognitive forstyrrelser (se pkt. 4.7).

Frakturer

Frakturer er blevet rapporteret hos 29,7 % (27/91) pædiatriske patienter behandlet med Rozlytrek i kliniske forsøg (se pkt. 4.8). Knoglefrakturer forekom oftest hos pædiatriske patienter under 12 år, og var lokaliseret i underekstremiteterne (med en prædilektion for lårben, skinneben, fod og lægben). Hos både voksne og pædiatriske patienter forekom nogle frakturer i forbindelse med et fald eller anden trauma i det berørte område. Fjorten pædiatriske patienter havde mere end én forekomst af fraktur. Frakturerne heledes hos størstedelen af de pædiatriske patienter (se pkt. 4.8). Fem pædiatriske patienters behandling med Rozlytrek blev afbrudt grundet frakturer. Seks pædiatriske patienter fik seponeret behandlingen grundet frakturer.

Patienter med tegn eller symptomer på frakturer (f.eks. smerter, ændringer i bevægelighed, deformitet) bør evalueres straks.

Hyperurikæmi

Hyperurikæmi er blevet observeret hos patienter behandlet med entrectinib. Niveaueet for serum urinsyre bør vurderes før behandlingsstart og periodisk under behandlingen med Rozlytrek. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på hyperurikæmi. Behandling med uratsænkende lægemidler skal påbegyndes som klinisk indikeret, og Rozlytrek afbrydes efter tegn og symptomer på hyperurikæmi. Rozlytrek-dosis skal modificeres baseret på sværhedsgraden som beskrevet i tabel 3 i pkt. 4.2.

Hjerteinsufficiens

Der er indberettet tilfælde af hjerteinsufficiens hos 5,4 % af patienterne på tværs af de kliniske forsøg med Rozlytrek (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger blev observeret hos patienter med eller uden hjertesygdom i anamnesen og forsvandt hos 63,0 % af disse patienter efter påbegyndelse af passende klinisk behandling og/eller dosisreduktion/afbrydelse af Rozlytrek.

Patienter med symptomer på eller kendte risikofaktorer for hjerteinsufficiens eller venstre ventrikel ejektionsfraktion bør vurderes inden påbegyndelse af behandling med Rozlytrek. Patienter i behandling med Rozlytrek bør monitoreres omhyggeligt, og patienter med kliniske tegn og symptomer på hjerteinsufficiens, inklusive stakåndethed og ødem, bør evalueres og behandles på klinisk relevant vis.

Afhængigt af sværhedsgraden af hjerteinsufficiens, bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i tabel 3 i pkt. 4.2.

Forlænget QTc-interval

Der er observeret tilfælde af forlænget QTc-interval hos patienter behandlet med Rozlytrek i kliniske forsøg (se pkt. 4.8).

Brug af Rozlytrek bør undgås hos patienter med et *baseline* QTc-interval længere end 450 ms, hos patienter med medfødt langt QTc-syndrom og hos patienter i behandling med lægemidler, der kan forlænge QTc-intervallet.

Behandling med Rozlytrek bør undgås hos patienter med elektrolytubalance eller signifikant hjertesygdom, inklusive nylig myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens, ustabil angina og bradyarytmier. Såfremt den behandlende læge vurderer, at den gavnlige effekt af Rozlytrek opvejer de potentielle risici hos patienter med disse tilstande, bør supplerende overvågning finde sted og en specialistkonsultation bør overvejes.

Det anbefales at få EKG og elektrolytter vurderet ved *baseline* og efter 1 måneds behandling med Rozlytrek. Periodisk monitorering af EKG og elektrolytter, som er klinisk relevant under behandling med Rozlytrek, anbefales også.

Afhængigt af sværhedsgraden af QTc-forlængelsen, bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i tabel 3 i pkt. 4.2.

Kvinder i den fødedygtige alder

Rozlytrek kan forårsage fosterskader, hvis det administreres til en gravid kvinde. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i op til 5 uger efter sidste dosis Rozlytrek.

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under behandling med Rozlytrek og i op til 3 måneder efter sidste dosis (se pkt. 4.6 og 5.3).

Lægemiddelinteraktioner

Samtidig brug af Rozlytrek og stærke eller moderate CYP3A-hæmmere øger entrectinibs plasmakonzentration (se pkt. 4.5), hvilket kan øge frekvensen eller sværhedsgraden af bivirkninger. Samtidig brug af Rozlytrek og stærke eller moderate CYP3A-hæmmere bør undgås. Hvis samtidig brug ikke kan undgås hos voksne, skal Rozlytrek-dosis reduceres (se pkt. 4.2).

Under behandling med Rozlytrek bør indtagelse af grapefrugt, grapefrugtprodukter og pomeranser undgås.

Samtidig brug af Rozlytrek og stærke eller moderate CYP3A- eller P-gp-induktorer nedsætter entrectinibs plasmakonzentration (se pkt. 4.5), hvilket kan reducere effekten af Rozlytrek, og bør undgås.

Lactoseintolerans

Rozlytrek indeholder lactose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke bruge dette lægemiddel.

Sunset yellow FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg hårde kapsler indeholder sunset yellow FCF (E110), som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Entrectinibs virkning på andre lægemidler

Entrectinibs effekt på CYP-substrater

Entrectinib er en svag CYP3A4-hæmmer. Samtidig administration af entrectinib 600 mg én gang dagligt og oral midazolam (et følsomt CYP3A-substrat) til patienter øgede midazolams AUC med 50%, men reducerede midazolams C_{max} med 21 %. Der bør udvises forsigtighed, når entrectinib administreres sammen med følsomme CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk interval (f.eks. cisaprid, ciclosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quinidin, tacrolimus, alfentanil og sirolimus) på grund af den øgede risiko for bivirkninger.

Entrectinibs effekt på P-gp-substrater

In-vitro-data tyder på, at entrectinib har hæmmende potentiale i forhold til P-glycoprotein (P-gp).

Samtidig administration af en enkeltdosis på 600 mg entrectinib og digoxin (et sensitivt P-gp-substrat) øgede digoxins C_{max} med 28 % og AUC med 18 %. Nyreclearance af digoxin ved behandling med

digoxin alene var sammenlignelig med nyreclearance ved digoxin administreret samtidigt med entrectinib. Dette tyder på, at entrectinibs påvirkning af digoxins nyreclearance er minimal.

Virkningen af entrectinib på digoxins absorption er ikke anset klinisk relevant, men det vides ikke om virkningen af entrectinib er større på de mere følsomme orale P-gp-substrater (såsom dabigatranetexilat).

Entrectinibs effekt på BCRP-substrater

Der er observeret hæmning af BCRP i *in-vitro*-studier. Den kliniske relevans af denne hæmning er ukendt, men der bør udvises forsigtighed, når sensitive orale BCRP-substrater (f.eks. methotrexat, mitoxantron, topotecan, lapatinib) administreres samtidigt med entrectinib på grund af risiko for øget absorption.

Entrectinibs effekt på andre transporter-substrater

In-vitro-data indikerer, at entrectinib har svagt hæmmende potentiale i forhold til organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1. Den kliniske relevans af denne hæmning er ukendt, men der bør udvises forsigtighed, når sensitive orale OATP1B1-substrater (f.eks. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, repaglinid, bosentan) administreres samtidigt med entrectinib på grund af risiko for øget absorption.

Entrectinibs effekt på substrater for PXR reguleret enzymer

In-vitro-data indikerer, at entrectinib kan inducere *pregnane X receptor* (PXR) reguleret enzymer (f.eks. CYP2C-familien og UGT). Samtidig administration af entrectinib med CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19 substrater (f.eks. repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan nedsætte deres eksponering.

Oral prævention

Det er endnu ikke klarlagt, om entrectinib reducerer effektiviteten af systemisk virkende hormonelle antikonceptiva. Derfor skal kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle antikonceptiva, rådes til at tilføje en barrieremetode (se pkt. 4.6).

Andre lægemidlers virkning på entrectinib

Baseret på *in-vitro*-data, er CYP3A4 det primære enzym i medieringen af entrectinibs metabolisme og dannelsen af dets største aktive metabolit, M5.

CYP3A- eller P-gp induktors effekt på entrectinib

Samtidig administration af gentagne, orale doser rifampicin, en kraftig CYP3A-induktor, og en oral enkeltdosis entrectinib reducerede entrectinibs AUC_{inf} med 77 % og C_{max} med 56%.

Samtidig administration af entrectinib og CYP3A/P-gp induktorer (inklusive, men ikke begrænset til carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, perikon – [*Hypericum perforatum*], apalutamid, ritonavir, dexamethason) bør undgås.

Hvis samtidig administration af Rozlytrek og dexamethason ikke kan undgås, skal dosisanbefalingerne for dexamethason fastsættes af sundhedspersoner.

CYP3A- eller P-gp hæmmers effekt på entrectinib

Samtidig administration af itraconazol, en kraftig CYP3A4-hæmmer, og en enkeltdosis entrectinib øgede AUC_{inf} med 600 % og C_{max} med 173 %. På baggrund af fysiologisk baseret farmakokinetisk (PBPK) modellering forventes en effekt af en lignende størrelse hos børn ned til 2 år.

Samtidig administration af kraftige og moderate CYP3A-hæmmere (inklusive, men ikke begrænset til ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, grapefrugt eller pomeranser) bør undgås. Hvis samtidig brug af kraftige eller moderate hæmmere af CYP3A4 ikke kan undgås, er justering af entrectinib-dosis nødvendig (se pkt. 4.2).

På trods af, at en markant effekt af P-gp hæmmende lægemidler på entrectinibs farmakokinetik ikke er forventeligt, så anbefales forsigtighed ved behandling med kraftige eller moderate P-gp hæmmere (f.eks. verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoxamin, paroxetin) ved samtidig behandling med entrectinib grundet en øget risiko for eksponering af entrectinib (se pkt. 5.2).

Lægemidler, der øger den gastriske pH-værdi, effekt på entrectinib

Samtidig administration af en protonpumpehæmmer (PPI), lansoprazol, og en enkelt dosis entrectinib på 600 mg reducerede entrectinibs AUC med 25 % og C_{max} med 23 %.

Dosisjustering er ikke nødvendig, når entrectinib administreres samtidigt med en PPI eller andre lægemidler, der øger den gastriske pH-værdi (f.eks. H₂-receptorantagonister eller antacida).

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsforsøg med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder/prævention for mænd og kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder bør have foretaget en lægeligt superviseret graviditetstest inden behandling med Rozlytrek påbegyndes.

Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 5 uger efter sidste dosis Rozlytrek. Det er endnu ikke klarlagt, om entrectinib reducerer virkningen af systemisk virkende hormonelle antikonceptiva (se pkt. 4.5). Derfor skal kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle antikonceptiva, rådes til at tilføje en barrieremetode.

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fødedygtige alder bør anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 3 måneder efter sidste dosis Rozlytrek (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der foreligger ingen data vedrørende brug af entrectinib hos gravide kvinder. Baseret på dyreforsøg og lægemidlets virkningsmekanisme vurderes det, at entrectinib kan forårsage fosterskader, hvis det administreres til gravide kvinder (se pkt. 4.4 og 5.3).

Brug af Rozlytrek frarådes under graviditet og hos kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender prævention.

Kvindelige patienter i behandling med Rozlytrek bør informeres om risikoen for fosterskader. Kvindelige patienter bør tilrådes straks at søge læge, hvis de bliver gravide.

Amning

Det vides ikke om entrectinib eller dets metabolitter udskilles i humanmælk. Risiko for børn, der bliver ammede, kan ikke udelukkes.

Amning bør ophøre under behandling med Rozlytrek.

Fertilitet

Der er ikke gennemført fertilitetsstudier med dyr for at evaluere effekten af entrectinib (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Rozlytrek kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i moderat grad. Patienterne bør vejledes i ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner før symptomerne er forsvundne, hvis de oplever kognitive bivirkninger, synkope, sløret syn eller svimmelhed under behandlingen med Rozlytrek (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger (≥ 20 %) var træthed, obstipation, diarré, svimmelhed, dysgeusia, ødem, øget vægt, anæmi, forhøjet blodkreatinin, kvalme, dysæstesi, smerter, opkastning, pyreksi, artralgi, forhøjet aspartataminotransferase og dyspnø, kognitive forstyrrelser, hoste og forhøjet alaninaminotransferase. De mest almindelige alvorlige bivirkninger (≥ 2 %) var lungeinfektion (5,3 %), frakturer (4,1 %), dyspnø (3,6 %), nedsat kognitiv funktion (2,9 %), pleuraeffusion (2,5 %) og pyreksi (2,5 %).

Permanent seponering af behandling, på grund af bivirkninger, skete hos 6,0 % af patienterne.

Opsummerende skema over bivirkninger

I tabel 4 opsummeres de bivirkninger, der er set hos 762 voksne og 91 pædiatriske patienter behandlet med Rozlytrek i tre kliniske studier hos voksne (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2) og et klinisk studie hos pædiatriske patienter (STARTRK-NG) og et klinisk studie hos voksne og pædiatriske patienter (TAPISTRY). Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed var 8,6 måneder.

I tabel 5 er der medtaget pædiatriske patienter fra tre kliniske studier, STARTRK-NG, STARTRK-2 og TAPISTRY. Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed var 11,1 måneder. Pædiatriske data i beskrivelsen af de valgte bivirkninger afspejler Rozlytrek-eksponeringen i denne udvidede pædiatriske sikkerhedspopulation (n=91). Sikkerhedsprofilen, der sås i den udvidede pædiatriske population, svarede til den kendte pædiatriske sikkerhedsprofil fra den integrerede sikkerhedspopulation i tabel 4 nedenfor.

Bivirkninger er angivet efter MedDRA-systemorganklasse. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), meget sjælden ($<1/10.000$). Indenfor hver systemorganklasse præsenteres bivirkningerne efter faldende hyppighed.

Tabel 4 Bivirkninger set hos voksne og pædiatriske patienter behandlet med Rozlytrek i kliniske forsøg (n=853)

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader (%)	Hyppigheds-kategori (alle grader)	Grad ≥ 3 (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion ¹	15,7	Meget almindelig	2,7
	Lungeinfektion ¹	14,4	Meget almindelig	6,1*
Blod og lymfesystem	Anæmi	33,4	Meget almindelig	9,7
	Neutropeni ²	15,8	Meget almindelig	6,1

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader (%)	Hyppigheds-kategori (alle grader)	Grad ≥ 3 (%)
Metabolisme og ernæring	Øget vægt	34,1	Meget almindelig	10,6
	Hyperurikæmi	16,4	Meget almindelig	2,3
	Nedsat appetit	13,0	Meget almindelig	0,7
	Dehydrering	6,6	Almindelig	1,1
	Tumorlysesyndrom	0,2	Ikke almindelig	0,2*
Nervesystemet	Svimmelhed ³	36,5	Meget almindelig	1,9
	Dysgeusi	35,8	Meget almindelig	0,2
	Dysæstesi ⁴	24,9	Meget almindelig	0,4
	Kognitive forstyrrelser ⁵	23,3	Meget almindelig	3,6
	Perifer sensorisk neuropati ⁶	16,2	Meget almindelig	1,1
	Hovedpine	16,1	Meget almindelig	0,6
	Ataksi ⁷	15,1	Meget almindelig	1,5
	Søvnforstyrrelser ⁸	12,8	Meget almindelig	0,4
	Humørsvingninger ⁹	9,4	Almindelig	0,6
	Synkope	5,0	Almindelig	3,5
Øjne	Sløret syn ¹⁰	11,7	Meget almindelig	0,2
Hjertesygdomme	Hjerteinsufficiens ¹¹	5,4	Almindelig	2,5*
	Forlænget QTc ved EKG	3,6	Almindelig	0,9
	Myokarditis	0,2	Ikke almindelig	0,1
Vaskulære sygdomme	Hypotension ¹²	15,9	Meget almindelig	2,3
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	23,8	Meget almindelig	4,9*
	Hoste	21,1	Meget almindelig	0,4
	Pleuraeffusion	6,0	Almindelig	2,2
Mave-tarm-kanalen	Obstipation	42,3	Meget almindelig	0,4
	Diarré	37,9	Meget almindelig	2,2
	Kvalme	30,0	Meget almindelig	0,6
	Opkastning	25,1	Meget almindelig	1,1
	Abdominalsmerter	11,6	Meget almindelig	0,6
	Dysfagi	10,7	Meget almindelig	0,6
Lever og galdeveje	Forhøjet ASAT	21,1	Meget almindelig	2,9

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader (%)	Hyppigheds-kategori (alle grader)	Grad ≥ 3 (%)
	Forhøjet ALAT	20,2	Meget almindelig	3,2
Hud og subkutane væv	Udslæt ¹³	13,4	Meget almindelig	1,2
	Lysfølsomhedsreaktion	1,9	Almindelig	0
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	21,0	Meget almindelig	0,7
	Myalgi	19,7	Meget almindelig	0,8
	Frakturer ¹⁴	11,3	Meget almindelig	3,4
	Muskelsvaghed	10,4	Meget almindelig	1,3
Nyrer og urinveje	Forhøjet blodkreatinin	31,5	Meget almindelig	1,2
	Urinretention ¹⁵	10,4	Meget almindelig	0,6
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed ¹⁶	43,5	Meget almindelig	5,0
	Ødem ¹⁷	34,3	Meget almindelig	1,8
	Smerter ¹⁸	25,6	Meget almindelig	1,5
	Pyreksi	23,8	Meget almindelig	0,9
*Grad 3 til 5, inklusive dødelige bivirkninger (herunder 4 reaktioner af pneumoni, 3 reaktioner af dyspnø, 1 reaktion af hjertheinsufficiens og 1 reaktion af tumorlysesyndrom). ¹ Lungeinfektion (bronkitis, infektion i nedre luftveje, lungeinfektion, pneumoni, luftvejsinfektion, infektion i øvre luftveje) ² Neutropeni (neutropeni, fald i neutrofilocyter) ³ Svimmelhed (svimmelhed, vertigo, postural svimmelhed) ⁴ Dysæstesi (paræstesi, hyperæstesi, hypoæstesi, dysæstesi) ⁵ Kognitive forstyrrelser (kognitive forstyrrelser, konfusion, svækket hukommelse, opmærksomhedsforstyrrelse, amnesi, ændret mentalstatus, hallucinationer, delirium, desorientering, omtåget, ADHD, visuelle hallucinationer, hørelsesshallucination, mental funktionsnedsættelse og mental forstyrrelse) ⁶ Perifer sensorisk neuropati (neuralgi, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati) ⁷ Ataksi (ataksi, balanceforstyrrelser, gangforstyrrelser) ⁸ Søvnforstyrrelser (hypersomni, søvnløshed, søvnforstyrrelser, somnolens) ⁹ Humørsvingninger (angst, affektlabilitet, affektiv ledelse, uro, forsænket stemningsleje, euforisk stemning, humørændringer, humørsvingninger, irritabilitet, depression, dysthymi, psykomotorisk retardering) ¹⁰ Sløret syn (dobbeltsyn, sløret syn, nedsat syn) ¹¹ Hjertersvigt (akut højreventrikulært svigt, hjertersvigt, kongestivt hjertersvigt, kronisk højreventrikulært svigt, nedsat uddrivningsfraktion, lungeødem) ¹² Hypotension (hypotension, ortostatisk hypotension) ¹³ Udslæt (udslæt, makulopapuløst udslæt, pruritisk udslæt, erytematøst udslæt, papuløst udslæt) ¹⁴ Frakturer (acetabulumfraktur, ankelfraktur, avulsionsfraktur, bursitis, bruskskader, kravebensfraktur, kompressionsfraktur, lårbenshalsfraktur, lårbensfraktur, fibulafraktur, fodfraktur, frakturer, brækket korsbenet, håndfraktur, hoftefraktur, humerusfraktur, iliumfraktur, kæbefraktur, ledskader, ekstremitetsfraktur, underekstremitetsfraktur, lændehvirvelbrud, osteoporotisk fraktur, patologisk fraktur, bækkenfraktur, ribbensfraktur, spinalkompressionfraktur, spinalfraktur, spondylolistese, brystfraktur, stressfraktur, synovial fraktur, thorax vertebral fraktur, tibiafraktur, ulnafraktur, håndledsfraktur)				

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader (%)	Hyppigheds-kategori (alle grader)	Grad ≥ 3 (%)
¹⁵ Urinretention (urinretention, urinkontinens, tøven ved uriner, vandladningsproblemer, vandladningstrang) ¹⁶ Træthed (træthed, asteni) ¹⁷ Ødem (ansigtsødem, væskeretention, generaliseret ødem, lokaliseret ødem, ødem, perifert ødem, perifer hævelse) ¹⁸ Smerter (rygsmerter, nakkesmerter, muskelskeletale brystsmerter, smerter i bevægeapparatet, ekstremitetssmerter)				

Tabel 5 Bivirkninger set hos pædiatriske patienter behandlet med Rozlytrek i kliniske forsøg (n=91)

Systemorganklasse	Hyppighed	Spædbørn og småbørn ¹ (n=21)	Børn ² (n=55)	Unge ³ (n=15)	Alle pædiatriske patienter (n=91)
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Lungeinfektion (28,6 %), Urinvejsinfektion (23,8 %)	Urinvejsinfektion (23,6 %), Lungeinfektion (16,4 %)		Urinvejsinfektion (19,8 %), Lungeinfektion (17,6 %)
	Almindelig			Lungeinfektion (6,7 %)	
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi (61,9 %), Neutropeni (47,6 %)	Anæmi (34,5 %), Neutropeni (27,3 %)	Anæmi (33,3 %), Neutropeni (33,3 %)	Anæmi (40,7 %), Neutropeni (33,0 %)
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Øget vægt (23,8 %), Nedsat appetit (14,3 %)	Øget vægt (38,5 %), Nedsat appetit (29,1 %), Dehydrering (12,7 %)	Øget vægt (53,3 %), Nedsat appetit (13,3 %), Hyperurikæmi (13,3 %)	Øget vægt (38,5 %), Nedsat appetit (23,1 %)
	Almindelig	Dehydrering (4,8 %), Hyperurikæmi (4,8 %)	Hyperurikæmi (3,6 %)		Dehydrering (8,8 %), Hyperurikæmi (5,5 %)
Nervesystemet	Meget almindelig		Hovedpine (32,7 %), Humørsvingninger (16,4 %), Søvnforstyrrelser (16,4 %), Svimmelhed (14,5 %), Ataksi (10,9%)	Dysgeusi (20 %), Humørsvingninger (13,3 %), Kognitive forstyrrelser (13,3 %), Dysæstesi (13,3 %)	Hovedpine (20,9 %), Humørsvingninger (14,3 %), Søvnforstyrrelser (13,2 %)

Systemorganklasse	Hyppighed	Spædbørn og småbørn ¹ (n=21)	Børn ² (n=55)	Unge ³ (n=15)	Alle pædiatriske patienter (n=91)
	Almindelig	Humørsvingninger (9,5 %), Søvnforstyrrelser (9,5 %), Kognitive forstyrrelser (9,5 %), Ataksi (4,8 %), Perifer sensorisk neuropati (4,8 %), Synkope (4,8 %)	Kognitive forstyrrelser (9,1 %), Dysgeusi (9,1 %), Dysæstesi (5,5 %), Synkope (5,5 %), Perifer sensorisk neuropati (5,5 %)	Hovedpine (6,7 %), Søvnforstyrrelser (6,7 %), Perifer sensorisk neuropati (6,7 %), Synkope (6,7 %).	Kognitive forstyrrelser (9,9 %), Svimmelhed (8,8 %), Dysgeusi (8,8 %), Ataksi (7,7 %), Dysæstesi (5,5 %), Perifer sensorisk neuropati (5,5 %), Synkope (5,5 %)
Øjne	Almindelig		Sløret syn (7,3 %)	Sløret syn (6,7 %)	Sløret syn (5,5 %)
Hjerte	Almindelig	Kongestiv hjerteinsufficiens (9,5 %), QT-forlængelse på elektrokardiogram (9,5 %)	Kongestiv hjerteinsufficiens (5,5 %), QT-forlængelse på elektrokardiogram (5,5 %)		Kongestiv hjerteinsufficiens (5,5 %), QT-forlængelse på elektrokardiogram (5,5 %)
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension (9,5 %)	Hypotension (7,3 %)	Hypotension (6,7 %)	Hypotension (7,7 %)
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste (42,9 %)	Hoste (40 %)	Hoste (20 %), Dyspnø (13,3 %)	Hoste (37,4 %)
	Almindelig	Dyspnø (4,8 %)	Dyspnø (9,1%), Pleuraeffusion (5,5 %)	Pleuraeffusion (6,7 %)	Dyspnø (8,8 %), Pleuraeffusion (4,4 %)
Mave-tarmkanalen	Meget almindelig	Opkastning (47,6 %), Diarré (42,9 %), Obstipation (42,9 %)	Opkastning (43,6 %), Diarré (43,6 %), Obstipation (36,4 %), Kvalme (34,5 %), Abdominalsmertter (25,5 %)	Kvalme (40 %), Obstipation (33,3 %), Opkastning (20 %), Abdominalsmertter (13,3 %)	Opkastning (40,7 %), Diarré (39,6 %), Obstipation (37,4 %), Kvalme (28,6 %), Abdominalsmertter (19,8 %)
	Almindelig	Abdominalsmertter (9,5 %), Kvalme (4,8 %)			
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjet ALAT (47,6 %), Forhøjet ASAT (42,9 %)	Forhøjet ASAT (29,1 %), Forhøjet ALAT (25,5 %)	Forhøjet ASAT (53,3 %), Forhøjet ALAT (46,7 %)	Forhøjet ASAT (36,3 %), Forhøjet ALAT (34,1 %)

Systemorganklasse	Hyppighed	Spædbørn og småbørn ¹ (n=21)	Børn ² (n=55)	Unge ³ (n=15)	Alle pædiatriske patienter (n=91)
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (38,1 %)	Udslæt (21,8 %)		Udslæt (22 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig		Frakturer (40 %), Artralgi (16,4 %)	Frakturer (20 %), Muskelsvaghed (13,3 %), Myalgi (13,3 %),	Frakturer (29,7 %), Artralgi (11,0 %)
	Almindelig	Frakturer (9,5 %)	Muskelsvaghed (7,3 %), Myalgi (7,3 %)	Artralgi (6,7 %)	Muskelsvaghed (6,6 %), Myalgi (6,6 %)
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Forhøjet blodkreatinin (19 %)	Forhøjet blodkreatinin (34,5 %), Urinretention (18,2 %)	Forhøjet blodkreatinin (46,7 %)	Forhøjet blodkreatinin (33 %), Urinretention (14,3 %)
	Almindelig	Urinretention (9,5 %)		Urinretention (6,7 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi (61,9 %)	Pyreksi (50,9 %), Træthed (40 %), Smerter (30,9 %), Ødem (14,5 %)	Smerter (33,3 %), Pyreksi (33 %), Træthed (20 %),	Træthed (28,6 %), Smerter (26,4 %), Pyreksi (50,5 %), Ødem (11 %)
	Almindelig	Smerter (9,5 %), Ødem (9,5 %), Træthed (4,8 %)			
% henviser til alle grader ¹Spædbørn/småbørn (≥28 dage til <24 måneder): Blandt de indberettede alvorlige bivirkninger (≥ grad 3) var neutropeni, øget vægt, lungeinfektion, anæmi, forhøjet ASAT, abdominalsmerter og urinvejsinfektion. ²Børn (≥24 måneder til < 12 år): Blandt de indberettede alvorlige bivirkninger (≥ grad 3) var neutropeni, øget vægt, frakturer, lungeinfektion, anæmi, forhøjet ALAT, synkope, forhøjet ASAT, ataksi, dyspnø, abdominalsmerter, kongestiv hjerteinsufficiens, træthed, hovedpine, smerter, pyreksi, urinvejsinfektion, artralgi, kognitiv svækkelse, obstipation, hoste, nedsat appetit, dehydrering, hypotension, muskelsvaghed, ødem og opkastning ³Unge (≥ 12 til < 18 år): Grad ≥ 3 reaktioner rapporteret var neutropeni, øget vægt, fraktur, lungeinfektion og hovedpine					

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kognitive forstyrrelser

Der er indberettet en række kognitive symptomer på tværs af kliniske forsøg (se pkt. 4.4). Disse omfatter hændelser indberettet som kognitive forstyrrelser (6,4 %), konfus tilstand (6,2 %), svækket hukommelse (4,9 %), opmærksomhedsforstyrrelse (4,1 %), amnesi (2,3 %), ændret mentalstatus (0,9 %), hallucinationer (0,8 %), delirium (0,8 %), desorientering (0,5 %), omtåget (0,4%), ADHD (0,2 %), visuelle hallucinationer (0,2 %), hørelshallucinationer (0,1 %), nedsat mental funktion (0,1 %) og mental forstyrrelse (0,1 %). Der er indberettet grad 3 kognitive forstyrrelser hos 3,6 % af patienterne. Voksne patienter med sygdom i centralnervesystemet (CNS) ved *baseline* havde hyppigere disse bivirkninger (30 %) sammenlignet med patienter uden CNS-sygdomme (22,6 %). Mediantiden til kognitive forstyrrelser opstod, var 0,95 måneder. I den pædiatriske population

forekom der opmærksomhedsforstyrrelser af grad 1 hos 2,2 % (2/91) af patienterne og opmærksomhedsforstyrrelser af grad 2 hos 2,2 % (2/91) af patienterne.

Frakturer

Frakturer forekom hos 9,1 % voksne patienter (69/762) og hos 29,7 % (27/91) pædiatriske patienter. Generelt var der utilstrækkelig vurdering af tumorinvolvering i frakturerne; men radiologiske abnormaliteter, som muligvis indikerer tumorinvolvering, blev rapporteret hos nogle voksne patienter. Hos både voksne og pædiatriske patienter var de fleste frakturer hofte- eller andre nedre ekstremitetsfrakturer (f.eks. lårbens- og tibiaskaft) og nogle frakturer forekom i forbindelse med et fald eller anden trauma.

Mediantiden til brud var 8,11 måneder (interval: 0,26 måneder til 45,34 måneder) hos voksne. Behandlingen med Rozlytrek blev afbrudt hos 26,1 % af voksne, som oplevede frakturer. Atten voksne patienter fik afbrudt behandling med Rozlytek og hos 2 voksne patienter måtte Rozlytrek seponeres på grund af frakturer. Hos 2 voksne patienter blev dosis af Rozlytrek nedsat på grund af frakturer.

I alt blev 52 hændelser med frakturer rapporteret hos 27 pædiatriske patienter, hvoraf de 14 patienter havde mere end én fraktur. Hos pædiatriske patienter forekom frakturer oftest hos patienter under 12 år. Frakturerne heledes hos 85,2 % (23/27) af de pædiatriske patienter. Mediantiden til brud var 4,3 måneder (interval: 2,0 måneder til 28,65 måneder) hos pædiatriske patienter. Tolv patienter oplevede frakturer af grad 2, og 10 patienter oplevede frakturer af grad 3. Syv af frakturerne af grad 3 var alvorlige. Rozlytrek blev afbrudt hos 18,5 % (5/27) af de pædiatriske patienter, som fik frakturer. Hos seks pædiatriske patienter måtte Rozlytrek seponeres på grund af frakturer. Hos en pædiatrisk patient blev dosis af Rozlytrek nedsat.

Ataksi

Der er indberettet tilfælde af ataksi (inklusive ataksi, balanceforstyrrelser og gangforstyrrelser) hos 15,1 % af patienterne. Mediantiden indtil indtræden for ataksi var 0,5 måneder (interval: 0,03 til 65,48 måneder) og median varighed var 0,7 måneder (interval: 0,03 til 11,99 måneder). Størstedelen (55,8 %) af patienter kom sig efter ataksi. Ataksi-relaterede bivirkninger blev observeret hyppigere hos ældre patienter (24,2 %) sammenlignet med patienter under 65 år (11,8 %).

Synkope

Der er indberettet synkope hos 5,0 % af patienterne. Hos nogle patienter blev synkope indberettet samtidigt med hypotension, dehydrering eller forlænget QTc-interval, og hos andre patienter uden samtidig relaterede tilstande.

Forlænget af QTc interval

Ud af de i alt 853 patienter, der fik entrectinib på tværs af kliniske forsøg, oplevede 47 (7,2 %) patienter med mindst en EKG-måling efter *baseline* en forlængelse af QTc-intervallet på >60 ms efter påbegyndt entrectinib-behandling, og 27 (4,1 %) patienter havde et QTc-interval $\geq$ 500 ms (se pkt. 4.4).

Perifer sensorisk neuropati

Perifer sensorisk neuropati blev rapporteret hos 16,2 % af patienter. Mediantiden indtil indtræden var 0,71 måneder (interval: 0,03 måneder til 81,97 måneder), og medianvarigheden var 0,9 måneder (interval: 0,07 måneder til 41 måneder). 48,6 % af patienter kom sig efter den perifere neuropatiske bivirkning.

Øjenlidelser

Øjenlidelser rapporteret i de kliniske forsøg inkluderede sløret syn (9 %), nedsat syn (1,9 %) og diplopi (1,8 %). Mediantiden indtil indtræden for øjenlidelser var 1,9 måneder (interval: 0,03 måneder til 49,61 måneder). Den gennemsnitlige varighed af øjenlidelser var 1,2 måned (interval: 0,03 måneder til 14,98 måneder). 54 % af patienterne kom sig efter bivirkningerne af øjenlidelserne.

Pædiatrisk population

Den overordnede sikkerhedsprofil af Rozlytrek hos den pædiatriske population er generelt sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne.

Sikkerheden af Rozlytrek hos pædiatriske patienter blev etableret baseret på data fra 91 pædiatriske patienter i 3 forskellige kliniske forsøg (STARTKR-NG, STARTKR-2 og TAPISTRY). Af disse var 21 patienter 28 dage til <2 år, 55 patienter var ≥2 til <12 år, 15 patienter var ≥12 til <18 år.

De bivirkninger og abnorme laboratorieværdier af sværhedsgrad 3 eller 4, som blev indberettet hyppigere (mindst 5 % forøget forekomst) hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne patienter var neutropeni (19,8 % vs. 4,5 %), øget vægt (18,7 % vs. 9,6 %), knoglefrakturer (11 % vs. 2,5 %) og lungeinfektioner (11 % vs. 5,5 %). Der blev ikke observeret bivirkninger af grad 5 hos de 91 patienter i den udvidede pædiatriske sikkerhedspopulation. Bivirkninger af grad 3 til 4, der forekom hos ≥5 %, var neutropeni (19,8 %), øget vægt (18,7 %), frakturer (11 %), lungeinfektion (11 %) og anæmi (8,8 %).

Sikkerhedsprofilen for alle aldersgrupper (spædbørn, småbørn, børn og unge) svarer til den genrelle sikkerhedsprofil for Rozlytrek hos pædiatriske patienter.

Ældre

Blandt de 853 patienter, der fik entrectinib i de kliniske forsøg, var 227 (26,6 %) patienter 65 år eller ældre og 53 (6,2 %) var 75 år eller ældre. Den samlede sikkerhedsprofil for entrectinib hos ældre patienter svarer til den sikkerhedsprofil, der er observeret hos patienter yngre end 65 år. Bivirkninger der forekom hyppigere (mindst 5 % højere forekomst) hos ældre sammenlignet med patienter under 65 år, var svimmelhed (44,9 % vs 33,4 %), forhøjet blodkreatinin (35,7 % vs 30 %), hypotension (19,8 % vs 14,5 %) og ataksi (24,2 % vs 11,8 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#).

4.9 Overdosering

Patienter som oplever overdosering bør omhyggeligt superviseres og understøttende behandling initieres. Der er ingen kendt antidot til entrectinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk middel, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX14.

Virkningsmekanisme

Entrectinib er en hæmmer af tropomyosinreceptortyrosinkinaserne TRKA, TRKB og TRKC (henholdsvis udtrykt ved neurotrofisk tyrosinreceptorkinase [NTRK]-generne NTRK1, NTRK2 og NTRK3), proto-onkogenet tyrosin-proteinkinase ROS (ROS1) samt anaplastisk lymfomkinase (ALK), med IC₅₀-værdier på 0,1 til 2 nM. Entrectinibs primære, aktive metabolit, M5, har vist tilsvarende *in-vitro*-potens og aktivitet imod TRK, ROS1 og ALK.

Fusionsproteiner, der inkluderer TRK-, ROS1- og ALK-kinasedomæner, driver det tumorgene potentiale gennem hyperaktivering af signalvejene og medfører ubegrænset celleproliferation. Entrectinib har vist *in-vitro* og *in-vivo* hæmning af cancercellelinjer fra flere forskellige tumortyper, inklusiv subkutane og intrakranielle tumorer, med NTRK-, ROS1- og ALK-fusionsgener.

Forudgående behandling med andre lægemidler, der hæmmer de samme kinaser, kan føre til resistens over for entrectinib. Resistensmutationer i TRK kinasedomænet identificeret, efter seponering af entrectinib, inkluderer NTRK1 (G595R, G667C) og NTRK3 (G623R, G623E og G623K). Resistensmutationer i ROS1 kinasedomæner identificeret, efter seponering af entrectinib, inkluderer G2032R, F2004C og F2004L.

De molekylære årsager til primær resistens over for entrectinib er ikke kendte. Det vides derfor ikke om tilstedeværelsen af en samtidig onkogen drivermutation udover en NTRK-genfusion påvirker virkningen af TRK-hæmning.

Klinisk virkning og sikkerhed

NTRK-genfusionspositive solide tumorer

Effekt hos voksne patienter

Virkningen af Rozlytrek blev undersøgt i en *pooled* undergruppe af voksne patienter med inoperable eller metastatiske solide tumorer med et NTRK-fusionsgen, som deltog i et af tre enkeltarmede, åbne kliniske studier (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2) eller i det åbne kliniske multicenter-, multikohorteforsøg, TAPISTRY. For at blive inkluderet i den *pooled* undergruppe, skulle patienterne have bekræftet forekomst af NTRK genfusionspositive solide tumorer; målbar sygdom per RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1, mindst 12 måneders opfølgning fra første tumorvurdering efter initiering af behandling og ingen tidligere behandling med en TRK-hæmmer (patienter med samtidige drivermutationer blev udelukket). Patienter med primære CNS-tumorer blev vurderet separat ved hjælp af Response Assessment i Neuro Oncology Criteria (RANO). Patienterne fik Rozlytrek 600 mg oralt én gang dagligt indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. De primære effekt-endepunkter var objektiv responsrate og varighed af respons, evalueret af en blindet, uafhængig centralkomite (BICR) i overensstemmelse med RECIST v1.1.

Virkningen blev undersøgt hos 242 voksne patienter med solide tumorer med NTRK-fusionsgen, som deltog i disse studier. *Baseline*-demografi og sygdomskaraktistika var: 47,5 % mænd, medianalder 58 år (19 år til 92 år), 37,2 % og 9,9 % var henholdsvis 65 år eller ældre og 75 år eller ældre, 49,4 % hvide (kaukasiere), 36,5 % asiater, 3,3 % latinamerikanere og 61,9 % havde aldrig røget. ECOG-performancestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) ved *baseline* var 0 (42,1 %), 1 (50 %) eller 2 (7,9 %). De fleste patienter (95,5 %) havde metastatisk sygdom med hyppigste placering i lunger (62,8 %), lymfekirtler (49,2 %), lever (33,1 %), knogler (31 %), og hjerne (16,5 %); 4,5 % af patienterne havde lokalt fremskreden sygdom. 76,9 % og 52,5 % af patienterne havde henholdsvis fået foretaget en operation og modtaget strålebehandling for deres kræft. 71,5 % af patienter havde tidligere modtaget systemisk behandling for deres kræft inklusive kemoterapi (61,6 %), og 37,2 % af patienterne havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for metastatisk sygdom. De hyppigst forekommende kræftformer var lungekræft (24,8 %), sarkom (19 %), spytkirtelkræft (15,7 %), kræft i skjoldbruskkirtlen (13,6 %), colorektal cancer (7 %) og brystkræft (7 %). Den overordnede medianvarighed af opfølgning var 35,1 måneder.

Effektresultater fra patienter med NTRK-genfusionspositive, solide tumorer præsenteres i tabel 6.

Tabel 6: Samlet effekt hos voksne med NTRK genfusions-positive, solide tumorer, vurderet af BICR

Effekt-endepunkt	Rozlytrek n=242
Primære endepunkter (BICR-vurderet; RECIST 1.1)	
Objektiv responsrate	
Antal respons	152/242
Objektiv responsrate % (95 % konfidensinterval*)	62,8 % (56,4; 68,9)
Komplet respons, n (%)	41 (16,9 %)
Partielt respons, n (%)	111 (45,9 %)
Varighed af respons**	
Antal (%) patienter med hændelser	86/152 (56,6 %)
Median, måneder (95 % konfidensinterval)	22 (16,6; 30,4)
Vedholdende respons ved 6 måneder % (95 % konfidensinterval)	85 % (80; 91)
Vedholdende respons ved 9 måneder % (95 % konfidensinterval)	78 % (71; 84)
Vedholdende respons ved 12 måneder % (95 % konfidensinterval)	69 % (62; 77)
BICR = blindet, uafhængig centralkomite; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.	
* Konfidensintervaller er beregnet ved hjælp af Clopper-Pearson-metoden.	
**Median og hændelsesfrie rater baseret på Kaplan-Meier-estimer	

Objektiv responsrate og varighed af respons hos voksne patienter med NTRK-genfusionspositive, solide tumorer præsenteres efter tumortype i tabel 7 nedenfor.

Tabel 7: Effekt hos voksne med NTRK-genfusionspositive, solide tumorer, opgjort efter tumortype

Tumortype	Patienter (n=242)	Objektiv responsrate		Varighed af respons
		n (%)	95% konfidens- interval	Interval (måneder)
Sarkom	46	29 (63)	(47,6; 76,8)	2,8; 68,6*
Ikke-småcellet lungekræft	60	38 (63,3)	(49,9; 75,4)	3,1; 71,6
Spytkirtelkræft	38	32 (84,2)	(68,8; 94)	2,8; 73,5*
Brystkræft (sekretorisk)	12	10 (83,3)	(51,6; 97,9)	5,5; 69,9*
Brystkræft (ikke sekretorisk)	2	NE, partielt respons	NA	4,2
Brystkræft (ikke specificeret)	2	NE, NE	NA	NA
Brystkræft (duktalt)	1	Progressiv sygdom	NA	NA
Thyroideakræft	33	20 (60,6)	(42,1; 77,1)	5,6; 60,7
Colorektal kræft	17	6 (35,3)	(14,2; 61,7)	5,6*; 24*
Neuroendocrine kræftformer	8	5 (62,5)	(24,5; 91,5)	7,4; 31,1
Hoved og hals	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 56,5*
Pancreaskræft	6	4 (66,7)	(22,3; 95,7)	5,6*; 12,9
Ukendt primær tumor	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Ovariecancer	1	Ingen komplet respons / progressiv sygdom	NA	NA
Endometriekarcinom	1	Partielt respons	NA	38,2
Cholangiocarcinom	1	Partielt respons	NA	9,3
Gastrointestinal kræft (andre)	1	Komplet respons	NA	30,4
Gastrointestinal kræft (ikke-CRC)	1	Progressiv sygdom	NA	NA

Tumortype	Patienter (n=242)	Objektiv responsrate		Varighed af respons
		n (%)	95% konfidens- interval	Interval (måneder)
Neuroblastom	1	NE	NA	NA
Prostatakræft	1	Progressiv sygdom	NA	NA
Peniskræft	1	Progressiv sygdom	NA	NA
Binyrebarkkræft	1	Progressiv sygdom	NA	NA
*Censureret NA: Ikke anvendelig grundet lavt antal eller manglende respons, CRC: colorektal kræft, NE: kan ikke estimeres				

Da NTRK-genfusionspositive kræftformer er sjældne blev patienter undersøgt på tværs af flere tumortyper med et begrænset antal patienter i nogle tumortyper, hvilket forårsagede usikkerhed i det objektive responsrate-estimat pr. tumortype. Den objektive responsrate i den samlede population afspejler muligvis ikke det forventede respons i en specifik tumortype.

Den objektive responsrate hos 122 patienter, der havde bred molekylær karakterisering før Rozlytrek-behandling, var 59,8 % (95 % konfidensinterval: 50,6; 68,6]; af disse havde 97 patienter, med andre genomiske ændringer udover NTRK-genfusion, en objektive responsrate på 55,7 % (95 % konfidensinterval: 45,2; 65,8), og den objektive responsrate i 25 patienter uden andre genomiske ændringer var 76 % (95 % konfidensinterval: 54,9; 90,6).

Intrakranielt respons

En BICR-vurdering resulterede i en subgruppe på 36 voksne patienter med CNS-metastaser ved *baseline* inklusive 20 patienter med målbare CNS-læsioner. Intrakranielt respons vurderet af BICR i overensstemmelse med RECIST v1.1 blev rapporteret hos 14 ud af disse 20 patienter (7 komplet respons og 7 partielle respons, med en objektiv responsrate på 70 % (95 % konfidensinterval: 45,7; 88,1) og median responsvarighed på 19,7 måneder (95 % konfidensinterval: 7,4; 26,6). Fem af disse 20 patienter havde modtaget intrakranielt strålebehandling i hjernen indenfor 2 måneder af påbegyndelse af behandling med Rozlytrek.

Primær CNS-tumor

På tværs af 3 kliniske forsøg blev 16 voksne patienter med primære CNS-tumorer behandlet med Rozlytrek med mindst 12 måneders opfølgning. To ud af 16 voksne patienter havde et objektive respons vurderet af BICR i overensstemmelse med RANO.

Effekt hos pædiatriske patienter

Effekten af Rozlytrek blev vurderet hos 44 pædiatriske patienter med solide tumorer med et NTRK-fusionsgen, som deltog i STARTKR-NG eller TAPISTRY.

For at kunne blive inkluderet i analysen skulle patienterne have bekræftet forekomst af NTRK-genfusionspositive solide tumorer; mindst 6 måneders opfølgning, ingen tidligere behandling med en TRK-hæmmer, fået mindst en dosis entrectinib og med målbar eller evaluerbar sygdom ved *baseline*. Patienterne fik Rozlytrek i en dosis fra 20 mg til 600 mg én gang dagligt. Det primære effekt-endepunkt var en bekræftet objektiv responsrate eller som vurderet af BICR i overensstemmelse med RECIST v1.1 for ekstrakranielle tumorer og i overensstemmelse med RANO for primære CNS-tumorer. Det sekundære effekt-endemål var en varighed af bekræftet respons som vurderet af BICR og tid til første bekræftede objektive respons (komplet respons eller partielt respons).

Baseline-demografi og sygdomskaraktistika var: 45,5 % patienter af hankøn, medianalder 4 år (2 måneder til 15 år), 52,3 % hvide (kaukasiere), 34,1 % asiater, 9,1 % latinamerikanere, med et gennemsnitligt kropsoverfladeareal på 0,73 m² (0,2 – 1,9 m²). Ved *baseline* havde 23,8 % af

patienterne metastatisk sygdom, 76,2 % af patienterne havde lokalt fremskreden sygdom og 43,2 % af patienterne havde ikke tidligere været i systemisk behandling for deres kræftsygdom. Størstedelen af patienterne havde fået behandling for deres kræftsygdom, herunder operation (n=20), strålebehandling (n=8) og/eller systemisk behandling (n=25). Placeringen af patienternes metastatiske sygdom var andre øvrige (4 patienter), hjerne (3 patienter) og lunge (3 patienter). 45,5 % af patienterne havde primære CNS-tumorer. Den overordnede medianvarighed af opfølgning var 24,2 måneder.

Effektresultaterne fra patienter med NTRK-positive solide tumorer fremgår af tabel 8.

Tabel 8: Overordnet effekt hos pædiatriske patienter med NTRK-genfusionspositive solide tumorer, vurderet af BICR

Effekt-endepunkt	Rozlytrek n=44
Primære endepunkter**	
Objektiv responsrate	32/44
Antal respons	72,2 % (57,21; 85,04)
Objektiv responsrate % (95 % konfidensinterval***)	
Komplet respons, n (%)	20 (45,5 %)
Partielt respons, n (%)	12 (27,3 %)
Sekundære endepunkter**	
Varighed af respons*	
Antal (%) patienter med hændelser	6/32 (18,8 %)
Median, måneder (95 % konfidensinterval)	NE (25,4, NE)
Vedholdende respons ved 6 måneder % (95 % konfidensinterval)	97 % (90, 100)
Vedholdende respons ved 9 måneder % (95 % konfidensinterval)	97 % (90, 100)
Vedholdende respons ved 12 måneder % (95 % konfidensinterval)	84 % (70, 99)
NE = kan ikke estimeres. *Median og hændelsesfrie rater er baseret på Kaplan-Meier-estimer **Omfatter patienter med målbar eller evaluerbar sygdom. BICR-analyse i overensstemmelse med RECIST v1.1 for solide tumorer (24 patienter) og i overensstemmelse med RANO-kriterier for primære CNS-tumorer (20 patienter) ***Konfidensintervaller er beregnet ved hjælp af Clopper-Pearson-metoden.	

Objektiv responsrate og varighed af respons pr. tumortype hos pædiatriske patienter med NTRK-genfusionspositive solide tumorer fremgår af tabel 9.

Tabel 9: Effekt pr. tumortype hos pædiatriske patienter med NTRK-genfusionspositive solide tumorer

Tumortype	Patienter (n=44)	Objektiv responsrate	Varighed af respons	
		n (%)	95 % konfidensinterval	Interval (måneder)
Primær CNS	20	10 (50)	(27,2; 72,8)	5,5; 42,3*
Infantilt fibrosarkom	11	10 (90,9)	(58,7; 99,8)	5,7*; 24*
Tencellesarkom	8	8 (100,0)	(63,1; 100)	5,4*; 23*
Sarkom (øvrige)	2	Partielt respons; Ingen komplet respons/ingen progressive sygdom	NA	3,7*
Melanom	1	Komplet respons	NA	42,4*
Nyrecancer	1	Partielt respons	NA	9,2*
Kræft i skjolbruskkirtlen	1	Komplet respons	NA	11,1*
* Censureret NA: Ikke anvendelig grundet lavt antal eller manglende respons				

Idet NTRK-genfusionspositiv kræft forekommer sjældent, blev patienter undersøgt på tværs af flere tumortyper, hvor der ved nogle tumortyper kun var et begrænset antal patienter. Dette fører til usikkerhed i den objektive responsrate for de enkelte tumortyper. Den objektive responsrate i den samlede population afspejler således ikke nødvendigvis det forventede respons ved en specifik tumortype.

ROS1-positiv NSCLC

Effekten af Rozlytrek er evalueret ud fra en *pooled* undergruppe af patienter med ROS1-positive metastatisk NSCLC, som fik Rozlytrek 600 mg oralt én gang dagligt og som deltog i et af tre multicenter, enkeltarmede, åbne kliniske forsøg (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2). For at blive inkluderet i den *pooled* undergruppe, skulle patienterne have histologisk bekræftet forekomst af gentagen eller metastatisk ROS-1-positiv NSCLC, ECOG-performancestatus ≤ 2 , målbar sygdom i overensstemmelse med RECIST v1.1, ≥ 6 måneders opfølgning, og ingen tidligere behandling med en ROS1-hæmmer. Alle patienterne blev undersøgt for CNS-læsioner ved *baseline*.

De primære effekt-endepunkter var objektiv responsrate og varighed af respons, evalueret af BICR i overensstemmelse med RECIST v1.1. Sekundære effekt-endepunkter inkluderede progressionsfri overlevelse, overordnet overlevelse og hos patienter med CNS-metastaser ved *baseline* - Intrakraniell objektiv responsrate og intrakraniell varighed af respons (også evalueret af BICR ved hjælp af RECIST v1.1).

Effekten blev undersøgt hos 161 patienter med ROS1-positiv NSCLC. *Baseline*-demografi og sygdoms karakteristika var: 35,4 % mænd, medianalder 54 år (20 år til 86 år), 24,2 % og 4,3 % var ældre end henholdsvis 65 år og 75 år, 44,1 % hvide (kaukasiere), 45,3 % asiater, 4,3 % sorte, 2,6 % latinamerikanere og 62,7 % havde aldrig røget. ECOG-performancestatus ved *baseline* var 0 (41 %), 1 (49,1 %) eller 2 (9,9 %). De fleste patienter (98,1 %) havde metastatisk sygdom [mest almindelige steder var lymfekirtler (69,6 %), lunger (50,3 %) og hjernen (32,9 %)]. 1,9 % havde lokalt fremskreden sygdom, og 37,3 % havde ikke tidligere været i systemisk behandling mod metastatisk sygdom. ROS1-positivitet blev bestemt ved hjælp af NGS hos 83 % af patienterne, ved hjælp af FISH hos 9 % af patienterne og ved hjælp af RT-PCR i 8 % af patienterne. Den overordnede medianvarighed af opfølgning fra den første dosis var 15,8 måneder.

Effektresultaterne fra patienter med ROS1-positiv NSCLC præsenteres i tabel 10.

Tabel 10: Overordnet effekt hos patienter med ROS1-positiv NSCLC, vurderet af BICR

Effekt-endepunkt	Rozlytrek n=161
Primære endepunkter (BICR-vurderet, RECIST 1.1)	
Objektiv responsrate	108/161
Antal respons	67,1 % (59,25; 74,27)
Objektiv responsrate % (95 % konfidensinterval***)	
Komplet respons, n (%)	14 (8,7 %)
Partielt respons, n (%)	94 (58,4 %)
Varighed af respons*	
Antal (%) patienter med hændelser	48/108 (44,4 %)
Interval (måneder)	1,8**; 42,3**
Vedholdende respons ved 6 måneder % (95 % konfidensinterval)	83 % (76; 90)
Vedholdende respons ved 9 måneder % (95 % konfidensinterval)	75 % (67; 84)
Vedholdende respons ved 12 måneder % (95 % konfidensinterval)	63 % (53; 73)
Sekundære endepunkter (BICR-vurderet, RECIST 1.1)	
Progressionsfri overlevelse*	
Antal (%) patienter med hændelser	82/161 (50,9 %)

Effekt-endepunkt	Rozlytrek n=161
Progressionsfri overlevelse ved 6 måneder % (95 % konfidensinterval)	77 % (70, 84)
Progressionsfri overlevelse ved 9 måneder % (95 % konfidensinterval)	66 % (58, 74)
Progressionsfri overlevelse ved 12 måneder % (95 % konfidensinterval)	55 % (47, 64)
Overordnet overlevelse	
Antal (%) patienter med hændelser	38/161 (23,6 %)
Overordnet overlevelse ved 6 måneder % (95% konfidensinterval)	91 % (87, 96)
Overordnet overlevelse ved 9 måneder % (95% konfidensinterval)	86 % (81, 92)
Overordnet overlevelse ved 12 måneder % (95 % konfidensinterval)	81 % (74, 87)
BICR = blindet, uafhængig centralkomite; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1. * Hændelsesfrie rater er baseret på Kaplan-Meier-estimer. ** Censureret *** Konfidensintervaller er beregnet ved hjælp af Clopper-Pearson-metoden.	

Ved de ROS1-positive ikke-småcellede lungekræft effekt-evaluerbare patienter med ≥ 12 måneders opfølgning (n=94) var den objektive responsrate 73,4 % (95 % konfidensinterval: 63,3; 82), medianvarigheden af respons var 16,5 måneder (95 % konfidensinterval: 14,6; 28,6) og median progressionsfri overlevelse var 16,8 måneder (95 % konfidensinterval: 12; 21,4).

Intrakranielt respons

En BICR-vurdering resulterede i en undergruppe på 46 ROS1-positive NSCLC-patienter med CNS-metastaser ved *baseline* inklusive 24 patienter med målbare CNS-læsioner. Intrakranielt effekt vurderet af BICR i overensstemmelse med RECIST v1.1 var rapporteret i 19 af 24 patienter (3 komplette respons og 16 partielle respons) for objektiv responsrate på 79,2% (95% konfidensinterval: 57,8; 92,9). Den procentvise fordeling (95% konfidensinterval) af patienters varighed af respons ≥ 6 måneder, ≥ 9 måneder og ≥ 12 måneder var henholdsvis 76% (56;97), 62% (38;86) og 55% (29;80) (Kaplan-Meier estimer). Ni af de 24 patienter havde modtaget intrakranielt strålebehandling i hjernen indenfor 2 måneder før påbegyndelse af behandling med Rozlytrek.

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske parametre for entrectinib og dets primære aktive metabolit (M5) er karakteriseret hos patienter med NRTK-genfusionspositive, solide tumorer, ROS1-positiv NSCLC samt raske frivillige. Entrectinibs og M5s farmakokinetik er lineær og ikke dosisafhængig eller tidsafhængig. *Steady-state* opnås inden for en uge for entrectinib og inden for to uger for M5 ved daglig administration af Rozlytrek.

Entrectinib er et svagt substrat for P-gp baseret på *in-vitro*-data. Det eksakte *in-vivo*-bidrag af P-gp er ukendt. M5 er et substrat for P-gp. Entrectinib er ikke et substrat for BCRP, men M5 er et substrat for BCRP. Entrectinib og M5 er ikke substrater for OATP1B1 eller OATP1B3.

Absorption

Efter administration af oral enkeltdosis Rozlytrek, 600 mg, til patienter med NTRK-genfusionspositiv og ROS1-positiv NSCLC i forbindelse med et måltid, blev entrectinib hurtigt absorberet med en tid-til-maksimal-plasmakonzentration (T_{max}) på ca. 4 til 6 timer. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse, blev *steady-state* nået inden for 5 dage ved administration af entrectinib 600 mg, én gang dagligt.

Måltider er ikke observeret at påvirke biotilgængeligheden af entrectinib i klinisk signifikant grad.

Hos raske voksne frivillige var Rozlytreks AUC og C_{max} i det filmovertrukne granulat det samme som med kapslerne. Rozlytrek kapsler som suspension med vand eller mælk, som gives oralt eller administreres via en gastisk eller nasogastrisk sonde, har samme AUC og C_{max} som kapsler, der synkes hele.

Fordeling

Entrectinib og dets primære aktive metabolit, M5, bindes i høj grad til humane plasmaproteiner uafhængigt af lægemiddelkoncentrationen. I humant plasma havde entrectinib og M5 samme proteinbinding, idet > 99 % var bundet ved en klinisk relevant koncentration.

Efter oral enkeltdosis af entrectinib var det geometriske middelfordelingsvolumen (V_z/F) 600 l, hvilket tyder på ekstensiv fordeling af lægemidlet. Der sås *steady-state* hjerne-til-plasmakonzentrationsratioer på 0,4 til 2,2 for entrectinib i forskellige dyrearter (mus, rotter og hunde) og ved klinisk relevant systemisk optagelse.

Biotransformation

Entrectinib metaboliseres primært via CYP3A4 (~76%). Mindre bidrag fra flere andre CYP'er og UGT1A4 er estimeret at være <25% i alt. Den aktive metabolit, M5, (dannet ved hjælp af CYP3A4) og det direkte N-glucuronidkonjugat, M11, (dannet ved hjælp af UGT1A4) er identificeret som de 2 primære cirkulerende metabolitter.

Elimination

I den farmakokinetiske populationsmodel var den estimerede middelakkumulering ved *steady-state* efter administration af entrectinib 600 mg, én gang dagligt, 1,89 ($\pm 0,381$) og 2,01 ($\pm 0,437$) for M5. Efter administration af oral enkeltdosis af [^{14}C]-mærket entrectinib udskiltes 83 % af radioaktiviteten i fæces (36% af dosis som uændret entrectinib og 22 % som M5) med minimal udskillelse i urinen (3 %).

Entrectinib og M5 udgør ca. 73 % af radioaktiviteten i det systemiske kredsløb ved C_{max} og ca. halvdelen af radioaktiviteten ved AUC_{inf} .

I den farmakokinetiske populationsanalyse var den estimerede tilsyneladende clearance (CL/F) på henholdsvis 19,6 l/t og 52,4 l/t for entrectinib og M5. Halveringstiden for entrectinib og M5 blev estimeret til henholdsvis 20 timer og 40 timer.

Linearitet/non-linearitet

Entrectinibs farmakokinetik er lineær inden for dosisspændet 100 mg til 600 mg.

Farmakokinetik i særlige populationer

Pædiatrisk population

Entrectinibs farmakokinetik er blevet evalueret hos 78 pædiatriske patienter over 1 måned gammel. Hos patienter fra >1 måned til ≤6 måneder var den administrerede dosis 250 mg/m²; hos patienter >6 måneder var den administrerede dosis 300 mg/m² baseret på femkropsoverfladeareal kategorier, med en maks dosis på 600 mg for børn med ≥1,51 m² kropsoverfladeareal.

Data fra farmakokinetiske populationsanalyser viser, at hos pædiatriske patienter 6 år og ældre, så giver en dosis på 300 mg Rozlytrek én gang daglig til et kropsoverfladeareal mellem 0,81 m² til 1,10 m², en dosis på 400 mg Rozlytrek én gang dagligt til et kropsoverfladeareal 1,10 m² ≤ 1,50 m², og 600 mg Rozlytrek én gang dagligt til et kropsoverfladeareal ≥1,51 m², en systematisk optagelse svarende til voksne behandlet med 600 mg Rozlytrek én gang dagligt.

Data fra non-kompartmental analyse hos patienter fra 1 måned til <6 år og ældre viste, at den systemiske optagelse af den samlede mængde entrectinib og M5 hos pædiatriske patienter, der fik en dosis Rozlytrek på 250 mg/m² eller 300 mg/m² én gang dagligt, generelt var lavere end den gennemsnitlige systemiske optagelse hos voksne patienter, der blev behandlet med 600 mg Rozlytrek én gang dagligt. Den anbefalede dose i denne alder er baseret på tilgængelige effekt- og sikkerhedsdata.

Ældre

Der er i de farmakokinetiske analyser ikke set forskel i optagelsen af entrectinib hos patienter i aldersgruppen over 65 år og yngre voksne.

Nyreinsufficiens

Ubetydelige mængder af entrectinib og den aktive metabolit M5 udskilles uændret i urinen (~3 % af dosis), hvilket tyder på, at nyreclearance spiller en lille rolle i eliminationen af entrectinib. Baseret på de farmakokinetiske populationsanalyser ser det ud til, at entrectinibs farmakokinetik ikke bliver signifikant påvirket ved nyreinsufficiens. Påvirkningen af entrectinibs farmakokinetik ved svær nyreinsufficiens er ukendt.

Leverinsufficiens

Farmakokinetikken af entrectinib blev undersøgt hos patienter, der på grund af cirrose, har let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) leverinsufficiens relativt til patienter med normal leverfunktion. Efter administration med 100 mg oral enkeltdosis entrectinib, viste den kombinerede AUC_{last} af entrectinib og M5 ingen ændring i gruppen for leverinsufficiens, sammenlignet med gruppen for normal leverfunktion. Hos gruppen for let, moderat og alvorlig leverinsufficiens var det geometriske gennemsnitsratio AUC_{last} (90 % KI) hhv. 1,30 (0,889; 1,89), 1,24 (0,886; 1,73) og 1,39 (0,988; 1,95), sammenlignet med gruppen for normal leverfunktion. For det ubundne entrectinib og M5, var det geometriske gennemsnitsratio AUC_{inf} (90 % KI) af entrectinib i gruppen for let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) leverinsufficiens hhv. 1,91 (1,21; 3,02), 1,57 (1,06; 2,31) og 2,34 (1,57; 3,48), sammenlignet med gruppen for normal leverfunktion. Selvom effekten på leverinsufficiens med ubundne PK-parameter generelt fulgte samme retning som de totale PK-parameter, bør disse resultater analyseres med forsigtighed, da der findes en høj uspecifik binding i bufferen og en høj variabilitet.

Yderligere blev det også observeret, at variationen i den systemiske eksponering var høj og den observerede eksponering overlappede gennem alle studiegrupper (se pkt. 4.2).

Virkning af vægt, race og køn

Der er ikke set klinisk signifikante forskelle i entrectinibs farmakokinetik ved forskelle i køn, race (asiater, sorte og hvide) eller vægt (4 kg til 130 kg).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Carcinogenicitet

Der er ikke gennemført carcinogenicitetsstudier med henblik på etablering af entrectinibs carcinogene potentiale.

Genotoksicitet

Entrectinib var ikke mutagent *in-vitro* i den bakterielle reverse-mutationsassay (Ames), men der sås et potentiale for abnorm kromosomsegregering (aneugenicitet) i dyrkede humane perifere blod-lymfocytter. Entrectinib var ikke clastogent eller aneugent i *in-vivo*-mikronukleus-assay med rotter og inducerede ikke DNA-skader i et comet-assay hos rotter

Påvirkning af fertilitet

Der er ikke gennemført dedikerede fertilitetsstudier med dyr med henblik på at evaluere entrectinibs effekt. Entrectinib er ikke set at påvirke de mandlige eller kvindelige reproduktionsorganer i toksikologiske studier med gentagne doser til rotter og hunde, hvor optagelsen var henholdsvis ca. 2,4 og 0,6 gange højere end den humane optagelse ved AUC i den anbefalede humane dosis.

Reproduktionstoksicitet

I et embryo-føtal udviklingsstudie i rotter sås maternal toksicitet (reduceret øgning af kropsvægt og fødeindtag) og føtale misdannelser (inklusive manglende lukning af kropskaviteter og misdannelser af vertebrae og ribben) ved entrectinib 200 mg/kg/dag, hvilket er ca. 2 gange den humane optagelse ved AUC ved anbefalet dosis. Der er observeret dosis-respons afhængig reduceret føtalvægt (lav, middel og høj dosis) og reduceret skeletal ossifikation ved optagelse svarende til < 2 gange den humane optagelse ved AUC ved anbefalet dosis.

Toksicitetstudier med gentagne doser

I studier med gentagen dosering hos voksne rotter og hunde samt unge rotter blev der observeret entrectinib-relateret toksicitet i centralnervesystemet (kramper, gangforstyrrelser, rysten) ved $\geq 0,2$ gange den humane optagelse ved C_{max} ved den anbefalede dosis, toksicitet i huden (skorper/sår) og nedsatte røde blodlegemer ved $\geq 0,1$ gange den humane optagelse ved AUC ved den anbefalede dosis. Hos voksne rotter og hunde blev der observeret påvirkning af leveren (øget ALAT og hepatocellular nekrose) ved $\geq 0,6$ gange den humane optagelse ved AUC ved den anbefalede dosis. Hos hunde blev der også observeret diarré og forlænget QT/QTc-interval ved $\geq 0,1$ gange den humane optagelse ved henholdsvis AUC og C_{max} ved den anbefalede dosis.

Toksikologisk studie med unge rotter

I et 13-ugers toksikologisk studie med unge rotter blev dyrene doseret dagligt fra dag 7 efter fødslen til dag 97 efter fødslen (ca. svarende til nyfødt til voksenalderen hos mennesker). Udover CNS effekt, ptose og hudpåvirkning samt nedsatte RBC-parametre sås der påvirkning af vækst og udvikling i doserings- og recovery-faserne samt nedsat øgning i kropsvægt og forsinket kønsmodning (ved ≥ 4 mg/kg/dag, ca. 0,1 gang den humane optagelse ved AUC ved anbefalet dosis), dårlige neuroadfærdsvurderinger, herunder *functional observational battery test* (nedsat spredning af klørerne ved landing samt nedsat for- og bagbens grebsstyrke, som kom til udtryk senere i livet) og indlæringsvanskeligheder og hukommelsestab (ved ≥ 8 mg/kg/dag, ca. 0,2 gange den humane

optagelse ved AUC ved anbefalet dosis) og nedsat femur-længde (ved ≥ 16 mg/kg/dag, ca. 0,3 gange den humane optagelse ved AUC ved anbefalet dosis) blev observeret.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Vinsyre (E334)
Lactose
Hypromellose (E464)
Crospovidon (E1202)
Mikrokrystalinsk cellulose (E460)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172 – 100 mg hård kapsel)
Sunset yellow FCF (E110 – 200 mg hård kapsel)

Trykkeblæk

Shellac (E904)
Propylenglycol (E1520)
Indigocarmin aluminium lake (E132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

Skal bruges umiddelbart efter klargøring som oral suspension. Den orale suspension skal kasseres, hvis den ikke er brugt inden for 2 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning og hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Må højst opbevares ved 30 °C og skal bruges inden for 24 timer efter klargøring som oral suspension.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Rozlytrek 100 mg hårde kapsler

HDPE-beholder indeholdende 30 hårde kapsler med en børnesikret, forseglet lukning og silicagel-baseret tørrekapsel integreret i låget.

Rozlytrek 200 mg hårde kapsler

HDPE-beholder indeholdende 90 hårde kapsler med en børnesikret, forseglet lukning og silicagel-baseret tørrekapsel integreret i låget.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring som oral suspension

Kapslerne åbnes forsigtigt, og indholdet hældes i vand eller mælk med stuetemperatur for at klargøre den orale suspension (se tabel 11). Rør ikke ved øjne, næse eller mund under klargøringen af den orale suspension.

Inden administration af den første dosis skal sundhedspersonalet informere patienten eller omsorgspersonen om den nøjagtige mængde vand eller mælk, der skal tilsættes kapslens/kapslernes indhold for at fremstille den orale suspension, og det præcise volumen af den orale suspension, der skal udtrækkes for at opnå den anbefalede dosis, baseret på i pkt. 4.2 og tabel 11.

Der skal udleveres en måleenhed (f.eks. en sprøjte). Sprøjten (med 0,5 ml inddelinger) og et målebæger (tomt og rent) med tilstrækkelig kapacitet til at indeholde den suspension, der skal klargøres. Sprøjten og målebægeret er ikke vedlagt i pakningen.

Sprøjten og målebægeret kan genbruges i henhold til producentens anvisninger. Sundhedspersonalet skal informere patienten eller omsorgspersonen om, at sprøjten og målebægeret udelukkende skal bruges til Rozlytrek suspension klargøring og skal opbevares utilgængeligt for børn eller andre personer, som ikke er omsorgspersoner eller forældre.

Den orale suspension skal tages med det samme. Suspension skal kasseres, hvis den ikke er brugt inden for 2 timer.

Tabel 11: Klargøring af Rozlytrek-kapsler som oral suspension

Ordineret dosis Rozlytrek der skal gives	Antal nødvendige 100 mg eller 200 mg kapsler	Mængde vand eller mælk, der skal blandes med indholdet af kapslen til klargøring af suspensionen	Mængde suspension, der skal udtrækkes for at nå den ordinerede dosis
20 mg	Én 100 mg	5 ml	1 ml
30 mg	Én 100 mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	Én 100 mg	5 ml	2 ml
50 mg	Én 100 mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	Én 100 mg	5 ml	3 ml
70 mg	Én 100 mg	5 ml	3,5 ml

80 mg	Én 100 mg	5 ml	4 ml
90 mg	Én 100 mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	Én 100 mg	5 ml	5 ml
110 mg	Én 200 mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	Én 200 mg	10 ml	6 ml
130 mg	Én 200 mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	Én 200 mg	10 ml	7 ml
150 mg	Én 200 mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	Én 200 mg	10 ml	10 ml
300 mg	Tre 100 mg	15 ml	15 ml
400 mg	To 200 mg	20 ml	20 ml
600 mg	Tre 200 mg	30 ml	30 ml

Nærmere instruktioner om klargøring og administration af kapslerne som oral suspension findes i brugsanvisningen til sidst i indlægssedlen.

Brugsanvisning for enteral sonde

- Se producentens anvisninger vedrørende størrelse og mål på den enterale sonde.
- Ved administration gennem en enteral sonde, trækkes suspensionen op med en sprøjte.
- Doser på 3 ml og derover skal deles i mindst to portioner, og sonden skal skylles igennem efter hver administration.
 - Der skal bruges en enteral sonde på mindst 8 FR til administration af 3 ml og derover. Hos nyfødte og børn, hvor der væskebegrænsning, kan der være krav om at der højst må anvendes 1 ml til 3 ml skyllevæske ved administration af Rozlytrek. Dosis skal således deles i mindre portioner i overensstemmelse hermed.
 - Mellem hver portion skal sonden skylles med en mængde vand eller mælk, der svarer til den portion, der administreres.
- Doser på 30 ml skal deles i mindst tre (10 ml) portioner. Mellem hver portion skal sonden skylles med 10 ml vand eller mælk.
- Sonden skal skylles med vand eller mælk efter administration af Rozlytrek.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf, herunder overskydende suspension (som ikke er administreret) skal bortskaffes som fast affald i henhold til lokale retningslinjer.

Det er med til at passe på miljøet.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. juli 2020
Dato for seneste fornyelse: 16. maj 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 50 mg filmovertrukket granulat i brev.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev indeholder 50 mg entrectinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket granulat.

Brunligt orange eller gråligt orange filmovertrukket granulat (ca. 2 mm i diameter) i brev.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Neurotrofisk tyrosinreceptorkinase (NTRK)-genfusion

Rozlytrek er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne og børn over 1 måned med solide tumorer, med en NTRK-genfusion,

- der har en sygdom, lokalt avanceret, metastatisk eller hvor kirurgisk resektion sandsynligvis vil resultere i svær morbiditet, og
- der ikke tidligere er behandlet med en NTRK-inhibitor
- der ikke har nogen tilfredsstillende behandlingsmuligheder (se pkt. 4.4 og 5.1).

ROS1-genfusion

Rozlytrek er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med ROS1-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke tidligere er behandlet med ROS1 inhibitorer.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Rozlytrek bør initieres af en læge med erfaring med kræftbehandling.

Patientudvælgelse

NTRK-genfusion

Udvælgelse af patienter med NTRK-genfusionspositive solide tumorer bør baseres på valideret metode. NTRK-genfusionspositiv status bør bestemmes inden påbegyndelse af behandling med Rozlytrek (se pkt. 5.1).

ROS1-genfusion

Udvælgelse af voksne patienter med ROS1-positiv NSCLC. ROS1-positiv status bør bestemmes inden påbegyndelse af behandling med Rozlytrek (se pkt. 5.1).

Dosering

Rozlytrek fås som hårde kapsler eller filmovertrukket granulat.

Lægen skal ordinere den bedst egnede lægemiddelform i henhold til den påkrævede dosis og patientens behov.

- Rozlytrek filmovertrukket granulat anbefales til børn, som har svært ved eller ikke kan synke kapsler, men som kan synke blød mad, og hvor den nødvendige dosis er 50 mg eller et multiplum af 50 mg. Filmovertrukket granulat drysses på blød mad.
- Patienter som har svært ved eller ikke kan synke kapsler, eller hvor enteral administration (f.eks. gastrisk eller nasogastrisk) er nødvendig, kan få behandling med Rozlytrek kapsler administreret som en oral suspension. Se produktresuméet for Rozlytrek hårde kapsler for information om ordination.

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne er 600 mg entrectinib, én gang dagligt.

Pædiatriske population

Pædiatrisk population >6 måneder

Den anbefalede dosis til børn > 6 måneder er baseret på kropsoverfladeareal (BSA) (se tabel 1).

Tabel 1: Anbefalet dosering til pædiatriske patienter > 6 måneder

Kropsoverfladeareal	Dosis én gang dagligt/Antal breve (granulat)
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m ² **
0,43 m ² to 0,50 m ²	100 mg (2 breve)
0,51 m ² - 0,80 m ²	200 mg (4 breve)
0,81 m ² - 1,10 m ²	300 mg (6 breve)
1,11 m ² - 1,50 m ²	400 mg (8 breve)
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg (12 breve)

*Kategoriene for kropsoverfladeareal og den anbefalede dosis i tabel 1 er baseret på nøje at nå en dosis svarende til 300 mg/m²

**For at muliggøre dosisstigninger på 10 mg ad gangen, kan der gives kapsler i form af en oral suspension. Se afsnittet om administration nedenfor og punkt. 6.6

Pædiatriske patienter >1 måned til ≤6 måneder

Den anbefalede dosis til pædiatriske patienter >1 måned til ≤ 6 måneder er 250 mg entrectinib pr. m² kropsoverfladeareal én gang dagligt i form af kapsler til oral suspension.

For at muliggøre dosisstigninger på 10 mg ad gangen, kan der administreres kapsler i form af en oral suspension (oral eller enteral administration). Den daglige dosis, der skal administreres, skal afrundes til nærmeste 10 mg. Se produktresuméet for Rozlytrek hårde kapsler for information om ordination.

Varighed af behandling

Det anbefales, at patienterne behandles med Rozlytrek indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Forsinkede eller manglende doser

Hvis patienten springer en planlagt dosis af Rozlytrek over, kan den manglende dosis tages, hvis der er mere end 12 timer til næste dosis skal være taget.

Når Rozlytrek administreres som en oral suspension af andre end sundhedspersonalet (f.eks. omsorgspersoner eller forældre), og der sker helt eller delvis opkastning umiddelbart efter administration af en dosis, skal omsorgspersonerne kontakte sundhedspersonalet for at aftale, hvad der skal ske

Ændringer i dosis

Nogle bivirkninger (se tabel 3) kan nødvendiggøre midlertidig afbrydelse af behandlingen, reduktion af dosis eller seponering af behandling med Rozlytrek, afhængigt af lægens vurdering af patientens sikkerhed og hvor godt lægemidlet tåles.

Voksne

Hos voksne kan dosis af Rozlytrek reduceres op til 2 gange, afhængigt af tolerabilitet (se tabel 2). Behandling med Rozlytrek bør seponeres permanent, hvis patienten ikke tåler en dosis på 200 mg, én gang dagligt.

Pædiatrisk population

Hos pædiatriske patienter over 1 måned kan dosis af Rozlytrek reduceres op til 2 gange, afhængigt af tolerabilitet (se tabel 2).

Tabel 2: Skema for dosisreduktion hos voksne og pædiatriske patienter

Startdosis Én gang daglig	Første dosisreduktion	Anden dosisreduktion	Permanent seponering af Rozlytrek hos patienter, som ikke tolererer Rozlytrek efter to dosisreduktioner.
250 mg/m ²	Reducer den daglige dosis til 2/3 af startdosis*	Reducer den daglige dosis til 1/3 af startdosis*	
100 mg	50 mg eller 100 mg én gang dagligt ifølge skemaet**	50 mg én gang dagligt	
200 mg	150 mg én gang dagligt	100 mg én gang dagligt	
300 mg	200 mg én gang dagligt	100 mg én gang dagligt	
400 mg	300 mg én gang dagligt	200 mg én gang dagligt	
600 mg	400 mg én gang dagligt	200 mg én gang dagligt	
* For at muliggøre dosisstigninger på 10 mg ad gangen, kan der gives kapsler i form af en oral suspension. Se produktresuméet for Rozlytrek hårde kapsler for information om ordination.			
** Mandag (100 mg), tirsdag (50 mg), onsdag (100 mg), torsdag (50 mg), fredag (100 mg), lørdag (50 mg) og søndag (100 mg).			

Anbefalinger for dosisændringer hos voksne og børn i tilfælde af specifikke bivirkninger er angivet i tabel 3 (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabel 3: Anbefalet Rozlytrek dosisændringer ved bivirkninger hos voksne og børn

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
Hjerteinsufficiens	Symptomatisk ved mild til moderat aktivitet eller fysisk anstrengelse, inklusive hvor intervention er indiceret (grad 2 eller 3)	• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til $\leq$ grad 1 • Genoptag behandling i reduceret dosis
	Svær med symptomer under hvile, minimal aktivitet, fysisk anstrengelse eller hvor intervention er indiceret (grad 4)	• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til $\leq$ grad 1 • Genoptag behandling i reduceret dosis eller seponér, hvis det er klinisk relevant
Kognitive forstyrrelser	Intolerable, men moderate ændringer, som interfererer med daglige aktiviteter (intolerabel grad 2)	• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> • Genoptag behandling i samme eller reduceret dosis, hvis det er klinisk relevant
	Svære ændringer, som begrænser daglige aktiviteter (grad 3)	• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> • Genoptag behandling i reduceret dosis
	Akut bivirknings-intervention indiceret (grad 4)	• I forlængede, svære eller utålelige tilfælde, seponér Rozlytrek, hvis det er klinisk relevant
Hyperurikæmi	Symptomatisk eller grad 4	• Påbegynd uratsænkende behandling • Afbryd behandlingen af Rozlytrek indtil bedring af symptomerne • Genoptag behandlingen af Rozlytrek i samme eller reduceret dosis
Forlænget QT-interval	QTc mellem 481 og 500 ms	• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau • Genoptag behandlingen af Rozlytrek i samme dosis
	QTc større end 500 ms	• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil QTc-interval er bedret til <i>baseline</i>-niveau • Genoptag behandling i samme dosis, hvis faktorerne, som forårsagede forlænget QT-interval, er identificerede og korrigerede • Genoptag behandling i reduceret dosis, hvis andre faktorer, som forårsagede forlænget QT-interval, ikke er identificerede
	Torsade de pointes; polymorf ventrikulær takykardi; tegn/symptomer på alvorlig arytmi	• Seponér behandling med Rozlytrek

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
Forhøjede aminotransferase	Grad 3	- Afbryd behandlingen af Rozlytrek indtil bedring til $\leq$ grad 1 eller baseline - Genoptag behandling i samme dosis, hvis normalisering indtræder indenfor 4 uger - Seponér behandlingen hvis bivirkningerne ikke forsvinder indenfor 4 uger - Genoptag behandlingen i reduceret dosis ved gentagne grad 3 tilfælde, der normaliseres indenfor 4 uger
	Grad 4	- Afbryd behandlingen af Rozlytrek indtil bedring til $\leq$ grad 1 eller baseline - Genoptag behandling i reduceret dosis hvis normalisering indtræder indenfor 4 uger - Seponér behandling hvis bivirkningerne ikke forsvinder indenfor 4 uger - Seponér behandlingen for tilbagevendende grad 4-hændelser
	ALAT eller ASAT > 3 gange øvre normalgrænse med samtidig total bilirubin > 2 gange øvre normalgrænse (i fravær af kolestase eller hæmolyse)	Seponér behandlingen med Rozlytrek
Anæmi eller neutropeni	Grad 3 eller 4	- Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til $\leq$ grad 2 eller til baseline - Genoptag behandling i samme dosis eller i reduceret dosis, afhængigt af hvad der er klinisk hensigtsmæssigt
Andre klinisk relevante bivirkninger	Grad 3 eller 4	- Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bivirkningerne ophører eller bedres til grad 1 eller baseline - Genoptag behandling i samme eller reduceret dosis, hvis normalisering indtræder indenfor 4 uger - Overvej at seponére behandlingen hvis bivirkningerne ikke forsvinder indenfor 4 uger - Seponér behandling for tilbagevendende grad 4-hændelser
*Sværhedsgrad defineret ved NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0		

Stærke eller moderate CYP3A-hæmmere

Samtidig brug af stærke eller moderate CYP3A-hæmmere hos voksne og pædiatriske patienter over 1 måned bør undgås (se pkt. 4.4).

Hvis samtidig anvendelse af stærke eller moderate CYP3A-hæmmere hos voksne er uundgåeligt, skal anvendelsen begrænses til 14 dage og Rozlytrek-dosis bør reduceres som følger:

- 100 mg én gang dagligt ved samtidig brug af stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5)
- 200 mg én gang dagligt ved samtidig brug af moderate CYP3A-hæmmere.

Efter seponering af samtidigt administrerede stærke eller moderate CYP3A-hæmmere, kan behandling med Rozlytrek genoptages i den dosis, der blev givet inden behandlingen med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere. En udvaskningsperiode for CYP3A4-hæmmere med en lang halveringstid kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Leverinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) leverinsufficiens (se pkt. 5.2). Patienter med alvorlig leverinsufficiens bør monitoreres for leverfunktion og bivirkninger (se tabel 3).

Nyreinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nyreinsufficiens. Entrectinib er ikke undersøgt hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Entrectinibs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 1 måned er ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Rozlytrek er til oral administration.

Rozlytrek kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2) men må ikke tages sammen med grapefrugt, grapefrugtjuice eller pomeranser (se pkt. 4.5).

Det filmovertrukne granulat drysses på en eller flere skefulde blød mad (f.eks. æblemos, yoghurt, grød) og skal indtages inden for 20 minutter.

Efter at have taget det filmovertrukne granulat skal patienten drikke vand for at sikre, at lægemidlet er fuldstændig sunket.

Det filmovertrukne granulat må ikke knuses eller tygges for at undgå en bitter smag.

Indeholdet i et brev med filmovertrukket granulat må ikke deles til brug i mindre doser.

Nærmere oplysninger om administration af det filmovertrukne granulat findes i brugsanvisningen til sidst i indlægssedlen

Filovertrukket granulat er ikke egnet til enteral administration pga. risikoen for tilstopning af sonden. Se produktresuméet for Rozlytrek hårde kapsler for enteral administration (dvs. med gastrisk eller nasogastrisk sonde).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekt på tværs af tumortyper

Effekten ved Rozlytrek er blevet fastlagt i et enkelt-armet klinisk studie, der omfattede et relativt lille antal patienter, hvis tumorer udviste NTRK-genfusioner. Effekten af Rozlytrek er blevet vist på baggrund af den samlede responsrate og responsvarighed i et begrænset antal af tumortyper. Effekten kan være kvantitativt forskellig, afhængigt af tumortype såvel som af samtidig genforandring (se pkt. 5.1). Af disse årsager bør Rozlytrek kun bruges hvis der ikke er nogen tilfredsstillende behandlingsmuligheder (dvs. for hvilken der ikke er fastslået klinisk effekt, eller hvor sådanne behandlingsmuligheder er udtømt).

Kognitive forstyrrelser

Der er indberettet tilfælde af kognitive forstyrrelser, inklusive konfusion, ændret mentalstatus, svækket hukommelse og hallucinationer i kliniske forsøg med Rozlytrek (se pkt. 4.8). Patienter ældre end 65 år havde disse bivirkninger hyppigere end yngre patienter. Patienter bør monitoreres for tegn på kognitive forandringer.

Afhængigt af sværhedsgraden af kognitive forstyrrelser bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i tabel 3 i pkt. 4.2.

Patienterne bør rådgives i forhold til risikoen for kognitive forandringer forbundet med behandling med Rozlytrek. Patienterne bør vejledes i ikke at køre bil eller betjene maskiner indtil symptomerne ophører, hvis de oplever kognitive forstyrrelser (se pkt. 4.7).

Frakturer

Frakturer er blevet rapporteret hos 29,7 % (27/91) pædiatriske patienter behandlet med Rozlytrek i kliniske forsøg (se pkt. 4.8). Knoglefrakturer forekom oftest hos pædiatriske patienter under 12 år, og var lokaliseret i underekstremiteterne (med en prædilektion for lårben, skinneben, fod og lægben). Hos både voksne og pædiatriske patienter forekom nogle frakturer i forbindelse med et fald eller anden trauma i det berørte område.

Fjorten pædiatriske patienter havde mere end én forekomst af fraktur. Frakturerne heledes hos størstedelen af de pædiatriske patienter (se pkt. 4.8), og fem pædiatriske patienters behandling med Rozlytrek blev afbrudt grundet frakturer. Seks pædiatriske patienter fik seponeret behandlingen grundet frakturer.

Patienter med tegn eller symptomer på frakturer (f.eks. smerter, ændringer i bevægelighed, deformitet) bør evalueres straks.

Hyperurikæmi

Hyperurikæmi er blevet observeret hos patienter behandlet med entrectinib. Niveaue for serum urinsyre bør vurderes før behandlingsstart og periodisk under behandlingen med Rozlytrek. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på hyperurikæmi. Behandling med uratsænkende lægemidler skal påbegyndes som klinisk indikeret, og Rozlytrek afbrydes efter tegn og symptomer på hyperurikæmi. Rozlytrek-dosis skal modificeres baseret på sværhedsgraden som beskrevet i tabel 3 i pkt. 4.2.

Hjerteinsufficiens

Der er indberettet tilfælde af hjerteinsufficiens hos 5,4 % af patienterne på tværs af de kliniske forsøg med Rozlytrek (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger blev observeret hos patienter med eller uden hjertesygdom i anamnesen og forsvandt hos 63,0 % af patienterne efter behandling med diuretika og/eller dosisreduktion/afbrydelse af Rozlytrek.

Patienter med symptomer på eller kendte risikofaktorer for hjerterinsufficiens eller venstre ventrikul ejektionsfraktion bør vurderes inden påbegyndelse af behandling med Rozlytrek. Patienter i behandling med Rozlytrek bør monitoreres omhyggeligt, og patienter med kliniske tegn og symptomer på hjerterinsufficiens, inklusive stakåndethed og ødem, bør evalueres og behandles på klinisk relevant vis.

Afhængigt af sværhedsgraden af hjerterinsufficiens, bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i tabel 3 i pkt. 4.2.

Forlænget QTc-interval

Der er observeret tilfælde af forlænget QTc-interval hos patienter behandlet med Rozlytrek i kliniske forsøg (se pkt. 4.8).

Brug af Rozlytrek bør undgås hos patienter med et *baseline* QTc-interval længere end 450 ms, hos patienter med medfødt langt QTc-syndrom og hos patienter i behandling med lægemidler, der kan forlænge QTc-intervallet.

Behandling med Rozlytrek bør undgås hos patienter med elektrolytubalance eller signifikant hjertesygdom, inklusive nylig myokardieinfarkt, hjerterinsufficiens, ustabil angina og bradyarytmier. Såfremt den behandlende læge vurderer, at den gavnlige effekt af Rozlytrek opvejer de potentielle risici hos patienter med disse tilstande, bør supplerende overvågning finde sted og en specialistkonsultation bør overvejes.

Det anbefales at få EKG og elektrolytter vurderet ved *baseline* og efter 1 måneds behandling med Rozlytrek. Periodisk monitorering af EKG og elektrolytter, som er klinisk relevant under behandling med Rozlytrek, anbefales også.

Afhængigt af sværhedsgraden af QTc-forlængelsen, bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i tabel 3 i pkt. 4.2.

Kvinder i den fødedygtige alder

Rozlytrek kan forårsage fosterskader, hvis det administreres til en gravid kvinde. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i op til 5 uger efter sidste dosis Rozlytrek.

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under behandling med Rozlytrek og i op til 3 måneder efter sidste dosis (se pkt. 4.6 og 5.3).

Lægemiddelinteraktioner

Samtidig brug af Rozlytrek og stærke eller moderate CYP3A-hæmmere øger entrectinibs plasmakonzentration (se pkt. 4.5), hvilket kan øge frekvensen eller sværhedsgraden af bivirkninger. Samtidig brug af Rozlytrek og stærke eller moderate CYP3A-hæmmere bør undgås. Hvis samtidig brug ikke kan undgås hos voksne, skal Rozlytrek-dosis reduceres (se pkt. 4.2).

Under behandling med Rozlytrek bør indtagelse af grapefrugt, grapefrugtprodukter og pomeranser undgås.

Samtidig brug af Rozlytrek og stærke eller moderate CYP3A- eller P-gp-induktorer nedsætter entrectinibs plasmakonzentration (se pkt. 4.5), hvilket kan reducere effekten af Rozlytrek, og bør undgås.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre en 1 mmol (23 mg) pr. 600 mg dosis, dvs. stort set ingen natrium.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Entrectinibs virkning på andre lægemidler

Entrectinibs effekt på CYP-substrater

Entrectinib er en svag CYP3A4-hæmmer. Samtidig administration af entrectinib 600 mg én gang dagligt og oral midazolam (et følsomt CYP3A-substrat) til patienter øgede midazolams AUC med 50 %, men reducerede midazolams $C_{\max}$ med 21 %. Der bør udvises forsigtighed, når entrectinib administreres sammen med følsomme CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk interval (fx cisaprid, ciclosporin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, quinidin, tacrolimus, alfentanil og sirolimus) på grund af den øgede risiko for bivirkninger.

Entrectinibs effekt på P-gp-substrater

In-vitro-data tyder på, at entrectinib har hæmmende potentiale i forhold til P-glycoprotein (P-gp).

Samtidig administration af en enkeltdosis på 600 mg entrectinib og digoxin (et sensitivt P-gp-substrat) øgede digoxins $C_{\max}$ med 28 % og AUC med 18 %. Nyreclearance af digoxin ved behandling med digoxin alene var sammenlignelig med nyreclearance ved digoxin administreret samtidigt med entrectinib. Dette tyder på, at entrectinibs påvirkning af digoxins nyreclearance er minimal.

Virkningen af entrectinib på digoxins absorption er ikke anset klinisk relevant, men det vides ikke om virkningen af entrectinib er større på de mere følsomme orale P-gp-substrater (såsom dabigatranetexilat).

Entrectinibs effekt på BCRP-substrater

Der er observeret hæmning af BCRP i *in-vitro*-studier. Den kliniske relevans af denne hæmning er ukendt, men der bør udvises forsigtighed, når sensitive orale BCRP-substrater (fx methotrexat, mitoxantron, topotecan, lapatinib) administreres samtidigt med entrectinib på grund af risiko for øget absorption.

Entrectinibs effekt på andre transporter-substrater

In-vitro-data indikerer, at entrectinib har svagt hæmmende potentiale i forhold til organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1. Den kliniske relevans af denne hæmning er ukendt, men der bør udvises forsigtighed, når sensitive orale OATP1B1-substrater (fx atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, repaglinid, bosentan) administreres samtidigt med entrectinib på grund af risiko for øget absorption.

Entrectinibs effekt på substrater for PXR reguleret enzymer

In-vitro-data indikerer, at entrectinib kan inducere *pregnane X receptor* (PXR) reguleret enzymer (fx CYP2C-familien og UGT). Samtidig administration af entrectinib med CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19 substrater (fx repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan nedsætte deres eksponering.

Oral prævention

Det er endnu ikke klarlagt, om entrectinib reducerer effektiviteten af systemisk virkende hormonelle antikonceptiva. Derfor skal kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle antikonceptiva, rådes til at tilføje en barrieremetode (se pkt. 4.6).

Andre lægemidlers virkning på entrectinib

Baseret på *in-vitro*-data, er CYP3A4 det primære enzym i medieringen af entrectinibs metabolisme og dannelsen af dets største aktive metabolit, M5.

CYP3A- eller P-gp induktors effekt på entrectinib

Samtidig administration af gentagne, orale doser rifampicin, en kraftig CYP3A-induktor, og en oral enkeltdosis entrectinib reducerede entrectinibs AUC_{inf} med 77 % og C_{max} med 56 %.

Samtidig administration af entrectinib og CYP3A/P-gp induktorer (inklusive, men ikke begrænset til carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, perikon [*Hypericum perforatum*], apalutamid, ritonavir, dexamethason) bør undgås.

Hvis samtidig administration af Rozlytrek og dexamethason ikke kan undgås, skal dosisanbefalingerne for dexamethason fastsættes af sundhedspersoner.

CYP3A- eller P-gp hæmmers effekt på entrectinib

Samtidig administration af itraconazol, en kraftig CYP3A4-hæmmer, og en enkeltdosis entrectinib øgede AUC_{inf} med 600 % og C_{max} med 173 %. På baggrund af fysiologisk baseret farmakokinetisk (PBPK) modellering forventes en effekt af en lignende størrelse hos børn ned til 2 år.

Samtidig administration af kraftige og moderate CYP3A-hæmmere (inklusive, men ikke begrænset til ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, grapefrugt eller pomeranser) bør undgås. Hvis samtidig brug af kraftige eller moderate hæmmere af CYP3A4 ikke kan undgås, er justering af entrectinib-dosis nødvendig (se pkt. 4.2).

På trods af, at en markant effekt af P-gp hæmmende lægemidler på entrectinibs farmakokinetik ikke er forventeligt, så anbefales forsigtighed ved behandling med kraftige eller moderate P-gp hæmmere (fx verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoxamin, paroxetin) ved samtidig behandling med entrectinib grundet en øget risiko for eksponering af entrectinib (se pkt. 5.2).

Lægemidler, der øger den gastriske pH-værdi, effekt på entrectinib

Samtidig administration af en protonpumpehæmmer (PPI), lansoprazol, og en enkeltdosis entrectinib på 600 mg reducerede entrectinibs AUC med 25 % og C_{max} med 23 %.

Dosisjustering er ikke nødvendig, når entrectinib administreres samtidigt med en PPI eller andre lægemidler, der øger den gastriske pH-værdi (fx H₂-receptorantagonister eller antacida).

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsforsøg med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder/prævention for mænd og kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder bør have foretaget lægeligt superviseret graviditetstest inden behandling med Rozlytrek påbegyndes.

Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 5 uger efter sidste dosis Rozlytrek. Det er endnu ikke klarlagt, om entrectinib reducerer virkningen af systemisk virkende hormonelle antikonceptiva (se pkt. 4.5). Derfor skal kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle antikonceptiva, rådes til at tilføje en barrieremetode.

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fødedygtige alder bør anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 3 måneder efter sidste dosis Rozlytrek (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der foreligger ingen data vedrørende brug af entrectinib hos gravide kvinder. Baseret på dyreforsøg og lægemidlets virkningsmekanisme vurderes det, at entrectinib kan forårsage fosterskader, hvis det administreres til gravide kvinder (se pkt. 4.4 og 5.3).

Brug af Rozlytrek frarådes under graviditet og hos kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender prævention.

Kvindelige patienter i behandling med Rozlytrek bør informeres om risikoen for fosterskader. Kvindelige patienter bør tilrådes straks at søge læge, hvis de bliver gravide.

Amning

Det vides ikke om entrectinib eller dets metabolitter udskilles i humanmælk. Risiko for børn, der bliver ammede, kan ikke udelukkes.

Amning bør ophøre under behandling med Rozlytrek.

Fertilitet

Der er ikke gennemført fertilitetsstudier med dyr for at evaluere effekten af entrectinib (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Rozlytrek kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i moderat grad. Patienterne bør vejledes i ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner før symptomerne er forsvundne, hvis de oplever kognitive bivirkninger, synkope, sløret syn eller svimmelhed under behandlingen med Rozlytrek (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger (≥ 20 %) var træthed, obstipation, diarré, svimmelhed, dysgeusia, ødem, øget vægt, anæmi, forhøjet blodkreatinin, kvalme, dysæstesi, smerter, opkastning, pyreksi, artralgi, forhøjet aspartataminotransferase og dyspnø, kognitive forstyrrelser, hoste og forhøjet alaninaminotransferase. De mest almindelige alvorlige bivirkninger (≥ 2 %) var lungeinfektion (5,3 %), frakturer (4,1 %), dyspnø (3,6 %), nedsat kognitiv funktion (2,9 %), pleuraeffusion (2,5 %) og pyreksi (2,5 %). Permanent seponering af behandling, på grund af bivirkninger, skete hos 6,0 % af patienterne.

Opsummerende skema over bivirkninger

I tabel 4 opsummeres de bivirkninger, der er set hos 762 voksne og 91 pædiatriske patienter behandlet med Rozlytrek i tre kliniske studier hos voksne (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2) og et klinisk studie hos pædiatriske patienter (STARTRK-NG) og et klinisk studie hos voksne og pædiatriske patienter (TAPISTRY). Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed var 8,6 måneder.

I tabel 5 er der medtaget patienter fra tre kliniske studier; STARK-NG, STARK-2 og TAPISTRY. Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed var 11,1 måneder. Pædiatriske data i beskrivelsen af de valgte bivirkninger afspejler Rozlytrek-eksponeringen i denne udvidede pædiatriske sikkerhedspopulation (n=91). Sikkerhedsprofilen, der sås i den udvidede pædiatriske population, svarede til den kendte pædiatriske sikkerhedsprofil fra den integrerede sikkerhedspopulation i tabel 4 nedenfor.

Bivirkninger er angivet efter MedDRA-systemorganklasse. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$). Indenfor hver systemorganklasse præsenteres bivirkningerne efter faldende hyppighed.

Tabel 4: Bivirkninger set hos voksne og pædiatriske patienter behandlet med Rozlytrek i kliniske forsøg (n=853)

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader (%)	Hyppigheds-kategori (alle grader)	Grad ≥ 3 (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion	15,7	Meget almindelig	2,7
	Lungeinfektion ¹	14,4	Meget almindelig	6,1*
Blod og lymfesystem	Anæmi	33,4	Meget almindelig	9,7
	Neutropeni ²	15,8	Meget almindelig	6,1
Metabolisme og ernæring	Øget vægt	34,1	Meget almindelig	10,6
	Hyperurikæmi	16,4	Meget almindelig	2,3
	Nedsat appetit	13,0	Meget almindelig	0,7
	Dehydrering	6,6	Almindelig	1,1
	Tumorlysesyndrom	0,2	Ikke almindelig	0,2*
Nervesystemet	Svimmelhed ³	36,5	Meget almindelig	1,9
	Dysgeusi	35,8	Meget almindelig	0,2
	Dysæstesi ⁴	24,9	Meget almindelig	0,4
	Kognitive forstyrrelser ⁵	23,3	Meget almindelig	3,6
	Perifer sensorisk neuropati ⁶	16,2	Meget almindelig	1,1
	Hovedpine	16,1	Meget almindelig	0,6
	Ataksi ⁷	15,1	Meget almindelig	1,5
	Søvnforstyrrelser ⁸	12,8	Meget almindelig	0,4
	Humørsvingninger ⁹	9,4	Almindelig	0,6
	Synkope	5,0	Almindelig	3,5
Øjne	Sløret syn ¹⁰	11,7	Meget almindelig	0,2
Hjertesygdomme	Hjerteinsufficiens ¹¹	5,4	Almindelig	2,5*
	Forlænget QTc ved EKG	3,6	Almindelig	0,9
	Myokarditis	0,2	Ikke almindelig	0,1
Vaskulære sygdomme	Hypotension ¹²	15,9	Meget almindelig	2,3
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	23,8	Meget almindelig	4,9*
	Hoste	21,1	Meget almindelig	0,4
	Pleuraeffusion	6,0	Almindelig	2,2
Mave-tarm-kanalen	Obstipation	42,3	Meget almindelig	0,4

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader (%)	Hyppigheds-kategori (alle grader)	Grad ≥ 3 (%)
	Diarré	37,9	Meget almindelig	2,2
	Kvalme	30,0	Meget almindelig	0,6
	Opkastning	25,1	Meget almindelig	1,1
	Abdominalsmerter	11,6	Meget almindelig	0,6
	Dysfagi	10,7	Meget almindelig	0,6
Lever og galdeveje	Forhøjet ASAT	21,1	Meget almindelig	2,9
	Forhøjet ALAT	20,2	Meget almindelig	3,2
Hud og subkutane væv	Udslæt ¹³	13,4	Meget almindelig	1,2
	Lysfølsomhedsreaktion	1,9	Almindelig	0
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	21,0	Meget almindelig	0,7
	Myalgi	19,7	Meget almindelig	0,8
	Frakturer ¹⁴	11,3	Meget almindelig	3,4
	Muskelsvaghed	10,4	Meget almindelig	1,3
Nyrer og urinveje	Forhøjet blodkreatinin	31,5	Meget almindelig	1,2
	Urinretention ¹⁵	10,4	Meget almindelig	0,6
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed ¹⁶	43,5	Meget almindelig	5,0
	Ødem ¹⁷	34,3	Meget almindelig	1,8
	Smerter ¹⁸	25,6	Meget almindelig	1,51
	Pyreksi	23,8	Meget almindelig	0,9

*Grad 3 til 5, inklusive dødelige bivirkninger (herunder 4 reaktioner af pneumoni, 3 reaktioner af dyspnø, 1 reaktion af hjertesvigt og 1 reaktion af tumorlysesyndrom).

¹ Lungeinfektion (bronkitis, infektion i nedre luftveje, lungeinfektion, pneumoni, luftvejsinfektion, infektion i øvre luftveje)

² Neutropeni (neutropeni, fald i neutrofilocyter)

³ Svimmelhed (svimmelhed, vertigo, postural svimmelhed)

⁴ Dysæstesi (paræstesi, hyperæstesi, hypoæstesi, dysæstesi)

⁵ Kognitive forstyrrelser (kognitive forstyrrelser, konfusion, svækket hukommelse, opmærksomhedsforstyrrelse, amnesi, ændret mentalstatus, hallucinationer, delirium, desorientering, hjernetåge, ADHD, visuelle hallucinationer, auditive hallucinationer, mental funktionsnedsættelse og mental forstyrrelse)

⁶ Perifer sensorisk neuropati (neuralgi, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati)

⁷ Ataksi (ataksi, balanceforstyrrelser, gangforstyrrelser)

⁸ Søvnforstyrrelser (hypersomni, søvnløshed, søvnforstyrrelser, somnolens)

⁹ Humørsvingninger (angst, affektlabilitet, affektiv ledelse, uro, forsænket stemningsleje, euforisk stemning, humørændringer, humørsvingninger, irritabilitet, depression, dysthymi, psykomotorisk retardering)

¹⁰ Sløret syn (dobbeltsyn, sløret syn, nedsat syn)

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader (%)	Hyppigheds-kategori (alle grader)	Grad ≥ 3 (%)
	¹¹ Hjertesvigt (akut højreventrikulært svigt, hjertesvigt, kongestivt hjertesvigt, kronisk højreventrikulært svigt, nedsat uddrivningsfraktion, lungeødem) ¹² Hypotension (hypotension, ortostatisk hypotension) ¹³ Udslet (udslæt, makulopapuløst udslæt, pruritisk udslæt, erytematøst udslæt, papuløst udslæt) ¹⁴ Frakturer (acetabulumfraktur, ankelfraktur, avulsionsfraktur, bursitis, bruskskader, kravebensfraktur, kompressionsfraktur, lårbenshalsfraktur, lårbensfraktur, fibulafraktur, fodfraktur, frakturer, brækket korsben, håndfraktur, hoftefraktur, humerusfraktur, iliumfraktur, kæbefraktur, ledskeader, ekstremitetsfraktur, underekstremitetsfraktur, lændehvirvelbrud, osteoporotisk fraktur, patologiske fraktur, bækkenfraktur ribbensfraktur, spinalkompressionfraktur, spinalfraktur, spondylololite, brystfraktur, stressfraktur, synovial fraktur, thorax vertebralfraktur, tibiafraktur, ulnafraktur, håndledsfraktur) ¹⁵ Urinretention (urinretention, urinkontinens, tøven ved uriner, vandladningsproblemer, vandladningstrang) ¹⁶ Træthed (træthed, asteni) ¹⁷ Ødem (ansigtsødem, væskeretention, generaliseret ødem, lokaliseret ødem, ødem, perifert ødem, perifer hævelse) ¹⁸ Smerter (rygsmerter, nakkesmerter, muskelskeletale brystsmerter, smerter i bevægeapparatet, ekstremitetssmerter)			

Tabel 5: Bivirkninger set hos pædiatriske patienter behandlet med Rozlytrek i kliniske forsøg (n=91)

Systemorganklasse	Hyppighed	Spædbørn og småbørn ¹ (n=21)	Børn ² (n=55)	Unge ³ (n=15)	Alle pædiatriske patienter (n=91)
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Lungeinfektion (28,6 %), Urinvejsinfektion (23,8 %)	Urinvejsinfektion (23,6 %), Lungeinfektion (16,4 %)		Urinvejsinfektion (19,8 %), Lungeinfektion (17,6 %)
	Almindelig			Lungeinfektion (6,7 %)	
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi (61,9 %), Neutropeni (47,6 %)	Anæmi (34,5 %), Neutropeni (27,3 %)	Anæmi (33,3 %), Neutropeni (33,3 %)	Anæmi (40,7 %), Neutropeni (33,0 %)
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Øget vægt (23,8 %), Nedsat appetit (14,3 %)	Øget vægt (38,5 %), Nedsat appetit (29,1 %), Dehydrering (12,7 %)	Øget vægt (53,3 %), Nedsat appetit (13,3 %), Hyperurikæmi (13,3 %)	Øget vægt (38,5 % %), Nedsat appetit (23,1%),
	Almindelig	Dehydrering (4,8 %), Hyperurikæmi (4,8 %)	Hyperurikæmi (3,6 %)		Dehydrering (8,8 %), Hyperurikæmi (5,5 %)
Nervesystemet	Meget almindelig		Hovedpine (32,7 %), Humørsvingninger	Dysgeusi (20 %), Humørsvingninger	Hovedpine (20,9 %), Humørsvingninger

			(16,4 %), Søvnforstyrrelser (16,4 %), Svimmelhed (14,5 %), Ataksi (10,9 %)	(13,3 %), Kognitive forstyrrelser (13,3 %), Dysæstesi (13,3 %),	(14,3 %), Søvnforstyrrelser (13,2 %),
	Almindelig	Humørsvingninger (9,5 %), Søvnforstyrrelser (9,5 %), Kognitive forstyrrelser (9,5 %), Ataksi (4,8 %), Perifer sensorisk neuropati (4,8 %), Synkope (4,8 %)	Kognitive forstyrrelser (9,1 %), Dysgeusi (9,1 %), Dysæstesi (5,5 %), Synkope (5,5 %), Perifer sensorisk neuropati (5,5 %),	Hovedpine (6,7 %), Søvnforstyrrelser (6,7 %), Perifer sensorisk neuropati (6,7 %), Synkope (6,7 %).	Kognitive forstyrrelser (9,9 %), Svimmelhed (8,8 %), Dysgeusi (8,8 %), Ataksi (7,7 %), Dysæstesi (5,5 %) Perifer sensorisk neuropati (5,5 %), Synkope (5,5 %)
Øjne	Almindelig		Sløret syn (7,3 %)	Sløret syn (6,7 %)	Sløret syn (5,5 %)
Hjerte	Almindelig	Kongestiv hjerterinsufficiens (9,5 %), QT- forlængelse på elektrokardiogram (9,5 %)	Kongestiv hjerterinsufficiens (5,5 %), QT- forlængelse på elektrokardiogram (5,5 %)		Kongestiv hjerterinsufficiens (5,5 %), QT- forlængelse på elektrokardiogram (5,5 %)
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension (9,5 %)	Hypotension (7,3 %)	Hypotension (6,7 %)	Hypotension (7,7 %)
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste (42,9 %)	Hoste (40%)	Hoste (20 %), Dyspnø (13,3 %)	Hoste (37,4 %)
	Almindelig	Dyspnø (4,8 %)	Dyspnø (9,1 %), Pleuraeffusion (5,5 %)	Pleuraeffusion (6,7 %)	Dyspnø (8,8 %), Pleuraeffusion (4,4 %)
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Opkastning (47,6 %), Diarré (42,9), Obstipation (42,9 %)	Opkastning (43,6 %), Diarré (43,6 %), Obstipation (36,4 %), Kvalme	Kvalme (40 %), Obstipation (33,3 %), Opkastning (20 %), Diarré	Opkastning (40,7 %), Diarré (39,6 %), Obstipation (37,4 %), Kvalme

			(34,5 %), Abdominals merter (25,5 %)	(20 %), Abdominals merter (13,3 %)	(28,6 %), Abdominals merter (19,8 %)
	Almindelig	Abdominals merter (9,5 %), Kvalme (4,8 %)			
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjet ALAT (47,6 %), Forhøjet ASAT (42,9 %)	Forhøjet ASAT (29,1 %), Forhøjet ALAT (25,5 %)	Forhøjet ASAT (53,3 %), Forhøjet ALAT (46,7 %)	Forhøjet ASAT (36,3 %), Forhøjet ALAT (34,1 %)
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (38,1 %)	Udslæt (21,8 %)		Udslæt (22 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig		Frakturer (40 %), Artralgi (16,4 %)	Frakturer (20 %) Muskelsvag hed (13,3 %), Myalgi (13,3 %),	Frakturer (29,7 %), Artralgi (11,0 %)
	Almindelig	Frakturer (9,5 %)	Muskelsvag hed (7,3 %), Myalgi (7,3 %)	Artralgi (6,7 %)	Muskelsvag hed (6,6 %), Myalgi (6,6 %)
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Forhøjet blodkreatini n (19 %)	Forhøjet blodkreatini n (34,5 %), Urinretentio n (18,2 %)	Forhøjet blodkreatini n (46,7)	Forhøjet blodkreatini n (33 %), Urinretentio n (14,3 %)
	Almindelig	Urinretentio n (9,5 %)		Urinretentio n (6,7 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi (61,9 %)	Pyreksi (50,9 %), Træthed (40 %), Smerter (30,9 %), Ødem (14,5 %)	Smerter (33,3 %), Pyreksi (33,3 %), Træthed (20 %)	Træthed (28,6 %), Smerter (26,4 %), Pyreksi (50,5 %), Ødem (11 %)
	Almindelig	Smerter (9,5 %), Ødem (9,5 %), Træthed (4,8)			

% henviser til alle grader

¹Spædbørn/småbørn (≥ 28 dage til < 24 måneder): Blandt de indberettede alvorlige bivirkninger (≥ grad 3) var neutropeni, øget vægt, lungeinfektion, anæmi, forhøjet ASAT, abdominalsmerter og urinvejsinfektion.

²Børn (≥ 24 måneder til < 12 år): Blandt de indberettede alvorlige bivirkninger ($\geq$ grad 3) var neutropeni, øget vægt, frakturer, lungeinfektion, anæmi, forhøjet ALAT, synkope, forhøjet ASAT, ataksi, dyspnø, abdominalsmerter, træthed, hovedpine, smerter, pyreksi, urinvejsinfektion, artralgi, nedsat kognitiv funktion, obstipation, hoste, nedsat appetit, dehydrering, hypotension, muskelsvaghed, ødem og opkastning
³Unge (≥ 12 til < 18 år): Grad ≥ 3 reaktioner rapporteret var neutropeni, øget vægt, frakturer, lungeinfektion og hovedpine

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kognitive forstyrrelser

Der er indberettet en række kognitive symptomer på tværs af kliniske forsøg (se pkt. 4.4). Disse omfatter hændelser indberettet som kognitive forstyrrelser (6,4 %), konfus tilstand (6,2 %), svækket hukommelse (4,9 %), opmærksomhedsforstyrrelse (4,1 %), amnesi (2,3 %), ændret mentalstatus (0,9 %), hallucinationer (0,8 %), delirium (0,8 %), desorientering (0,5 %), hjernetåge (0,4 %), ADHD (0,2 %), visuelle hallucinationer (0,2 %), auditive hallucinationer (0,1 %), nedsat mental funktion (0,1 %) og mental forstyrrelse (0,1 %). Der er indberettet grad 3 kognitive forstyrrelser hos 3,6 % af patienterne. Voksne patienter med sygdom i centralnervesystemet (CNS) ved *baseline* havde hyppigere disse bivirkninger (30 %) sammenlignet med patienter uden CNS-sygdomme (22,6 %). Mediantiden til kognitive forstyrrelser opstod, var 0,95 måneder. I den pædiatriske population forekom der opmærksomhedsforstyrrelser af grad 1 hos 2,2 % (2/91) af patienterne og opmærksomhedsforstyrrelser af grad 2 hos 2,2 % (2/91) af patienterne.

Frakturer

Frakturer forekom hos 9,1 % voksne patienter (69/762) og hos 29,7 % (27/91) pædiatriske patienter. Generelt var der utilstrækkelig vurdering af tumorinvolvering i frakturerne; men radiologiske abnormaliteter, som muligvis indikerer tumorinvolvering, blev rapporteret hos nogle voksne patienter. Hos både voksne og pædiatriske patienter var de fleste frakturer hofte- eller andre nedre ekstremitetsfrakturer (f.eks. lårbens- og tibiaskift) og nogle frakturer forekom i forbindelse med et fald eller anden trauma.

Mediantiden til brud var 8,11 måneder (interval: 0,26 måneder til 45,34 måneder) hos voksne. Behandlingen med Rozlytrek blev afbrudt hos 26,1 % af voksne, som oplevede frakturer. Atten voksne patienter fik afbrudt behandling med Rozlytek og hos 2 voksne patienter måtte Rozlytrek seponeres på grund af frakturer. Hos 2 voksne patienter blev dosis af Rozlytrek nedsat på grund af frakturer.

I alt blev 52 hændelser med frakturer rapporteret hos 27 pædiatriske patienter, hvoraf de 14 patienter havde mere end en fraktur. Hos pædiatriske patienter forekom frakturer oftest hos patienter under 12 år. Frakturerne helede hos 85,2 % (23/27) af de pædiatriske patienter. Mediantiden til brud var 4,3 måneder (interval: 2,0 måneder til 28,65 måneder) hos pædiatriske patienter. Tolv patienter oplevede frakturer af grad 2, og 10 patienter oplevede frakturer af grad 3. Syv af frakturerne af grad 3 var alvorlige. Rozlytrek blev afbrudt hos 18,5 % (5/27) af de pædiatriske patienter, som fik frakturer. Hos seks pædiatriske patienter blev Rozlytrek seponeret på grund af frakturer. Hos en pædiatrisk patient blev dosis af Rozlytrek nedsat.

Ataksi

Der er indberettet tilfælde af ataksi (inklusive ataksi, balanceforstyrrelser og gangforstyrrelser) hos 15,1 % af patienterne. Mediantiden indtil indtræden for ataksi var 0,4 måneder (interval: 0,03 til 65,48 måneder) og median varighed var 0,7 måneder (interval: 0,03 til 11,99 måneder). Størstedelen (55,8 %) af patienter kom sig efter ataksi. Ataksi-relaterede bivirkninger blev observeret hyppigere hos ældre patienter (24,2 %) sammenlignet med patienter under 65 år (11,8 %).

Synkope

Der er indberettet synkope hos 5,0 % af patienterne. Hos nogle patienter blev synkope indberettet samtidigt med hypotension, dehydrering eller forlænget QTc-interval, og hos andre patienter uden samtidig relaterede tilstande.

Forlænget af QTc interval

Ud af de i alt 853 patienter, der fik entrectinib på tværs af kliniske forsøg, oplevede 47 (7,2 %) patienter med mindst en EKG-måling efter *baseline* en forlængelse af QTc-intervallet på > 60 ms efter påbegyndt entrectinib-behandling, og 27 (4,1 %) patienter havde et QTc-interval $\geq$ 500 ms (se pkt. 4.4).

Perifer sensorisk neuropati

Perifer sensorisk neuropati blev rapporteret hos 16,2 % af patienter. Mediantiden indtil indtræden var 0,71 måneder (interval: 0,03 måneder til 81,9 måneder), og medianvarigheden var 0,9 måneder (interval: 0,07 måneder til 41 måneder). 48,6 % af patienter kom sig efter den perifere neuropatiske bivirkning.

Øjenlidelser

Øjenlidelser rapporteret i de kliniske forsøg inkluderede sløret syn (9 %), nedsat syn (1,9 %) og diplopi (1,8 %). Mediantiden indtil indtræden for øjenlidelser var 1,9 måneder (interval: 0,03 måneder til 49,61 måneder). Den gennemsnitlige varighed af øjenlidelser var 1,2 måneder (interval: 0,03 måneder til 14,98 måneder). 54 % af patienterne kom sig efter bivirkningerne af øjenlidelserne.

Pædiatrisk population

Den overordnede sikkerhedsprofil af Rozlytrek hos den pædiatriske population er generelt sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne.

Sikkerheden af Rozlytrek hos pædiatriske patienter blev etableret baseret på data fra 91 pædiatriske patienter i 3 forskellige kliniske forsøg (STARTKR-NG, STARTKR-2 og TAPISTRY). Af disse var 21 patienter 28 dage til <2 år, 55 patienter var $\geq$ 2 til <12 år, 15 patienter var $\geq$ 12 til < 18 år.

De bivirkninger og abnorme laboratorieværdier af sværhedsgrad 3 eller 4, som blev indberettet hyppigere (mindst 5 % forøget forekomst) hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne patienter var neutropeni (19,8 % vs. 4,5 %), øget vægt (18,7 % vs. 9,6 %) og knoglefrakturer (11 % vs. 2,5 %), og lungeinfektion (11 % vs. 5,5 %). Der blev ikke observeret bivirkninger af grad 5 hos de 91 patienter i den udvidede pædiatriske sikkerhedspopulation. Bivirkninger af grad 3 til 4, der forekom hos $\geq$ 5 %, var neutropeni (19,8 %), øget vægt (18,7 %), frakturer (11 %), lungeinfektion (11 %) og anæmi (8,8 %).

Sikkerhedsprofilen for alle aldersgrupper (spædbørn, småbørn, børn og unge) svarer til den genrelle sikkerhedsprofil for Rozlytrek hos pædiatriske patienter.

Ældre

Blandt de 853 patienter, der fik entrectinib i de kliniske forsøg, var 227 (26,6 %) patienter 65 år eller ældre og 53 (6,2 %) var 75 år eller ældre. Den samlede sikkerhedsprofil for entrectinib hos ældre patienter svarer til den sikkerhedsprofil, der er observeret hos patienter yngre end 65 år. Bivirkninger der forekom hyppigere (mindst 5 % højere forekomst) hos ældre sammenlignet med patienter under 65 år, var svimmelhed (44,9 % vs 33,4 %), forhøjet blodkreatinin (35,7 % vs 30 %), hypotension (19,8 % vs 14,5 %) og ataksi (24,2 vs 11,8 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V*](#).

4.9 Overdosering

Patienter som oplever overdosering bør omhyggeligt superviseres og understøttende behandling initieres. Der er ingen kendt antidot til entrectinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk middel, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX14.

Virkningsmekanisme

Entrectinib er en hæmmer af tropomyosinreceptortyrosinkinaserne TRKA, TRKB og TRKC (henholdsvis udtrykt ved neurotrofisk tyrosinreceptorkinase [NTRK]-generne NTRK1, NTRK2 og NTRK3), proto-onkogenet tyrosin-proteinkinase ROS (ROS1) samt anaplastisk lymfomkinase (ALK), med IC₅₀-værdier på 0,1 til 2 nM. Entrectinibs primære, aktive metabolit, M5, har vist tilsvarende *in-vitro*-potens og aktivitet imod TRK, ROS1 og ALK.

Fusionsproteiner, der inkluderer TRK-, ROS1- og ALK-kinasedomæner, driver det tumorgene potentiale gennem hyperaktivering af signalvejene og medfører ubegrænset celleproliferation. Entrectinib har vist *in-vitro* og *in-vivo* hæmning af cancercellelinjer fra flere forskellige tumortyper, inklusiv subkutane og intrakranielle tumorer, med NTRK-, ROS1- og ALK-fusionsgener.

Forudgående behandling med andre lægemidler, der hæmmer de samme kinaser, kan føre til resistens over for entrectinib. Resistensmutationer i TRK kinasedomænet identificeret, efter seponering af entrectinib, inkluderer NTRK1 (G595R, G667C) og NTRK3 (G623R, G623E og G623K). Resistensmutationer i ROS1 kinasedomæner identificeret, efter seponering af entrectinib, inkluderer G2032R, F2004C og F2004I.

De molekylære årsager til primær resistens over for entrectinib er ikke kendte. Det vides derfor ikke om tilstedeværelsen af en samtidig onkogen drivermutation udover en NTRK-genfusion påvirker virkningen af TRK-hæmning.

Klinisk virkning og sikkerhed

NTRK-genfusionspositive solide tumorer

Effekt hos voksne patienter

Virkningen af Rozlytrek blev undersøgt i en *pooled* undergruppe af voksne patienter med inoperable eller metastatiske solide tumorer med et NTRK-fusionsgen, som deltog i et af tre enkeltarmede, åbne kliniske studier (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2) eller i det åbne kliniske multicenter-, multikohorteforsøg, TAPISTRY. For at blive inkluderet i den *pooled* undergruppe, skulle patienterne have bekræftet forekomst af NTRK genfusionspositive solide tumorer; målbar sygdom per RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1, mindst 12 måneders opfølgning fra første tumorvurdering efter initiering af behandling og ingen tidligere behandling med en TRK-hæmmer (patienter med samtidige drivermutationer blev udelukket). Patienter med primære CNS-tumorer blev vurderet separat ved hjælp af Response Assessment i Neuro Oncology Criteria (RANO). Patienterne fik Rozlytrek 600 mg oralt én gang dagligt indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression.

De primære effekt-endepunkter var objektiv responsrate og varighed af respons, evalueret af en blindet, uafhængig centalkomité (BICR) i overensstemmelse med RECIST v1.1.

Virksomheden blev undersøgt hos 242 voksne patienter med solide tumorer med NTRK-fusionsgen, som deltog i disse studier. *Baseline*-demografi og sygdoms karakteristika var: 47,5 % mænd, medianalder 58 år (19 år til 92 år), 37,2 % og 9,9 % var henholdsvis 65 år eller ældre og 75 år eller ældre, 49,4 % hvide (kaukasier), 36,5 % asiater, 3,3 % latinamerikanere og 61,9 % havde aldrig røget. ECOG-performancestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) ved *baseline* var 0 (42,1 %), 1 (50 %) eller 2 (7,9 %). De fleste patienter (95,5 %) havde metastatisk sygdom med hyppigste placering i lunger (62,8 %), lymfekirtler (49,2 %), lever (33,1 %), knogler (31 %) og hjerne (16,5 %); 4,5 % af patienterne havde lokalt fremskreden sygdom. 76,9 % og 52,5 % af patienterne havde henholdsvis fået foretaget en operation og modtaget strålebehandling for deres kræft. 71,53 % af patienter havde tidligere modtaget systemisk behandling for deres kræft inklusive kemoterapi (61,6 %), og 37,2 % af patienterne havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for metastatisk sygdom. De hyppigst forekommende kræftformer var lungekræft (24,8 %), sarkom (19 %), spytkirtelkræft (15,7 %), kræft i skjoldbruskkirtlen (13,6 %), colorektal cancer (7 %) og brystkræft (7 %). Den overordnede medianvarighed af opfølgning var 35,1 måneder.

Effektresultater fra patienter med NTRK-genfusionspositive, solide tumorer præsenteres i tabel 6.

Tabel 6: Samlet effekt hos voksne med NTRK genfusions-positive, solide tumorer, vurderet af BICR

Effekt-endepunkt	Rozlytrek n=242
Primære endepunkter (BICR-vurderet; RECIST 1.1)	
Objektiv responsrate	152/242
Antal respons	62,8 % (56,4; 68,9)
Objektiv responsrate % (95 % konfidensinterval*)	
Komplet respons, n (%)	41 (16,9 %)
Partielt respons, n (%)	111 (45,9 %)
Varighed af respons**	
Antal (%) patienter med hændelser	86/152 (56,6 %)
Median, måneder (95 % konfidensinterval)	22 (16,6; 30,4)
Vedholdende respons ved 6 måneder % (95 % konfidensinterval)	85 % (80; 91)
Vedholdende respons ved 9 måneder % (95 % konfidensinterval)	78 % (71; 84)
Vedholdende respons ved 12 måneder % (95 % konfidensinterval)	69 % (62; 77)
BICR = blindet, uafhængig centralkomite; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.	
*Konfidensintervaller er beregnet ved hjælp af Clopper-Pearson-metoden.	
**Median og hændelsesfrie rater baseret på Kaplan-Meier-estimer	

Objektiv responsrate og varighed af respons hos voksne patienter med NTRK-genfusionspositive, solide tumorer præsenteres efter tumortype i tabel 7 nedenfor.

Tabel 7: Effekt hos voksne med NTRK-genfusionspositive, solide tumorer, opgjort efter tumortype

Tumortype	Patienter (n=242)	Objektiv responsrate		Varighed af respons
		n (%)	95% konfidens-interval	Interval (måneder)
Sarkom	46	29 (63)	(47,6; 76,8)	2,8; 68,6*
Ikke-småcellet lungekræft	60	38 (63,3)	(49,9; 75,4)	3,1; 71,6*
Spytktelkræft	38	32 (84,2)	(68,8; 94)	2,8; 73,5*
Brystkræft (sekretorisk)	12	10 (83,3)	(51,6; 97,9)	5,5; 69,9*
Brystkræft (ikke sekretorisk)	2	NE, partielt respons	NA	4,2
Brystkræft (ikke specificeret)	2	NE, NE	NA	NA
Brystkræft (duktalt)	1	Progressiv sygdom	NA	NA

Tumortype	Patienter (n=242)	Objektiv responsrate		Varighed af respons
		n (%)	95% konfidens- interval	Interval (måneder)
Thyroidekræft	33	20 (60,6)	(42,1; 77,1)	5,6; 60,7
Colorektal kræft	17	6 (35,3)	(14,2; 61,7)	5,6*; 24*
Neuroendocrine kræftformer	8	5 (62,5)	(24,5; 91,5)	7,4; 31,1
Hoved og hals	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 56,5*
Pancreaskræft	6	4 (66,7)	(22,3; 95,7)	5,6*; 12,9
Ukendt primær tumor	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Ovariecancer	1	Ingen komplet respons / progressiv sygdom	NA	NA
Endometriekarcinom	1	Partielt respons	NA	38,2
Cholangiocarcinom	1	Partielt respons	NA	9,3
Gastrointestinal kræft (andre)	1	Komplet respons	NA	30,4
Gastrointestinal kræft (ikke-CRC)	1	Progressiv sygdom	NA	NA
Neuroblastom	1	NE	NA	NA
Prostatakræft	1	Progressiv sygdom	NA	NA
Peniskræft	1	Progressiv sygdom	NA	NA
Binyrebarkkræft	1	Progressiv sygdom	NA	NA
*Censureret NA: Ikke anvendelig grundet lavt antal eller manglende respons, CRC: colorektal kræft NE: kan ikke estimeres				

Da NTRK-genfusionspositive kræftformer er sjældne blev patienter undersøgt på tværs af flere tumortyper med et begrænset antal patienter i nogle tumortyper, hvilket forårsagede usikkerhed i det objektive responsrate-estimat pr. tumortype. Den objektive responserate i den samlede population afspejler muligvis ikke det forventede respons i en specifik tumortype.

Den objektive responsrate hos 122 patienter, der havde bred molekyllær karakterisering før Rozlytrek-behandling, var 59,8 % (95 % konfidensinterval: 50,6; 68,6); af disse havde 97 patienter, med andre genomiske ændringer udover NTRK-genfusion, en objektive responsrate på 55,7 % (95 % konfidensinterval: 45,2; 65,8), og den objektive responsrate i 25 patienter uden andre genomiske ændringer var 76 % (95 % konfidensinterval: 54,9; 90,6).

Intrakranielt respons

En BICR-vurdering resulterede i en subgruppe på 36 voksne patienter med CNS-metastaser ved *baseline* inklusive 20 patienter med målbare CNS-læsioner. Intrakranielt respons vurderet af BICR i overensstemmelse med RECIST v1.1 blev rapporteret hos 14 ud af disse 20 patienter (7 komplet respons og 7 partielle respons, med en objektiv responsrate på 70 % (95 % konfidensinterval: 45,7; 88,1) og median responsvarighed på 19,7 måneder (95 % konfidensinterval: 7,4; 26,6 måneder). Fem af disse 20 patienter havde modtaget intrakranielt strålebehandling i hjernen indenfor 2 måneder af påbegyndelse af behandling med Rozlytrek.

Primær CNS-tumor

På tværs af 3 kliniske forsøg blev 16 voksne patienter med primære CNS-tumorer behandlet med Rozlytrek med mindst 12 måneders opfølgning. To ud af 16 voksne patienter havde et objektivt respons vurderet af BICR i overensstemmelse med RANO.

Effekt hos pædiatriske patienter

Effekten af Rozlytrek blev vurderet hos 44 pædiatriske patienter med solide tumorer med et NTRK-fusionsgen, som deltog i STARTKR-NG eller TAPISTRY.

For at kunne blive inkluderet i analysen skulle patienterne have bekræftet forekomst af NTRK-genfusionspositive solide tumorer; mindst 6 måneders opfølgning, ingen tidligere behandling med en TRK-hæmmer, fået mindst en dosis entrectinib og med målbar eller evaluerbar sygdom ved baseline. Patienterne fik Rozlytrek i en dosis fra 20 mg til 600 mg én gang dagligt. Det primære effekt-endepunkt var en bekræftet objektiv responsrate eller som vurderet af BICR i overensstemmelse med RECIST v1.1 for ekstrakranielle tumorer og i overensstemmelse med RANO for primære CNS-tumorer. Det sekundære effekt-endemål var en varighed af bekræftet respons som vurderet af BICR og tid til første bekræftede objektive respons (komplet respons eller partielt respons).

Baseline-demografi og sygdomskaraktistika var: 45,5 % patienter af hankøn, medianalder 4 år (2 måneder til 15 år), 52,3 % hvide (kauasiere), 34,1 % asiater, 9,1 % latinamerikanere, med et gennemsnitligt kropsoverfladeareal på 0,73 m² (0,2 – 1,9 m²). Ved baseline havde 23,8 % af patienterne metastatisk sygdom, 76,2 % af patienterne havde lokalt fremskreden sygdom og 43,2 % af patienterne havde ikke tidligere været i systemisk behandling for deres kræftsygdom. Størstedelen af patienterne havde fået behandling for deres kræftsygdom, herunder operation (n=24), strålebehandling (n=8) og/eller systemisk behandling (n=25). Placeringen af patienternes metastatiske sygdom var andre øvrige (4 patienter), hjerne (3 patienter) og lunge (3 patienter). 45,5 % af patienterne havde primære CNS-tumorer. Den overordnede medianvarighed af opfølgning var 24,2 måneder.

Effektresultaterne fra patienter med NTRK-positive solide tumorer fremgår af tabel 8.

Tabel 8: Overordnet effekt hos pædiatriske patienter med NTRK-genfusionspositive solide tumorer, vurderet af BICR

Effekt-endepunkt	Rozlytrek n=44
Primære endepunkter**	
Objektiv responsrate Antal respons Objektiv responsrate % (95 % konfidensinterval***)	32/44 72,7 % (57,21; 85,04)
Komplet respons, n (%)	20 (45,5 %)
Partielt respons, n (%)	12 (27,3 %)
Sekundære endepunkter**	
Varighed af respons*	
Antal (%) patienter med hændelser	6/32 (18,8 %)
Median, måneder (95 % konfidensinterval)	NE (25,4, NE)
Vedholdende respons ved 6 måneder % (95 % konfidensinterval)	97 % (90, 100)
Vedholdende respons ved 9 måneder % (95 % konfidensinterval)	97 % (90, 100)
Vedholdende respons ved 12 måneder % (95 % konfidensinterval)	84 % (70, 99)
NE = kan ikke estimeres. *Median og hændelsesfrie rater er baseret på Kaplan-Meier-estimer **Omfatter patienter med målbar eller evaluerbar sygdom. BICR-analyse i overensstemmelse med RECIST v1.1 for solide tumorer (24 patienter) og i overensstemmelse med RANO-kriterier for primære CNS-tumorer (20 patienter) ***Konfidensintervaller er beregnet ved hjælp af Clopper-Pearson-metoden.	

Objektiv responsrate og varighed af respons pr. tumortype hos pædiatriske patienter med NTRK-genfusionspositive solide tumorer fremgår af tabel 9.

Tabel 9: Effekt pr. tumortype hos pædiatriske patienter med NTRK-genfusionspositive solide tumorer

Tumortype	Patienter (n=44)	Objektiv responsrate	Varighed af respons	
		n (%)	95 % konfidensinterval	Interval (måneder)
Primær CNS**	20	10 (50)	(27,2; 72,8)	5,5; 42,3*
Infantilt fibrosarkom	11	10 (90,9)	(58,2; 99,8)	5,7*; 24*

Tumortype	Patienter (n=44)	Objektiv responsrate	Varighed af respons	
		n (%)	95 % konfidensinterval	Interval (måneder)
Tencellesarkom	8	8 (100,0)	(63,1; 100)	5,4*; 23*
Sarkom (øvrige)	2	Partielt respons; Ingen komplet respons/Ingen progressiv sygdom	NA	3,7*
Melanom	1	Komplet respons	NA	42,4*
Nyrecancer	1	Partielt respons	NA	9,2*
Kræft i skjoldbruskkirtlen	1	Komplet respons	NA	11,1*
* Censureret NA: Ikke anvendelig grundet lavt antal eller manglende respons				

Idet NTRK-genfusionspositiv kræft forekommer sjældent, blev patienter undersøgt på tværs af flere tumortyper, hvor der ved nogle tumortyper kun var et begrænset antal patienter. Dette fører til usikkerhed i den objektive responsrate for de enkelte tumortyper. Den objektive responsrate i den samlede population afspejler således ikke nødvendigvis det forventede respons ved en specifik tumortype.

ROS1-positiv NSCLC

Effekten af Rozlytrek er evalueret ud fra en *pooled* undergruppe af patienter med ROS1-positive metastatisk NSCLC, som fik Rozlytrek 600 mg oralt én gang dagligt og som deltog i et af tre multicenter, enkeltarmede, åbne kliniske forsøg (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2). For at blive inkluderet i den *pooled* undergruppe, skulle patienterne have histologisk bekræftet forekomst af gentagen eller metastatisk ROS-1-positiv NSCLC, ECOG-performancestatus ≤ 2 , målbar sygdom i overensstemmelse med RECIST v1.1, ≥ 6 måneders opfølgning, og ingen tidligere behandling med en ROS1-hæmmer. Alle patienterne blev undersøgt for CNS-læsioner ved *baseline*.

De primære effekt-endepunkter var objektiv responsrate og varighed af respons, evalueret af BICR i overensstemmelse med RECIST v1.1. Sekundære effekt-endepunkter inkluderede progressionsfri overlevelse, overordnet overlevelse og - hos patienter med CNS-metastaser ved *baseline* - Intrakranielt objektiv responsrate og intrakranielt varighed af respons (også evalueret af BICR ved hjælp af RECIST v1.1).

Effekten blev undersøgt hos 161 patienter med ROS1-positiv NSCLC. *Baseline*-demografi og sygdoms karakteristika var: 35,4 % mænd, medianalder 54 år (20 år til 86 år), 24,2 % og 4,3 % var ældre end henholdsvis 65 år og 75 år, 44,1 % hvide (kaukasiere), 45,3 % asiater, 4,3 % sorte, 2,6 % latinamerikanere og 62,7 % havde aldrig røget. ECOG-performancestatus ved *baseline* var 0 (41 %), 1 (49,1 %) eller 2 (9,9 %). De fleste patienter (98,1 %) havde metastatisk sygdom [mest almindelige steder var lymfekirtler (69,6 %), lunger (50,3 %) og hjernen (32,9 %)]. 1,9 % havde lokalt fremskreden sygdom, og 37,3 % havde ikke tidligere været i systemisk behandling mod metastatisk sygdom. ROS1-positivitet blev bestemt ved hjælp af NGS hos 83 % af patienterne, ved hjælp af FISH hos 9 % af patienterne og ved hjælp af RT-PCR i 8 % af patienterne. Den overordnede medianvarighed af opfølgning fra den første dosis var 15,8 måneder.

Effektresultaterne fra patienter med ROS1-positiv NSCLC præsenteres i tabel 11.

Tabel 10: Overordnet effekt hos patienter med ROS1-positiv NSCLC, vurderet af BICR

Effekt-endepunkt	Rozlytrek n=161
Primære endepunkter (BICR-vurderet, RECIST 1.1)	
Objektiv responsrate	

Effekt-endepunkt	Rozlytrek n=161
Antal respons	108/161
Objektiv responsrate % (95 % konfidensinterval***)	67,1 % (59,25; 74,27)
Komplet respons, n (%)	14 (8,7 %)
Partielt respons, n (%)	94 (58,4 %)
Varighed af respons*	
Antal (%) patienter med hændelser	48/108 (44,4 %)
Interval (måneder)	1,8**; 42,3**
Vedholdende respons ved 6 måneder % (95 % konfidensinterval)	83 % (76; 90)
Vedholdende respons ved 9 måneder % (95 % konfidensinterval)	75 % (67; 84)
Vedholdende respons ved 12 måneder % (95 % konfidensinterval)	63 % (53; 73)
Sekundære endepunkter (BICR-vurderet, RECIST 1.1)	
Progressionsfri overlevelse*	
Antal (%) patienter med hændelser	82/161 (50,9 %)
Progressionsfri overlevelse ved 6 måneder % (95 % konfidensinterval)	77 % (70, 84)
Progressionsfri overlevelse ved 9 måneder % (95 % konfidensinterval)	66 % (58, 74)
Progressionsfri overlevelse ved 12 måneder % (95 % konfidensinterval)	55 % (47, 64)
Overordnet overlevelse	
Antal (%) patienter med hændelser	38/161 (23,6 %)
Overordnet overlevelse ved 6 måneder % (95% konfidensinterval)	91 % (87, 96)
Overordnet overlevelse ved 9 måneder % (95% konfidensinterval)	86 % (81, 92)
Overordnet overlevelse ved 12 måneder % (95 % konfidensinterval)	81 % (74, 87)
NE=kan ikke evalueres; BICR = blindet, uafhængig centralkomite; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1. *Hændelsesfrie rater er baseret på Kaplan-Meier-estimer. ** Censureret ***Konfidensintervaller er beregnet ved hjælp af Clopper-Pearson-metoden.	

Ved de ROS1-positive ikke-småcellede lungekræft effekt-evaluerbare patienter med ≥ 12 måneders opfølgning (n=94) var den objektive responsrate 73,4 % (95 % konfidensinterval: 63,3; 82), medianvarigheden af respons var 16,5 måneder (95 % konfidensinterval: 14,6; 28,6) og median progressionsfri overlevelse var 16,8 måneder (95 % konfidensinterval: 12; 21,4).

Intrakranielt respons

En BICR-vurdering resulterede i en undergruppe på 46 ROS1-positive NSCLC-patienter med CNS-metastaser ved *baseline* inklusive 24 patienter med målbare CNS-læsioner. Intrakranielt effekt vurderet af BICR i overensstemmelse med RECIST v1.1 var rapporteret i 19 af 24 patienter (3 komplette respons og 16 partielle respons) for objektiv responsrate på 79,2 % (95 % konfidensinterval: 57,8; 92,9). Den procentvise fordeling (95 % konfidensinterval) af patienters varighed af respons ≥ 6 måneder, ≥ 9 måneder og ≥ 12 måneder var henholdsvis 76 % (56;97), 62 % (38;86) og 55 % (29;80) (Kaplan-Meier estimer). Ni af de 24 patienter havde modtaget intrakranielt strålebehandling i hjernen indenfor 2 måneder før påbegyndelse af behandling med Rozlytrek.

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske parametre for entrectinib og dets primære aktive metabolit (M5) er karakteriseret hos patienter med NRTK-genfusionspositive, solide tumorer, ROS1-positiv NSCLC samt raske frivillige. Entrectinibs og M5's farmakokinetik er lineær og ikke dosisafhængig eller tidsafhængig. *Steady-state* opnås inden for en uge for entrectinib og inden for to uger for M5 ved daglig administration af Rozlytrek.

Entrectinib er et svagt substrat for P-gp baseret på *in-vitro*-data. Det eksakte *in-vivo*-bidrag af P-gp er ukendt. M5 er et substrat for P-gp. Entrectinib er ikke et substrat for BCRP, men M5 er et substrat for BCRP. Entrectinib og M5 er ikke substrater for OATP1B1 eller OATP1B3.

Absorption

Efter administration af oral enkeltdosis Rozlytrek, 600 mg, til patienter med NTRK-genfusionspositiv og ROS1-positiv NSCLC i forbindelse med et måltid, blev entrectinib hurtigt absorberet med en tid-til-maksimal-plasmakonzentration (T_{max}) på ca. 4 til 6 timer. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse, blev *steady-state* nået inden for 5 dage ved administration af entrectinib 600 mg, én gang dagligt.

Måltider er ikke observeret at påvirke biotilgængeligheden af entrectinib i klinisk signifikant grad.

Hos raske voksne frivillige var Rozlytreks AUC og C_{max} i det filmovertrukne granulat det samme som med kapslerne. Rozlytrek kapsler administreres som suspension med vand eller mælk, som gives oralt eller via en gastisk eller nasogastrisk sonde, har samme AUC og C_{max} som kapsler, der synkes hele.

Fordeling

Entrectinib og dets primære aktive metabolit, M5, bindes i høj grad til humane plasmaproteiner uafhængigt af lægemiddelkoncentrationen. I humant plasma havde entrectinib og M5 samme proteinbinding, idet > 99 % var bundet ved en klinisk relevant koncentration.

Efter oral enkeltdosis af entrectinib var det geometriske middelfordelingsvolumen (V_z/F) 600 l, hvilket tyder på ekstensiv fordeling af lægemidlet. Der sås *steady-state* hjerne-til-plasmakonzentrationsratioer på 0,4 til 2,2 for entrectinib i forskellige dyrearter (mus, rotter og hunde) og ved klinisk relevant systemisk optagelse.

Biotransformation

Entrectinib metaboliseres primært via CYP3A4 (~76 %). Mindre bidrag fra flere andre CYP'er og UGT1A4 er estimeret at være < 25 % i alt. Den aktive metabolit, M5, (dannet ved hjælp af CYP3A4) og det direkte N-glucuronidkonjugat, M11, (dannet ved hjælp af UGT1A4) er identificeret som de 2 primære cirkulerende metabolitter.

Elimination

I den farmakokinetiske populationsmodel var den estimerede middelakkumulering ved *steady-state* efter administration af entrectinib 600 mg, én gang dagligt, 1,89 ($\pm 0,381$) og 2,01 ($\pm 0,437$) for M5. Efter administration af oral enkeltdosis af [^{14}C]-mærket entrectinib udskiltes 83 % af radioaktiviteten i fæces (36 % af dosis som uændret entrectinib og 22 % som M5) med minimal udskillelse i urinen (3 %).

Entrectinib og M5 udgør ca. 73 % af radioaktiviteten i det systemiske kredsløb ved C_{max} og ca. halvdelen af radioaktiviteten ved AUC_{inf} .

I den farmakokinetiske populationsanalyse var den estimerede tilsyneladende clearance (CL/F) på henholdsvis 19,6 l/t og 52,4 l/t for entrectinib og M5. Halveringstiden for entrectinib og M5 blev estimeret til henholdsvis 20 timer og 40 timer.

Linearitet/non-linearitet

Entrectinibs farmakokinetik er lineær inden for dosisspændet 100 mg til 600 mg.

Farmakokinetik i særlige populationer

Pædiatrisk population

Entrectinibs farmakokinetik er blevet evalueret hos 78 pædiatriske patienter over 1 måned. Hos patienter fra >1 måned til ≤6 måneder var den administrerede dosis 250 mg/m²; hos patienter >6 måneder var den administrerede dosis 300 mg/m² baseret på fem kropsoverfladeareal kategorier, med en maks dosis på 600 mg for børn med ≥1,51 m² kropsoverfladeareal.

Data fra farmakokinetiske populationsanalyser viser, at hos pædiatriske patienter 6 år og ældre, så giver en dosis på 300 mg Rozlytrek én gang daglig til et kropsoverfladeareal mellem 0,81 m² til 1,10 m², en dosis på 400 mg Rozlytrek én gang dagligt til et kropsoverfladeareal 1,10 m² ≤ 1,50 m², og 600 mg Rozlytrek én gang dagligt til et kropsoverfladeareal ≥1,51 m², en systematisk optagelse svarende til den voksne behandlet med 600 mg Rozlytrek én gang dagligt.

Data fra non-kompartmental analyse hos patienter fra 1 måned til <6 år og ældre viste, at den systemiske optagelse af den samlede mængde entrectinib og M5 hos pædiatriske patienter, der fik en dosis Rozlytrek på 250 mg/m² eller 300 mg/m² én gang dagligt, generelt var lavere end den gennemsnitlige systemiske optagelse hos voksne patienter, der blev behandlet med 600 mg Rozlytrek én gang dagligt. Den anbefalede dose i denne alder er baseret på tilgængelige effekt- og sikkerhedsdata.

Ældre

Der er i de farmakokinetiske analyser ikke set forskel i optagelsen af entrectinib hos patienter i aldersgruppen over 65 år og yngre voksne.

Nyreinsufficiens

Ubetydelige mængder af entrectinib og den aktive metabolit M5 udskilles uændret i urinen (~3 % af dosis), hvilket tyder på, at nyreclearance spiller en lille rolle i eliminationen af entrectinib. Baseret på de farmakokinetiske populationsanalyser ser det ud til, at entrectinibs farmakokinetik ikke bliver signifikant påvirket ved nyreinsufficiens. Påvirkningen af entrectinibs farmakokinetik ved svær nyreinsufficiens er ukendt.

Leverinsufficiens

Farmakokinetikken af entrectinib blev undersøgt hos patienter, der på grund af cirrose, har let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) leverinsufficiens relativt til patienter med normal leverfunktion. Efter administration med 100 mg oral enkeltdosis entrectinib, viste den kombinerede AUC_{last} af entrectinib og M5 ingen ændring i gruppen for leverinsufficiens, sammenlignet med gruppen for normal leverfunktion. Hos gruppen for let, moderat og alvorlig leverinsufficiens var det geometriske gennemsnitsratio AUC_{last} (90 % KI) hhv. 1,30 (0,889; 1,89), 1,24 (0,886; 1,73) og 1,39 (0,988; 1,95), sammenlignet med gruppen for normal leverfunktion. For det ubundne entrectinib og M5, var det geometriske gennemsnitsratio AUC_{inf} (90 % KI) af entrectinib i gruppen for let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) leverinsufficiens hhv. 1,91 (1,21; 3,02), 1,57 (1,06; 2,31) og 2,34 (1,57; 3,48), sammenlignet med gruppen for normal leverfunktion. Selvom effekten på leverinsufficiens med ubundne PK-parameter generelt fulgte samme

retning som de totale PK-parameter, bør disse resultater analyseres med forsigtighed, da der findes en høj uspecifik binding i bufferen og en høj variabilitet.

Yderligere blev det også observeret, at variationen i den systemiske eksponering var høj og den observerede eksponering overlappede gennem alle studiegrupper (se pkt. 4.2).

Virkning af vægt, race og køn

Der er ikke set klinisk signifikante forskelle i entrectinibs farmakokinetik ved forskelle i køn, race (asiater, sorte og hvide) eller vægt (4 kg til 130 kg).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Carcinogenicitet

Der er ikke gennemført carcinogenicitetsstudier med henblik på etablering af entrectinibs carcinogene potentiale.

Genotoksicitet

Entrectinib var ikke mutagent *in-vitro* i den bakterielle reverse-mutationsassay (Ames), men der sås et potentiale for abnorm kromosomsegregering (aneugenicitet) i dyrkede humane perifere blod-lymfocytter. Entrectinib var ikke clastogent eller aneugent i *in-vivo*-mikronukleus-assay med rotter og inducerede ikke DNA-skader i et comet-assay hos rotter

Påvirkning af fertilitet

Der er ikke gennemført dedikerede fertilitetsstudier med dyr med henblik på at evaluere entrectinibs effekt. Entrectinib er ikke set at påvirke de mandlige eller kvindelige reproduktionsorganer i toksikologiske studier med gentagne doser til rotter og hunde, hvor optagelsen var henholdsvis ca. 2,4 og 0,6 gange højere end den humane optagelse ved AUC i den anbefalede humane dosis.

Reproduktionstoksicitet

I et embryo-føtal udviklingsstudie i rotter sås maternal toksicitet (reduceret øgning af kropsvægt og fødeindtag) og føtale misdannelser (inklusive manglende lukning af kropskaviteter og misdannelser af vertebrae og ribben) ved entrectinib 200 mg/kg/dag, hvilket er ca. 2 gange den humane optagelse ved AUC ved anbefalet dosis. Der er observeret dosis-respons afhængig reduceret føtalvægt (lav, middel og høj dosis) og reduceret skeletal ossifikation ved optagelse svarende til < 2 gange den humane optagelse ved AUC ved anbefalet dosis.

Toksicitetstudier med gentagne doser

I studier med gentagen dosering hos voksne rotter og hunde samt unge rotter blev der observeret entrectinib-relateret toksicitet i centralnervesystemet (kramper, gangforstyrrelser, rysten) ved $\geq 0,2$ gange den humane optagelse ved C_{max} ved den anbefalede dosis, toksicitet i huden (skorper/sår) og nedsatte røde blodlegemer ved $\geq 0,1$ gange den humane optagelse ved AUC ved den anbefalede dosis. Hos voksne rotter og hunde blev der observeret påvirkning af leveren (øget ALAT og hepatocellular nekrose) ved $\geq 0,6$ gange den humane optagelse ved AUC ved den anbefalede dosis. Hos hunde blev der også observeret diarré og forlænget QT/QTc-interval ved $\geq 0,1$ gange den humane optagelse ved henholdsvis AUC og C_{max} ved den anbefalede dosis.

Toksikologisk studie med unge rotter

I et 13-ugers toksikologisk studie med unge rotter blev dyrene doseret dagligt fra dag 7 efter fødslen til dag 97 efter fødslen (ca. svarende til nyfødt til voksenalderen hos mennesker). Udover CNS effekt, ptose og hudpåvirkning samt nedsatte RBC-parametre sås der påvirkning af vækst og udvikling i

doserings- og recovery-faserne samt nedsat øgning i kropsvægt og forsinket kønsmodning (ved ≥ 4 mg/kg/dag, ca. 0,1 gang den humane optagelse ved AUC ved anbefalet dosis), dårlige neuroadfærdsvurderinger, herunder *functional observational battery* test (nedsat spredning af kløerne ved landing samt nedsat for- og bagbens grebsstyrke, som kom til udtryk senere i livet) og indlæringsvanskeligheder og hukommelsestab (ved ≥ 8 mg/kg/dag, ca. 0,2 gange den humane optagelse ved AUC ved anbefalet dosis) og nedsat femur-længde (ved ≥ 16 mg/kg/dag, ca. 0,3 gange den humane optagelse ved AUC ved anbefalet dosis) blev observeret.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Granulatkerne

Mikrokrystalinsk cellulose (E460)
Vinsyre (E334)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Natriumcroscarmellose (E468)
Natriumstearylfulmarat
Mannitol (E421)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Titandioxid (E171)
Talkum
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)
Polyethylenglycol 3350
Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må højst opbevares ved 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Rozlytrek filmovertrukket granulat er pakket i breve af PET/Alu/PE-lamineret folie. Hver pakning indeholder 42 breve.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1460/003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. juli 2020
Dato for seneste fornyelse: 16. maj 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): For yderligere at karakterisere effekten af entrectinib hos patienter med CNS-sygdom ved <i>baseline</i> , så skal indehaver af markedsføringstilladelsen udføre og forelægge resultaterne af et kontrolleret, randomiseret studie versus crizotinib hos behandlingsnaive ROS1 ikke-småcellet lungekræftpacienter. Det primære endepunkt vil være	31 december 2027

progressionsfri overlevelse i subgruppen af patienter med CNS-metastaser ved baseline. Den kliniske studierapport skal fremsendes inden:	
--	--

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14, stk. 7, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at bekræfte histologi-uafhængig effekt af entrectinib hos voksne og pædiatriske patienter, skal indehaver af markedsføringstilladelsen indsende en <i>pooled</i> analyse af en øget population af NTRK-fusionspositive patienter fra igangværende studier STARTRK-2, STARTRK-NG og yderligere kliniske studier udført i henhold til en aftalt protokol. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende resultater fra en sikkerheds- og effekt-interimanalyse af de NTRK-effekt-evaluerbare voksne og pædiatriske patienter, inklusive unge, som er tilgængelige i henhold til den integrerede statistiske analyseplan.	31 marts 2027
For yderligere at undersøge tilstedeværelsen/fraværet af andre molekyler forandring på effekten af entrectinib, så skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultater fra tumor genprofiler, fra plasma og/eller væv, når tilgængeligt ved <i>baseline</i> og progression, sammen med kliniske resultater associeret pr. tumor histologi for patienterne fra den opdaterede <i>pooled</i> analyse.	31 marts 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rozlytrek 100 mg hårde kapsler
entrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 100 mg entrectinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning og hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1460/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rozlytrek 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDERETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rozlytrek 100 mg hårde kapsler
entrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 100 mg entrectinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

30 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning og hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rozlytrek 200 mg hårde kapsler
entrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 200 mg entrectinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og azo-farvestoffet sunset yellow FCF (E110). Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning og hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1460/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

rozlytrek 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDERETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rozlytrek 200 mg hårde kapsler
entrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 200 mg entrectinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og azo-farvestof sunset yellow FCF (E110). Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

90 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning og hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rozlytrek 50 mg filmovertrukket granulat i brev
entrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev med filmovertrukket granulat indeholder 50 mg entrectinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket granulat i brev

42 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må højst opbevares ved 30 °C
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1460/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rozlytrek 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Rozlytrek 50 mg filmovertrukket granulat i brev
entrectinib
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

Roche

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Rozlytrek 100 mg hårde kapsler

Rozlytrek 200 mg hårde kapsler

entrectinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.
- Denne indlægsseddel er skrevet som om, at den person, der tager dette lægemiddel, er den samme som læser indlægssedlen. Hvis du giver dette lægemiddel til dit barn, skal du udskifte "du/din/dig" med "dit barn" i hele dokumentet.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rozlytrek
3. Sådan skal du tage Rozlytrek
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Rozlytrek?

Rozlytrek er et lægemiddel mod kræft og indeholder det aktive stof entrectinib.

Rozlytrek bruges til at behandle

- voksne, unge og børn over 1 måned med solide tumorer (kræft), der kan forekomme forskellige steder i kroppen, som er forårsaget af en ændring i et gen, der kaldes neurotrofisk tyrosinreceptorkinase (NTRK), eller
- voksne med en form for lungekræft, der kaldes ikke-småcellet lungekræft, som er forårsaget af en ændring i et gen, der kaldes ROS1.

Rozlytrek bruges mod solide kræfttumorer, når:

- en test har vist, at dine kræftceller har en ændring i det gen, der kaldes NTRK (se "Sådan virker Rozlytrek" nedenfor), og at kræften har spredt sig i det ramte organ eller til andre organer i din krop eller hvis operation af kræften sandsynligvis vil medføre alvorlige komplikationer, og
- du ikke tidligere har fået lægemidler der kaldes NTRK-hæmmere
- andre behandlinger ikke har virket eller ikke er egnede.

Rozlytrek bruges, når lungekræften (NSCLC):

- er ROS1-positiv. Det betyder, at kræftcellerne har en ændring i det gen, der kaldes ROS1 (Se "Sådan virker Rozlytrek" nedenfor), og
- er fremskreden – for eksempel har spredt sig til andre dele af kroppen (metastaser), og
- du ikke tidligere har fået lægemidler der kaldes ROS1-hæmmere.

Sådan virker Rozlytrek

Rozlytrek virker ved at blokere virkningen af defekte enzymer. Disse defekte enzymer er forårsaget af en ændring i NTRK- eller ROS1-genet, som laver dem. De defekte enzymer får kræftcellerne til at vokse.

Rozlytrek kan forsinke eller stoppe væksten. Det kan måske også få tumoren til at blive mindre.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rozlytrek

Tag ikke Rozlytrek:

- hvis du er allergisk over for entrectinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i afsnit 6).

Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken inden du tager Rozlytrek.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Rozlytrek, hvis

- du har for nyligt haft hukommelsestab, forvirring, hallucinationer eller ændring af mental tilstand
- du har haft knoglebrud, eller tilstande der kan øge din risiko for brækkede knogler, der kaldes 'osteoporose' eller 'osteopeni'
- du tager medicin for at sænke mængden af urinsyre i dit blod
- du lider af hjertesvigt (når det er svært for dit hjerte at pumpe blod rundt til at forsyne kroppen med ilt) – tegn inkluderer hoste, åndenød, og hævede ben eller arme
- du har eller på et tidspunkt har haft en hjerteproblemer eller en hjerteredningsforstyrrelse, der kaldes forlænget QTc-interval, hvilket kan ses på et elektrokardiogram (EKG), eller ved lave nivåer af elektrolytter i dit blod.
- du lider af én af følgende arvelige tilstande: galactose-intolerans, medfødt lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption

Hvis et eller flere af ovenstående punkter gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du kontakte lægen, apoteket eller sygeplejersken, inden du tager Rozlytrek.

Brug af andre lægemidler sammen med Rozlytrek

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det er vigtigt, fordi Rozlytrek kan påvirke effekten af andre lægemidler, og nogle andre lægemidler kan påvirke effekten af Rozlytrek.

Det er særligt vigtigt, at du kontakter lægen eller apoteket, hvis du tager ét eller flere af følgende lægemidler for:

- svampeinfektioner (antimykotika), fx ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol
- AIDS / (HIV) – f.eks. ritonavir eller saquinavir
- depression – f.eks. paroxetine, fluvoxamine eller et naturlægemiddel mod depression - perikon
- at stoppe kramper eller anfald, fx phenytoin, carbamazepin og phenobarbital
- tuberkulose, f.eks. rifampicin eller rifabutin.

- solide kræftknuder og blodkræft – toposotecan, lapatinib, mixantron, apalutamid eller methotrexat
- betændte led eller autoimmun ledsygdom (leddegigt) – methotrexat
- migræne – ergotamin
- stærke smerter – fentanyl
- psykisk sygdom (psykoser) eller Tourette syndrom – pimozide
- uregelmæssig hjerterytme – quidine
- forebyggelse af blodpropper – warfarin eller dabigatranetexilat
- sure opstød (halsbrand) – cisaprid eller omeprazol
- sænkning af kolesterol – atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin
- hæmning af immunsystemet, til at forhindre kroppen i at afstøde transplanterede organer – sirolimus, tacrolimus eller ciclosporin
- reducere af blodsukkeret – repaglinid eller tolbutamid
- forhøjet blodtryk – bosentan, felodipin, nifedipin eller verapamil
- betændelse eller kvalme – dexamethason

Hvis én eller flere af ovenstående punkter gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet inden du tager Rozlytrek.

Brug af Rozlytrek sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugt-juice eller spise grapefrugt eller pomeranser mens du er i behandling med denne medicin. Det kan øge mængden af lægemidlet i kroppen til et skadeligt niveau.

Kvinder og prævention

Du skal undgå at blive gravid, mens du tager denne medicin, da det kan skade fostret. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du er i behandling og i mindst 5 uger efter behandlingen er afsluttet.

Det vides ikke, om Rozlytrek kan nedsætte effekten af prævention (p-piller eller spiraler). Du skal bruge en anden sikker præventionsmetode (f.eks kondom).

Snak med lægen om hvilken prævention, der passer bedst til dig og din partner.

Mænd og prævention

Det er vigtigt, at din kvindelige partner ikke bliver gravid, mens du tager denne medicin, da det kan skade fostret. Hvis din kvindelige partner kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention:

- mens du er i behandling og
- i mindst 3 måneder efter behandlingen er afsluttet.

Snak med lægen om hvilken prævention, der passer bedst til dig og din partner.

Graviditet

- Tag ikke Rozlytrek, hvis du er gravid. Det kan skade fostret.
- Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Rozlytrek eller inden for 5 uger efter du har fået den sidste dosis, skal du straks kontakte lægen.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager denne medicin. Det er vigtigt, fordi det ikke vides, om Rozlytrek udskilles i brystmælken og skader barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Rozlytrek kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj, køre på cykel og betjene maskiner. I behandling med Rozlytrek, kan du opleve:

- sløret syn
- træthed, svimmelhed eller besvimelse

- psykiske ændringer, forvirring og synsbedrag (hallucinationer).

Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj, køre på cykel eller betjene tunge maskiner, før du har det bedre. Snak med lægen eller apoteket om det er forsvarligt, at du fører motorkøretøj, kører på cykel eller betjener maskiner.

Rozlytrek indeholder:

- **lactose** – et sukkerstof. Hvis lægen har fortalt dig, at du er intolerant for visse former for sukker, skal du kontakte lægen, inden du tager denne medicin.
- **sunset yellow FCF (E110) i 200 mg hårde kapsler.** Dette er et farvestof sunset yellow FCF (E110), som kan give allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Rozlytrek

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis

Voksne:

- Den anbefalede dosis er 3 kapsler á 200 mg, 1 gang dagligt (i alt 600 mg).
- Hvis du er utilpas, kan lægen vælge at sætte dosis ned, stoppe behandlingen midlertidigt eller stoppe behandlingen helt.

Unge og børn over 1 måned:

- Dit barns læge vil beregne den korrekte dosis afhængig af barnets højde og vægt.
- Barnets læge vil kontrollere dosis og ændre den efter behov.

Rozlytrek fås også som filmovertrukket granulat i brev til patienter, som ikke kan synke kapslerne, men som kan synke blød mad.

Sådan tages Rozlytrek

Rozlytrek kan tages med eller uden mad.

Der er to måder, lægen kan bede dig om at tage Rozlytrek-kapslerne på:

- Synk kapslerne hele. Kapslerne må ikke knuses eller tygges.
- Tag Rozlytrek som en oral suspension gennem munden (brug en sprøjte) eller om nødvendigt gennem en sonde.

Læs brugsanvisningen til sidst i denne indlægsseddel

Læs og følg nøje brugsanvisningen om, hvordan du tager eller giver Rozlytrek, til sidst i denne indlægsseddel. Den viser nærmere, hvordan Rozlytrek klargøres, måles af og tages eller gives som oral suspension

- gennem munden eller
- gennem en sonde (f.eks. en gastrisk eller nasogastrisk sonde)

Hvis du kaster op efter du har taget Rozlytrek

For hele kapsler

Hvis du kaster op lige efter du har taget en dosis Rozlytrek, skal du tage en ny dosis.

For kapsler administreret som en oral suspension

Hvis der sker hel eller delvis opkastning umiddelbart efter, at patienten har fået en dosis, skal patientens læge kontaktes, så det kan aftales, hvad der skal ske.

Hvis du har taget for meget Rozlytrek

Hvis du kommer til at tage mere Rozlytrek end du skulle, skal du straks kontakte lægen eller tage på hospitalet. Tag pakken med medicin og denne indlægsseddel med.

Hvis du har glemt at tage Rozlytrek

- Hvis din næste dosis er mere end 12 timer senere, skal du tage den glemte dosis med det samme.
- Hvis der er mindre end 12 timer til næste dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Tag næste dosis til planlagt tid.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Rozlytrek

Hold ikke op med at tage medicinen, før du har talt med lægen. Det er vigtigt, at du tager medicinen hver dag, så længe lægen ordinerer det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker én eller flere af følgende alvorlige bivirkninger. Lægen kan vælge at sætte dosis ned, stoppe behandlingen midlertidigt eller stoppe behandlingen helt, hvis du:

- har hoste, åndenød eller hævede ben og arme (væskeophobning). Det kan være tegn på hjerteproblemer (hjertesvigt)
- føler dig forvirret, har humørændringer, hukommelsesproblemer eller synsbedrag (hallucinationer)
- oplever svimmelhed eller ørhed eller at dit hjerte banker uregelmæssigt eller hurtigt, da dette kan være tegn på unormal hjerterytme
- oplever ledsmerter, knoglesmerter, deformiteter eller ændringer i din evne til at bevæge sig, da dette kan være tegn på knoglebrud
- har nyreproblemer eller gigt, da dette kan resultere i højt urinsyreniveau i blodet.

Kontakt lægen med det samme, hvis du oplever en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Andre bivirkninger

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker én eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter:

- træthed
- smagsforstyrrelser
- balanceproblemer eller svimmelhed
- sløret syn
- hævelse
- diarré eller forstoppelse
- opkastning eller kvalme
- synkebesvær
- abormal berøringssans, som føles som en kløende, stikkende eller brændende fornemmelse
- udslæt
- åndenød

- hoste eller feber
- hovedpine
- vægtøgning
- opkastning
- muskelsmerter eller -svaghed
- smerter, inklusive smerter i ryggen, nakken, muskel- og knoglesmerter, smerter i arme og ben
- mavesmerter
- ledsmerter
- unormal, ubehagelig følelse i arme eller ben
- tab af muskelkoordinering, dårlig balance ved gang
- forstyrrelser i søvn mønster
- lungebetændelse
- urinvejsinfektion
- manglende evne til at tømme blæren helt
- manglende appetit
- lavt blodtryk
- nedsat mængde af en bestemt type hvide blodlegemer (neutrofiler)
- mangel på røde blodlegemer (anæmi)
- øget mængde af bestemte leverenzymmer i blodet (ASAT/ALAT)
- øget mængde kreatinin i blodet (et stof, der normalt udskilles gennem nyrerne i urinen)

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter:

- humørsvingninger
- dehydrering
- væske omkring lungerne
- besvimelse
- huden bliver mere følsom over for sollys

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter:

- ændringer i bestemte kemikalier i blodet forårsaget af hurtig nedbrydning af tumorceller. Dette kan forårsage organskader, herunder nyrer, hjerte og lever
- betændelse i hjertemuskel

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker én eller flere af ovenstående bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevar kapslerne i den originale pakning og hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.
- Efter klargøring af en oral suspension, skal den opbevares ved under 30 °C og bruges inden for 2 timer efter klargøring.

- Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal komme af med medicinrester.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rozlytrek indeholder:

Det aktive stof er entrectinib.

Rozlytrek 100 mg: hver kapsel indeholder 100 mg entrectinib.

Rozlytrek 200 mg: hver kapsel indeholder 200 mg entrectinib.

Øvrige indholdstoffer (hjælpstoffer) er:

- *Kapselindhold:* vinsyre (E334), lactose (se afsnit 2 'Rozlytrek indeholder lactose'), hypromellose (E464), crospovidon (E1202), mikrokrystalinsk cellulose (E460), kolloid vandfri silica (E551), magnesiumstearat (E470b).
- *Kapselskal:* hypromellose (E464), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172 ; for Rozlytrek 100 mg kapsel), sunset yellow FCF (E 110 ; for Rozlytrek 200 mg kapsel; se afsnit 2 'Rozlytrek indeholder sunset yellow FCF (E 110)').
- *Trykkeblæk:* shellac, propylenglycol, indigocarmin aluminium lake (E132).

Udseende og pakningsstørrelser

Rozlytrek 100 mg hårde kapsler er gule, uigennemsigtige, med ENT 100 trykt i blått på hæften.

Rozlytrek 200 mg hårde kapsler er orange, uigennemsigtige, med ENT 200 trykt i blått på hæften.

Kapslerne leveres i beholdere med:

- 30 hårde kapsler Rozlytrek 100 mg, eller
- 90 hårde kapsler Rozlytrek 200 mg.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

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

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

7. Brugsanvisning

Rozlytrek

(entrectinib)

kapsler til oral brug

(administreret som hele kapsler eller som en oral suspension)

Denne brugsanvisning indeholder information om, hvordan Rozlytrek-kapslerne klargøres, tages og gives.

Rozlytrek-kapsler kan synkes hele eller klargøres som en suspension og tages eller gives gennem munden eller gennem en gastrisk eller nasogastrisk sonde.

Før du starter



Læs denne **brugsanvisning**, før du tager eller giver Rozlytrek-kapsler.

- Bed sundhedspersonalet om at vise dig, hvordan du bruger Rozlytrek, før behandlingen startes.
- Hvis du har yderligere spørgsmål til brugen af Rozlytrek, kan du spørge sundhedspersonalet.

Vigtigt at vide inden du klargør og tager eller giver Rozlytrek

- Sundhedspersonalet skal vise dig, hvordan du tilbereder og tager eller giver en dosis Rozlytrek-kapsler korrekt. Du skal altid tage eller give Rozlytrek nøjagtigt efter sundhedspersonalets anvisninger.
- **Giv ikke** Rozlytrek til andre, før du har fået vist, hvordan du skal gøre.
- Vask hænder før og efter, du har rørt ved Rozlytrek. **Undlad** at røre ved øjne, næse og mund, når du klargør den orale suspension.
- Kontrollér udløbsdatoen og produktet for skader før brug. **Brug ikke** produktet, hvis det er udløbet eller beskadiget.
- For hele kapsler: Hvis du kaster op umiddelbart efter, at du har taget en dosis Rozlytrek, skal du tage en ny dosis.
- For kapsler administreret som en oral suspension: Hvis der sker hel eller delvis opkastning efter indgivelse af en dosis til patienten, skal patientens læge eller apotekspersonalet kontaktes, så det kan aftales, hvad der skal ske.
- Skal gives **inden for 2 timer** efter klargøring.

Indgivelse af Rozlytrek som en hel kapsel gennem munden

- Sundhedspersonalet vil afgøre, hvilken daglig dosis Rozlytrek du eller dit barn skal have.
- Synk kapslen hel med eller uden mad sammen med vand som anvist af sundhedspersonalet.
- Undlad at knuse eller tygge kapslerne

Indgivelse af Rozlytreksom flydende suspension – oralt eller gennem en gastrisk/nasogastrisk sonde

- Hvis du eller dit barn ikke kan synke hele kapsler, kan Rozlytrek-kapslerne gives som en suspension (i vand eller mælk) og tages eller gives gennem munden via en sonde.
- Sundhedspersonalet vil fortælle, hvor mange kapsler og hvor meget væske (vand eller mælk), der skal bruges til at opløse kapslerne, og hvor meget af suspensionen (ml) der skal tages for at få den korrekte dosis Rozlytrek.
- **Tabel 1** viser den ordinerede dosis og antallet og styrken af de kapsler, der skal bruges, mængden af vand eller mælk og hvor meget af suspension, der skal tages for at få den ordinerede dosis.

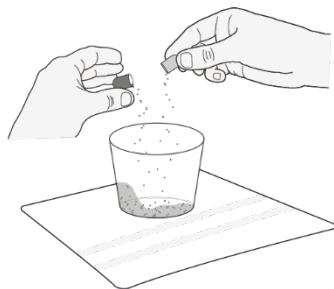
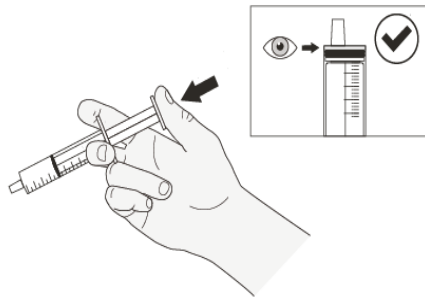
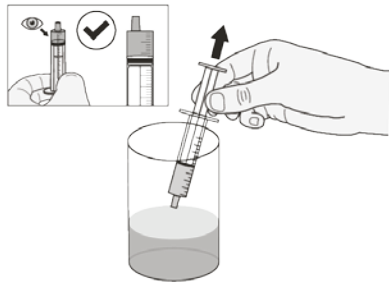
- Det kan være, at du skal bruge mindre af suspensionen, end du har klargjort, for at tage eller give den korrekte ordinerede dosis Rozlytrek.

Tabel 1. Klargøring af Rozlytrek-kapsler som en suspension -			
Ordineret dosis Rozlytrek, der skal gives	Antallet af 100 mg eller 200 mg kapsler	Mængden af vand eller mælk til at opløse kapslerne	Mængden af suspension der skal tages eller gives
20 mg	Én 100 mg	5 ml	1 ml
30 mg	Én 100 mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	Én 100 mg	5 ml	2 ml
50 mg	Én 100 mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	Én 100 mg	5 ml	3 ml
70 mg	Én 100 mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	Én 100 mg	5 ml	4 ml
90 mg	Én 100 mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	Én 100 mg	5 ml	5 ml
110 mg	Én 200 mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	Én 200 mg	10 ml	6 ml
130 mg	Én 200 mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	Én 200 mg	10 ml	7 ml
150 mg	Én 200 mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	Én 200 mg	10 ml	10 ml
300 mg	Tre 100 mg	15 ml	15 ml
400 mg	To 200 mg	20 ml	20 ml
600 mg	Tre 200 mg	30 ml	30 ml

Til klargøring af suspensionen har du brug for:

- Det antal kapsler, du har fået at vide af sundhedspersonalet
- Et rent tomt bæger
- Køkkenrulle
- Et bæger med vand eller mælk, som har stuetemperatur (under 30 °C)
- En sprøjte (udleveres på apoteket)

Klargøring af Rozlytrek som en suspension

Trin 1. Vask hænder.	
Trin 2. Tæl det antal kapsler, du har brug for til den ordinerede dosis.	
Trin 3. Anbring et rent, tomt bæger på et stykke køkkenrulle	
Trin 4. Bank let på kapslen for at løsne indholdet indeni.	
Trin 5. Hold kapslen hen over det rene bæger for at undgå spild.	
Trin 6. Åbn forsigtigt kapslen ved at trykke på den og dreje den fra hinanden. Hæld indholdet i det rene bæger (Figur A).	
Figur A	
Trin 7. Bank let på begge sider af kapselskallen, og sørg for, at alt indholdet er kommet ned i bægeret. ● Hvis noget af kapslens indhold spildes uden for bægeret, skal du tømme bægeret og tage en ny kapsel. Gå til trin C1 for anvisninger om rengøring og start forfra fra trin 1.	
Trin 8. Tryk sprøjtens stempel helt i bund, så der ikke er noget luft i sprøjten (Figur B)	
Figure B	
Trin 9. Træk den nøjagtige mængde* vand eller mæk fra bæget op i sprøjten (Figur C). *Sundhedspersonalet vil fortælle, hvor meget væske, du skal bruge. Brug ikke andre former for væske.	
Figur C	

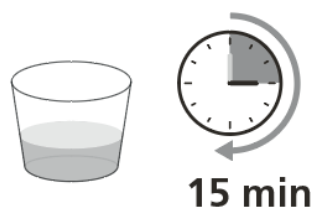
Trin 10. Kom vandet eller mælken fra sprøjten i bægeret med indholdet af kapslen (**Figur D**).



Figur D

Trin 11. Lad det stå i 15 minutter (**Figur E**).

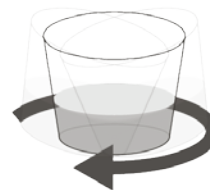
Bemærk: Det er vigtigt at gøre dette for at sikre at medicinen opløses helt i væsken. Ellers får du måske ikke den korrekte dosis.



Figur E

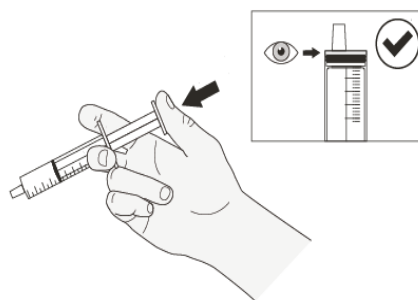
Trin 12. Sving forsigtigt suspensionen rundt flere gange, så medicin og væske blandes helt (**Figur F**).

Bemærk: Suspensionen bliver uklar, hvis du har brugt vand.



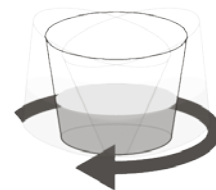
Figur F

Trin 13. Tryk stemplet i sprøjten helt i bund, så alt luft fjernes fra sprøjten (**Figur G**).



Figur G

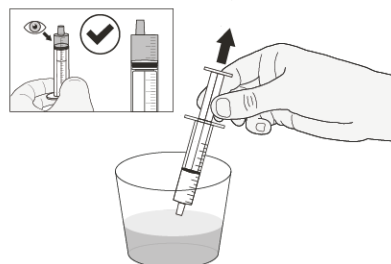
Trin 14. Sving forsigtigt bægeret med medicin rundt igen, inden sprøjten placeres i bægeret (**Figur H**).



Figur H

Trin 15. Placer med det samme sprøjten i bægeret og træk langsomt stemplet tilbage og træk den nøjagtige mængde Rozlytrek op, som du skal bruge (**Figur I**).

- Sundhedspersonalet vil fortælle dig, hvor meget af suspensionen du skal trække op for at få den ordinerede dosis.
- **Du må ikke vente** med at trække suspensionen op i sprøjten. Hvis den står for længe i bægeret, vil medicinen synke til bunds, og du kan ikke være sikker på at få den rigtige dosis.



Figur I

Trin 16. Kontrollér mængden i sprøjten (**Figur I**).

Mens du holder sprøjten med spidsen opad, skal du kontrollere:

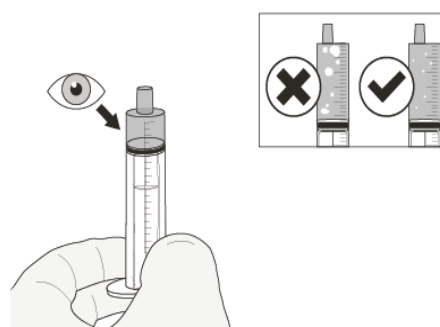
- at du har den rigtige mængde i sprøjten
- at der ikke er store luftbobler

Bemærk: Hvis du ikke har den rigtige mængde i sprøjten, eller hvis der er store luftbobler:

- kom sprøjten tilbage i bægeret
- sprøjt medicinen tilbage i bægeret
- træk medicinen op i sprøjten igen (start ved Trin 15).

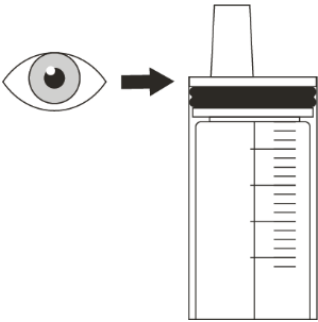
Ryst hurtigt sprøjten. Giv Rozlytrek umiddelbart efter, at det er trukket op i sprøjten.

Hvis det ikke er brugt **inden for 2 timer**, skal medicinen i sprøjten kasseres. Gå til trin C1 for anvisninger om rengøring, og start forfra fra trin 2 for at blande en ny dosis..



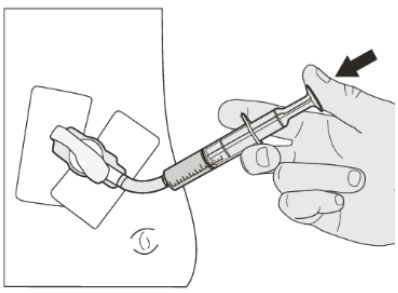
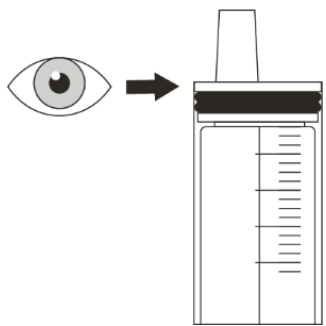
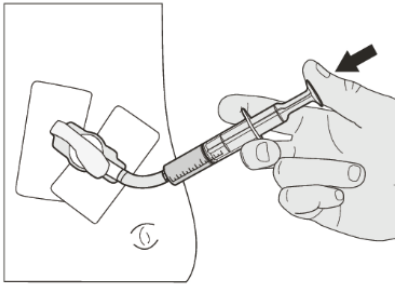
Figur J

Indgivelse gennem munden

Trin A1. Patienten skal sidde oprejst, når der gives en dosis Rozlytrek gennem munden (Figur K). Placer sprøjten i munden med spidsen langs en af kinderne. Tryk langsomt stemplet i bund. Bemærk: Pas på med at give Rozlytrek for hurtigt, da patienten kan få det galt i halsen.	 Figur K
Trin A2. Kontroller, at der ikke er medicin tilbage i sprøjten (Figur L). Hvis der er suspension tilbage i sprøjten, gentages trin A1.	 Figur L
Trin A3. Giv patienten noget vand efter den ordinerede dosis Rozlytrek I tilfælde af stærk eftersmag kan barnet ammes eller få noget mælk.	

Indgivelse gennem en sonde

Hvis du tager eller giver suspensionen gennem en medicinsk anlagt nasogastrisk eller gastrisk sonde, skal du læse producentens anvisninger og spørge sundhedspersonalet til råds. Sørg for at størrelsen på sonden er mindst 8 French, så den ikke stopper til, hvis de mængder suspension, du giver, er på over 3 ml. Hvis du skal tage eller give Rozlytrek i doser på over 3 ml, skal dosis deles og gives i mindst 2 portioner. Skyl sonden med samme mængde vand eller mælk efter hver indgivelse. Hvis du skal tage eller give Rozlytrek i doser på over 30 ml, skal dosis deles i mindst tre portioner á 10 ml. Skyl sonden med samme mængde vand eller mælk efter hver indgivelse.	
Trin B1 Placer spidsen af sprøjten i sonden. Tryk langsomt stemplet helt i bund for at give den fulde dosis Rozlytrek (Figur M1 og M2).	

	Figur M1  Figur M2
Trin B2 Kontrollér at der ikke er medicin tilbage i sprøjten (Figur N).	 Figur N
Trin B3 Skyl sonden med vand eller mælk* med det samme efter, at du har givet den ordinerede dosis (Figur O og O2). <i>*Sundhedspersonalet vil fortælle dig, hvor meget vand eller mælk, du skal bruge til at skylle med.</i>	 Figur O1  Figur O2
Trin C1 • Vask hænderne og det udstyr, du har brugt til at give Rozlytrek med. • Tag stemplet ud af sprøjten. • Brug udelukkende rent vand til at rengøre sprøjtes dele og målebægeret. Lad alle delene tørre, inden de bruges igen.	

- Sæt stemplet tilbage i sprøjten, når det er tørt.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf, herunder overskydende suspension (som ikke er administreret) skal bortskaffes som fast affald i henhold til lokale retningslinjer.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du bortskaffer medicin, du ikke længere bruger. Dette er med til at passe på miljøet.

Opbevaring

- Opbevares ved under 30 °C i den originale pakning, og hold beholderen tæt lukket for at beskytte mod fugt.
- Kassér Rozlytrek, hvis det har været udsat for temperaturer over 30 °C og følg brugsanvisningen for bortskaffelse i trin C1 og punkt 5 i indlægssedlen.
- Efter klargøring af en oral suspension, skal den opbevares ved under 30 °C og bruges inden for 2 timer efter klargøring.
- Opbevares utilgængeligt for børn.

Indlægsseddel: Information til patienten

Rozlytrek 50 mg filmovertrukket granulat i brev entrectinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.
- Denne indlægsseddel er skrevet som om, at den person, der tager dette lægemiddel, er den samme som, læser indlægssedlen. Hvis du giver dette lægemiddel til dit barn, skal du udskifte "du/din/dig" with "dit barn" i hele dokumentet.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rozlytrek
3. Sådan skal du tage Rozlytrek
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Rozlytrek?

Rozlytrek er et lægemiddel mod kræft og indeholder det aktive stof entrectinib.

Rozlytrek bruges til at behandle

- voksne, unge og børn over 1 måned med solide tumorer (kræft), der kan forekomme forskellige steder i kroppen, som er forårsaget af en ændring i et gen, der kaldes neurotrofisk tyrosinreceptorkinase (NTRK), eller
- voksne med en form for lungekræft, der kaldes ikke-småcellet lungekræft, som er forårsaget af en ændring i et gen, der kaldes ROS1.

Rozlytrek bruges mod solide kræfttumorer, når:

- en test har vist, at dine kræftceller har en ændring i det gen, der kaldes NTRK (se "Sådan virker Rozlytrek" nedenfor), og at kræften har spredt sig i det ramte organ eller til andre organer i din krop eller hvis operation af kræften sandsynligvis vil medføre alvorlige komplikationer, og
- du ikke tidligere har fået lægemidler der kaldes NTRK-hæmmere
- andre behandlinger ikke har virket eller ikke er egnede.

Rozlytrek bruges, når lungekræften (NSCLC):

- er ROS1-positiv. Det betyder, at kræftcellerne har en ændring i det gen, der kaldes ROS1 (Se "Sådan virker Rozlytrek" nedenfor), og
- er fremskreden – for eksempel har spredt sig til andre dele af kroppen (metastaser), og
- du ikke tidligere har fået lægemidler der kaldes ROS1-hæmmere.

Sådan virker Rozlytrek

Rozlytrek virker ved at blokere virkningen af defekte enzymer. Disse defekte enzymer er forårsaget af en ændring i NTRK- eller ROS1-genet, som laver dem. De defekte enzymer får kræftcellerne til at vokse.

Rozlytrek kan forsinke eller stoppe væksten. Det kan måske også få tumoren til at blive mindre.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rozlytrek

Tag ikke Rozlytrek:

- hvis du er allergisk over for entrectinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i afsnit 6).

Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken inden du tager Rozlytrek.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Rozlytrek, hvis

- du har for nyligt haft hukommelsestab, forvirring, hallucinationer eller ændring af mental tilstand
- du har haft knoglebrud, eller tilstande der kan øge din risiko for brækkede knogler, der kaldes 'osteoporose' eller 'osteopeni'
- du tager medicin for at sænke mængden af urinsyre i dit blod
- du lider af hjertesvigt (når det er svært for dit hjerte at pumpe blod rundt til at forsyne kroppen med ilt) – tegn inkluderer hoste, åndenød, og hævede ben eller arme
- du har eller på et tidspunkt har haft en hjerteproblemer eller en hjerteredningsforstyrrelse, der kaldes forlænget QTc-interval, hvilket kan ses på et elektrokardiogram (EKG), eller ved lave niveauer af elektrolytter i dit blod.
- du lider af én af følgende arvelige tilstande: galactose-intolerans, medfødt lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption

Hvis et eller flere af ovenstående punkter gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, inden du tager Rozlytrek.

Brug af andre lægemidler sammen med Rozlytrek

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det er vigtigt, fordi Rozlytrek kan påvirke effekten af andre lægemidler, og nogle andre lægemidler kan påvirke effekten af Rozlytrek.

Det er særligt vigtigt, at du kontakter lægen eller apoteket, hvis du tager ét eller flere af følgende lægemidler for:

- svampeinfektioner (antimykotika), f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol
- AIDS /(hiv) - f.eks. ritonavir eller saquinavir
- depression – f.eks. paroxetine, fluvoxamine eller et naturlægemiddel mod depression - perikon
- at stoppe kramper eller anfald, f.eks. phenytoin, carbamazepin og phenobarbital
- tuberkulose, f.eks. rifampicin eller rifabutin.
- solide kræftknuder og blodkræft – topotecan, lapatinib, mixantron, apalutamid eller methotrexat
- betændte led eller autoimmun ledsygdom (leddegigt) – methotrexat
- migræne – ergotamin

- stærke smerter – fentanyl
- psykisk sygdom (psykoser) eller Tourette syndrom – pimozide
- uregelmæssig hjerterytme – quidine
- forebyggelse af blodpropper – warfarin eller dabigatranetexilat
- sure opstød (halsbrand) – cisaprid eller omeprazol
- sænkning af kolesterol – atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin
- hæmning af immunsystemet, til at forhindre kroppen i at afstøde transplanterede organer – sirolimus, tacrolimus eller ciclosporin
- reducere af blodsukkeret – repaglinid eller tolbutamid
- forhøjet blodtryk – bosentan, felodipin, nifedipin eller verapamil
- betændelse eller kvalme – dexamethason

Hvis én eller flere af ovenstående punkter gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet inden du tager Rozlytrek.

Brug af Rozlytrek sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugt-juice eller spise grapefrugt eller pomeranser mens du er i behandling med denne medicin. Det kan øge mængden af lægemidlet i kroppen til et skadeligt niveau.

Kvinder og prævention

Du skal undgå at blive gravid, mens du tager denne medicin, da det kan skade fostret. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du er i behandling og i mindst 5 uger efter behandlingen er afsluttet.

Det vides ikke, om Rozlytrek kan nedsætte effekten af prævention (p-piller eller spiraler). Du skal bruge en anden sikker præventionsmetode (f.eks. kondom).

Snak med lægen om hvilken prævention, der passer bedst til dig og din partner.

Mænd og prævention

Det er vigtigt, at din kvindelige partner ikke bliver gravid, mens du tager denne medicin, da det kan skade fostret. Hvis din kvindelige partner kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention:

- mens du er i behandling og
- i mindst 3 måneder efter behandlingen er afsluttet.

Snak med lægen om hvilken prævention, der passer bedst til dig og din partner.

Graviditet

- Tag ikke Rozlytrek, hvis du er gravid. Det kan skade fostret.
- Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Rozlytrek eller inden for 5 uger efter du har fået den sidste dosis, skal du straks kontakte lægen.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt, fordi det ikke vides, om Rozlytrek udskilles i brystmælken og skader barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Rozlytrek kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj, køre på cykel og betjene maskiner. I behandling med Rozlytrek, kan du opleve:

- sløret syn
- træthed, svimmelhed eller besvimelse
- psykiske ændringer, forvirring og synsbedrag (hallucinationer).

Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj, køre på cykel eller betjene tunge maskiner, før du har det bedre. Snak med lægen eller apoteket om det er forsvarligt, at du fører motorkøretøj, kører på cykel eller betjener maskiner.

Rozlytrek indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) pr. 600 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Se afsnit 6

3. Sådan skal du tage Rozlytrek

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis

Voksne:

- Den anbefalede dosis er 12 breve 1 gang dagligt (i alt 600 mg). Hvert brev indeholder 50 mg.
- Hvis du er utilpas, kan lægen vælge at sætte dosis ned, stoppe behandlingen midlertidigt eller stoppe behandlingen helt.

Unge og børn over 1 måned:

- Dit barns læge vil beregne den korrekte dosis afhængig af barnets højde og vægt.
- Barnets læge vil kontrollere dosis og ændre den efter behov.

Rozlytrek fås også som hårde kapsler til patienter, som kan synke kapsler hele. Kapslerne kan også gives som en oral suspension til patienter, som ikke kan synke blød mad eller har brug for en sonde.

Sådan tages Rozlytrek

Rozlytrek filmovertrukket granulat tages gennem munden – drysset på blød mad.

- Indeholdet i et brev med filmovertrukket granulat, **må ikke** deles til brug i mindre doser.
- Det filmovertrukne granulat drysses på en eller flere skefulde blød mad (f.eks. æblemos, yoghurt, grød) og skal indtages inden for 20 minutter.
- Det filmovertrukne granulat **må ikke** knuses eller tygges for at undgå en bitter smag.
- Drik vand, når du har taget medicinen.
- Filmovertrukket granulat må ikke bruges i en sonde – det kan tilstoppe sonden.

Læs brugsanvisningen til sidst i denne indlægsseddel

Læs og følg nøje brugsanvisningen om, hvordan du tager eller giver Rozlytrek, til sidst i denne indlægsseddel. Den viser nærmere, hvordan en dosis Rozlytrek klargøres med filmovertrukket granulat og blød mad.

Hvis du kaster op efter du har taget Rozlytrek

Hvis der sker hel eller delvis opkastning efter indgivelse af en dosis til patienten, skal patientens læge eller apotekspersonalet kontaktes, så det kan aftales, hvad der skal ske

Hvis du har taget for meget Rozlytrek

Hvis du kommer til at tage mere Rozlytrek end du skulle, skal du straks kontakte lægen eller tage på hospitalet. Tag pakken med medicin og denne indlægsseddel med.

Hvis du har glemt at tage Rozlytrek

- Hvis din næste dosis er mere end 12 timer senere, skal du tage den glemte dosis med det samme.
- Hvis der er mindre end 12 timer til næste dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Tag næste dosis til planlagt tid.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Rozlytrek

Hold ikke op med at tage medicinen, før du har talt med lægen. Det er vigtigt, at du tager medicinen hver dag, så længe lægen ordinerer det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker én eller flere af følgende alvorlige bivirkninger. Lægen kan vælge at sætte dosis ned, stoppe behandlingen midlertidigt eller stoppe behandlingen helt, hvis du:

- har hoste, åndenød eller hævede ben og arme (væskeophobning). Det kan være tegn på hjerteproblemer (hjertesvigt)
- føler dig forvirret, har humørændringer, hukommelsesproblemer eller synsbedrag (hallucinationer)
- oplever svimmelhed eller ørhed eller at dit hjerte banker uregelmæssigt eller hurtigt, da dette kan være tegn på unormal hjerterytme
- oplever ledsmerter, knoglesmerter, deformiteter eller ændringer i din evne til at bevæge sig, da dette kan være tegn på knoglebrud
- har nyreproblemer eller gigt, da dette kan resultere i højt urinsyreniveau i blodet.

Kontakt lægen med det samme, hvis du oplever en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Andre bivirkninger

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker én eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter:

- træthed
- smagsforstyrrelser
- balanceproblemer eller svimmelhed
- sløret syn
- hævelse
- diarré eller forstoppelse
- opkastning eller kvalme
- synkebesvær
- abormal berøringssans, som føles som en kløende, stikkende eller brændende fornemmelse
- udslæt
- åndenød
- hoste eller feber
- hovedpine
- vægtøgning
- opkastning
- muskelsmerter eller -svaghed
- smerter, inklusive smerter i ryggen, nakken, muskel- og knoglesmerter, smerter i arme og ben
- mavesmerter
- ledsmerter
- unormal, ubehagelig følelse i arme eller ben
- tab af muskelkoordinering, dårlig balance ved gang

- forstyrrelser i søvnmonster
- lungebetændelse
- urinvejsinfektion
- manglende evne til at tømme blæren helt
- manglende appetit
- lavt blodtryk
- nedsat mængde af en bestemt type hvide blodlegemer (neutrofilocytter)
- mangel på røde blodlegemer (anæmi)
- øget mængde af bestemte leverenzymmer i blodet (ASAT/ALAT)
- øget mængde kreatinin i blodet (et stof, der normalt udskilles gennem nyrerne i urinen)

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter:

- humørsvingninger
- dehydrering
- væske omkring lungerne
- besvimelse
- huden bliver mere følsom over for sollys

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter:

- ændringer i bestemte kemikalier i blodet forårsaget af hurtig nedbrydning af tumorceller. Dette kan forårsage organskader, herunder nyrer, hjerte og lever
- betændelse i hjertemuskel

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker én eller flere af ovenstående bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på brevet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevar det filmovertrukne granulat i den originale pakning for at beskytte mod fugt.
- Når granulatet er drysset på blød mad skal det bruges inden for 20 minutter.
- Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal komme af med medicinrester.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rozlytrek indeholder:

Det aktive stof er entrectinib. Hvert brev indeholder 50 mg entrectinib.

Øvrige indholdstoffer (hjælpesoffer) er:

- *Granulatkerne:* mikrokrystalinsk cellulose (E460), vinsyre (E334), kolloid vandfri silica (E551), natriumcroscarmellose (E468), natriumstearyl fumarat, mannitol (E421), magnesiumstearat (E470b)
- *Filmovertræk:* titandioxid (E171), talkum, gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172), polyethylenglycol 3350, polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret)

Udseende og pakningsstørrelser

Rozlytrek 50 mg filmovertrukket granulat er brunligt orange eller gråligt orange granulat i brev. Hver æske indeholder 42 breve.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

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

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

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

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

7. Brugsanvisning

Rozlytrek

(entrectinib)

Filmovertrukket granulat, til oral anvendelse

Denne brugsanvisning indeholder information om, hvordan Rozlytrek filmovertrukket granulat klargøres, tages og gives.

Før du starter



Læs denne brugsanvisning, før du tager eller giver Rozlytrek filmovertrukket granulat.

- Bed sundhedspersonen om at vise dig, hvordan du bruger Rozlytrek, før behandlingen startes.
- Hvis du har yderligere spørgsmål til brugen af Rozlytrek, kan du spørge sundhedspersonen.

Vigtigt at vide inden du klargør og tager eller giver Rozlytrek

- Sundhedspersonen skal vise dig, hvordan du tilbereder og tager eller giver en dosis Rozlytrek filmovertrukket granulat korrekt. Du skal altid tage eller give Rozlytrek nøjagtigt efter sundhedspersonens anvisninger
- **Giv ikke** Rozlytrek til andre, før du har fået vist, hvordan du skal gøre
- Vask hænder før og efter, du har rørt ved Rozlytrek.
- Kontrollér udløbsdatoen og produktet for skader før brug. **Brug ikke** produktet, hvis det er udløbet eller beskadiget
- Hvis der sker hel eller delvis opkastning efter indgivelse af en dosis til patienten, skal patientens læge eller apotekspersonalet kontaktes, så det kan aftales, hvad der skal ske
- Skal gives inden for 20 minutter efter klargøring.

Dosering af Rozlytrek filmovertrukket granulat

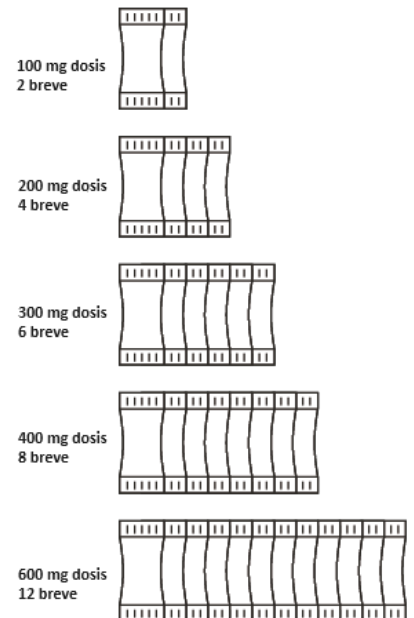
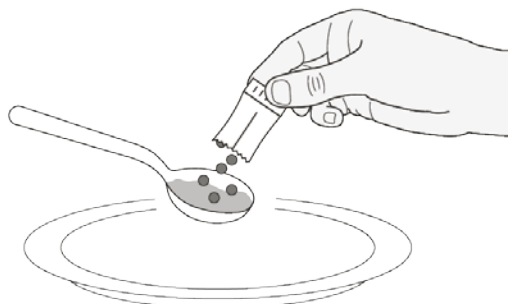
Sundhedspersonen vil afgøre, hvilken daglig dosis Rozlytrek du eller dit barn skal have. Hvert brev indeholder 50 mg Rozlytrek.

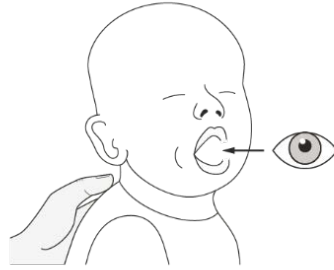
Undlad at dele indholdet af et brev med filmovertrukket granulat for at klargøre en mindre dosis. Tag Rozlytrek filmovertrukket granulat gennem munden – drysset på blød mad.

- Det filmovertrukne granulat skal drysses på en eller flere skefulde blød mad (f.eks. æblemos, yoghurt eller grød) og skal tages senest 20 minutter efter det er blandet.
- Det filmovertrukne granulat **må ikke** knuses eller tygges, da det har en bitter smag.
- Drik vand, efter at lægemidlet er taget.

Filmovertrukket granulat må ikke bruges i en sonde – det kan tilstoppe sonden.

Klargøring til indgivelse af Rozlytrek

Trin 1. Vask hænder.	
Trin 2. For at give en dosis har du brug for: • det antal breve, du skal bruge til den ordinerede dosis • et stykke køkkenrulle eller en ren tallerken • en ren ske • blød mad (f.eks. æblemos, yoghurt eller grød)	
Trin 3. Tæl antallet af breve (50 mg i hvert), du skal bruge til at give den ordinerede dosis (Figur A).	 100 mg dosis 2 breve 200 mg dosis 4 breve 300 mg dosis 6 breve 400 mg dosis 8 breve 600 mg dosis 12 breve Figur A
Trin 4. Bank let på brevet for at sikre, at alt det filmovertrukne granulat er i den ene side af brevet. Hold i brevet, og åbn det med fingrene eller med en saks (Figur B). Bemærk: Pas på, at du ikke klipper i granulatet med saksen.	 Figur B
Trin 5. Tag en skefuld af den bløde mad og hold skeen henover et stykke køkkenrulle eller en ren tallerken. Drys det ordinerede antal breve på skeen med den bløde mad (Figur C). Bank let på brevet for at sikre, at alt det filmovertrukne granulat kommer ud. Bemærk: Det kan godt være, at du skal bruge mere end 1 skefuld blød mad til at give den ordinerede dosis.	

	Figur C
Trin 6. Tag eller giv skeen med den bløde mad og det filmovertrukne granulat med det samme (Figur D). Tag eller giv skeen med den bløde mad inden for 20 minutter, efter at du har kommet det filmovertrukne granulat på, hvis du ikke kan tage eller give det med det samme. Bemærk: Undgå at knuse eller tygge granulatet, da det har en bitter smag. Hvis det filmovertrukne granulat ligger for længe i den bløde mad, kan filmovertrækket blive opløst, så granulatet får en bitter smag. Hvis det ikke tages inden for 20 minutter, skal den bløde mad med filmovertrukket granulat kasseres, og en ny dosis skal klargøres (start ved Trin 2).	 Figur D
Trin 7. Giv patienten noget vand, når patienten har fået Rozlytrek filmovertrukket granulat for at være sikker på, at patienten har sunket det hele (Figur E). Man kan give noget mad eller væske efter eget valg, når patienten har fået Rozlytrek for at forbedre smagen.	 Figur E
Trin 8. Kig i patientens mund for at sikre, at granulatet er helt sunket (Figur F).	 Figur F
Trin 9. Vask hænder og rengør de ting, du har brugt til at give Rozlytrek. Kassér engangsudstyr i henhold til de lokale retningslinjer.	

Opbevaring

- Opbevares ved under 30 °C i den originale pakning for at beskytte mod fugt.
- Kassér Rozlytrek, hvis det har været udsat for temperaturer over 30 °C og se punkt 5 i indlægssedlen.
- Opbevares utilgængeligt for børn.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for entrecitinib er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om myokarditis fra kliniske studier, litteraturen og spontane rapporter, herunder i 9 tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv *de-challenge*, anser PRAC, at en årsagssammenhæng, mellem entrecitinib og myokarditis er mindst en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende entrecitinib bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for entrecitinib er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet (-erne) indeholdende entrecitinib forbliver uændret til de foreslåede ændringer i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.