

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rozlytrek 100 mg gélules
Rozlytrek 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rozlytrek 100 mg gélules

Chaque gélule contient 100 mg d'entrectinib.

Excipients à effet notoire

Chaque gélule contient 65 mg de lactose.

Rozlytrek 200 mg gélules

Chaque gélule contient 200 mg d'entrectinib.

Excipients à effet notoire

Chaque gélule contient 130 mg de lactose et 0,6 mg du colorant azoïque Jaune orangé S (E 110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Rozlytrek 100 mg gélules

Taille 2 (18 mm de longueur), gélule : un corps et une coiffe jaunes opaques, avec la mention ENT 100 imprimée en bleu sur le corps.

Rozlytrek 200 mg gélules

Taille 0 (21,7 mm de longueur), gélule : un corps et une coiffe oranges opaques, avec la mention ENT 200 imprimée en bleu sur le corps.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rozlytrek est indiqué en monothérapie chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*) :

- ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et,
- non précédemment traités par un inhibiteur *NTRK*
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1)

Rozlytrek est indiqué en monothérapie chez les patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) positif pour *ROS1* (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Rozlytrek doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Sélection des patients

Tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK

Un test validé est requis pour la sélection des patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK+. Le statut du gène de fusion NTRK+ doit être établi avant l'instauration du traitement par Rozlytrek (voir rubrique 5.1).

Cancer du poumon non à petites cellules ROS1+

Un test validé est requis pour la sélection des patients atteints de CPNPC ROS1+. Le statut ROS1+ doit être établi avant l'instauration du traitement par Rozlytrek (voir rubrique 5.1).

Posologie

Adultes

La posologie recommandée de Rozlytrek pour les adultes est de 600 mg d'entrectinib une fois par jour.

Population pédiatrique

La posologie recommandée pour les enfants âgés de 12 ans et plus est de 300 mg/m² de surface corporelle d'entrectinib par voie orale, une fois par jour (voir le tableau 1).

Tableau 1 Posologie conseillée dans la population pédiatrique

Surface corporelle (BSA)	Posologie (1 fois/jour)
1,11 m ² à 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51m ²	600 mg

Durée du traitement

Il est recommandé de traiter les patients par Rozlytrek jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Retard ou omission de doses

En cas d'omission d'une prise de Rozlytrek, la dose omise doit être prise immédiatement sauf si la dose suivante est prévue dans moins de 12 heures. En cas de vomissement immédiatement après la prise d'une dose de Rozlytrek, le patient peut reprendre cette dose.

Modifications de la posologie

La gestion des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement par Rozlytrek, en cas d'effets indésirables (voir Tableau 4) ou en fonction de l'évaluation par le prescripteur de la sécurité ou de la tolérance du patient.

Adultes

Pour les adultes, la dose de Rozlytrek peut être réduite jusqu'à 2 fois, selon la tolérance (voir Tableau 2). Le traitement par Rozlytrek doit être arrêté définitivement si les patients ne peuvent tolérer une dose de 200 mg une fois par jour.

Tableau 2 Schéma de réduction de la posologie pour les patients adultes

Schéma de réduction de la posologie	Palier de dose
Posologie recommandée	600 mg une fois par jour
Première réduction de posologie	400 mg une fois par jour
Seconde réduction de posologie	200 mg une fois par jour

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, la posologie de Rozlytrek peut être réduite jusqu'à 2 fois, en fonction de la tolérance (voir Tableau 3).

Pour certains patients, un schéma d'administration intermittent est requis pour atteindre la dose pédiatrique hebdomadaire totale réduite recommandée. Le traitement par Rozlytrek doit être arrêté définitivement si les patients ne peuvent tolérer la dose réduite la plus faible.

Tableau 3 Schéma de réduction de la posologie dans la population pédiatrique

Action	Surface corporelle de 1,11 m ² à 1,50 m ² (1 fois/jour)	Surface corporelle ≥ 1,51 m ² (1 fois/jour)
Posologie recommandée	400 mg	600 mg
Première réduction de la posologie	300 mg	400 mg
Seconde réduction de la posologie	200 mg, pendant 5 jours chaque semaine*	200 mg

*5 jours chaque semaine : Lundi, Mercredi, Vendredi, Samedi et Dimanche

En cas d'effets indésirables spécifiques, les recommandations de modification posologique de Rozlytrek chez les patients adultes et en pédiatrie sont décrites dans le Tableau 4 (Voir les rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 4 Modifications posologiques recommandées de Rozlytrek en cas d'effets indésirables chez les patients adultes et pédiatriques

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de la posologie
Insuffisance cardiaque congestive	Symptomatique avec activité ou effort moyen à modéré, y compris lorsqu'une intervention est indiquée (Grade 2 ou 3)	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 Reprendre le traitement à un palier de dose inférieur
	Sévère avec symptôme au repos, activité minimale ou effort ou lorsqu'une intervention est indiquée (Grade 4)	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 Reprendre le traitement à un palier de dose inférieur ou arrêter le traitement, si cliniquement pertinent

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de la posologie
Troubles cognitifs	Intolérable mais avec des changements modérés interférant avec l'activité quotidienne (Intolérable Grade 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 ou résolution de l'effet indésirable • Reprendre le traitement à la même dose ou à un palier de dose inférieure, si cliniquement pertinent
	Changements sévères limitant l'activité quotidienne (Grade 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 ou résolution de l'effet indésirable • Reprendre le traitement à un palier de dose inférieure
	Intervention urgente indiquée pour l'évènement (Grade 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Pour des événements persistants, sévères, ou intolérables, arrêter Rozlytrek, si cliniquement pertinent
Hyperuricémie	Symptomatique ou Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Initier un traitement visant à baisser le taux d'acide urique • Suspendre Rozlytrek jusqu'à amélioration des signes et symptômes • Reprendre Rozlytrek à la même dose ou dose réduite
Allongement de l'intervalle QT	Allongement de l'intervalle QTc entre 481 et 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à la valeur initiale • Reprendre le traitement à la même dose
	Allongement de l'intervalle QTc de plus de 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à la valeur initiale de l'intervalle QTc • Reprendre le traitement à la même dose si les facteurs d'allongement de l'intervalle QTc sont identifiés et corrigés • Reprendre le traitement à un palier de dose inférieure si d'autres facteurs d'allongement de l'intervalle QTc <u>ne sont pas</u> identifiés
	Torsades de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe ; signes/symptômes d'arythmie sévères	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par Rozlytrek

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de la posologie
Augmentation des Transaminases	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal 1 ou équivalent à la valeur initiale • Reprendre la même dose si retour à la normale dans les 4 semaines • Arrêter définitivement si l'effet indésirable n'est pas résolu dans les 4 semaines • Reprendre à une dose réduite en cas de récurrence des événements de grade 3 résolus dans les 4 semaines
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal 1 ou équivalent à la valeur initiale • Reprendre à une dose réduite si l'effet indésirable est résolu dans les 4 semaines • Arrêter définitivement si l'effet indésirable n'est pas résolu dans les 4 semaines • Arrêter définitivement si récurrence des événements de grade 4
	ASAT ou ALAT supérieures à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) avec de manière concomitante un taux de bilirubine total supérieur à 2 x LSN (en l'absence de cholestase et d'hémolyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement Rozlytrek
Anémie ou neutropénie	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 2 ou équivalent à la valeur initiale • Reprendre à la même dose ou à un palier de dose inférieur si cliniquement pertinent
Autres effets indésirables cliniquement importants	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre Rozlytrek jusqu'à résolution de l'effet indésirable ou rétablissement ou jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 ou équivalent à la valeur initiale • Reprendre à la même dose ou à une dose réduite en cas de résolution dans les 4 semaines • Envisager l'arrêt définitif si l'effet indésirable n'est pas résolu dans les 4 semaines • Arrêter définitivement en cas de récurrence d'événements de Grade 4.

* Sévérité définie selon les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute version 4.0

Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A chez les patients adultes ou pédiatriques âgés de 12 ans et plus doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Pour les patients adultes, si leur administration concomitante est inévitable, l'utilisation d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A avec Rozlytrek doit être limitée à 14 jours et la posologie de Rozlytrek doit être réduite comme suit :

- 100 mg une fois par jour avec les inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5)
- 200 mg une fois par jour avec les inhibiteurs modérés du CYP3A.

Après arrêt des inhibiteurs concomitants puissants ou modérés du CYP3A, il est possible de reprendre Rozlytrek à la dose qui était utilisée avant d'administrer l'inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A. Une période de clairance peut être nécessaire pour les inhibiteurs du CYP3A4 à longue demi-vie (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Entrectinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Entrectinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Les données de sécurité et d'efficacité disponibles chez les enfants âgés de moins de 12 ans sont limitées. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Rozlytrek est administré par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières, et ne doivent pas être ouvertes, ni dissoutes puisque le contenu des gélules est très amer. Rozlytrek peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2) mais ne doit pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Efficacité selon le type de tumeurs

Le bénéfice de Rozlytrek a été établi dans des essais à bras unique, portant sur un échantillon limité de patients dont la tumeur exprimait une fusion du gène *NTRK*. Des effets favorables de Rozlytrek ont été observés à partir du taux de réponse objective et de la durée de réponse avec un nombre limité du type de tumeur. L'effet peut être quantitativement différent, en fonction du type de tumeur ou en présence d'altérations génomiques concomitantes (voir section 5.1). Par conséquent, Rozlytrek doit être administré uniquement en cas d'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante (par ex : dans le cas où le bénéfice clinique n'a pas été établi ou en cas d'épuisement d'alternatives thérapeutiques).

Troubles cognitifs

Des troubles cognitifs, incluant une confusion, des altérations de l'état mental, une altération de la mémoire et des hallucinations, ont été rapportés dans les essais cliniques menés avec Rozlytrek (voir rubrique 4.8). Les patients âgés de plus de 65 ans avaient une incidence plus forte pour ces événements que les patients plus jeunes. Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'altération des fonctions cognitives.

En fonction de la sévérité des troubles cognitifs, le traitement par Rozlytrek doit être modifié comme décrit dans le Tableau 4, rubrique 4.2.

Les patients doivent être informés du risque potentiel d'altérations des fonctions cognitives avec le traitement par Rozlytrek. En cas d'apparition de troubles des fonctions cognitives, il est conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines, jusqu'à ce que ces symptômes disparaissent (voir rubrique 4.7).

Fractures

Des fractures ont été rapportées chez 21,9 % (7/32) de la population pédiatrique traitée avec Rozlytrek dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Des fractures osseuses ont été rapportées chez des patients âgés de moins de 12 ans et étaient localisées dans les membres inférieurs (avec une prédilection pour la zone de la hanche, le fémur et le tibia). Ces fractures osseuses chez les patients pédiatriques sont généralement secondaires à un faible traumatisme ou sans cause traumatique. Trois patients ont eu plus d'un événement de fracture et le traitement par Rozlytrek a été interrompu chez 3 patients en raison d'une fracture. Tous les patients ont poursuivi le traitement par Rozlytrek et tous les événements de fractures sauf un se sont rétablis.

Une évaluation immédiate devra être conduite chez les patients qui présentent des signes ou symptômes de fractures (par ex : douleur, démarche anormale, modification de la mobilité, déformations).

Hyperuricémie

Une hyperuricémie a été constatée chez les patients traités avec entrectinib. Les taux d'acide urique doivent être évalués avant l'initiation du traitement par Rozlytrek puis régulièrement suivis pendant le traitement. Les patients doivent être surveillés en cas de signes ou de symptômes d'hyperuricémie. Un traitement diminuant le taux d'acide urique doit être introduit si cliniquement indiqué et Rozlytrek doit être interrompu en cas de signes ou de symptômes d'hyperuricémie. En fonction de la sévérité, la posologie de Rozlytrek doit être modifiée selon les modalités décrites dans le Tableau 4 en rubrique 4.2.

Insuffisance Cardiaque Congestive

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont été rapportés lors des essais cliniques menés avec Rozlytrek (voir rubrique 4.8). Ces cas ont été décrits chez des patients avec ou sans antécédents de maladie cardiaque et ont disparu après un traitement par des diurétiques et/ou une réduction/interruption des doses de Rozlytrek.

Chez les patients présentant des symptômes ou des facteurs de risques connus d'ICC, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) doit être évaluée avant l'initiation du traitement par Rozlytrek. Une surveillance étroite devra être mise en place chez les patients traités par Rozlytrek et une prise en charge adéquate devra être initiée chez ceux qui présentent des signes et symptômes cliniques d'ICC, comme un essoufflement ou un œdème.

En fonction de la sévérité de l'ICC, le traitement par Rozlytrek doit être modifié selon les modalités décrites dans le Tableau 4, rubrique 4.2.

Prolongation de l'intervalle QTc

La prolongation de l'intervalle QTc a été constatée chez les patients traités avec Rozlytrek dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8).

L'utilisation de Rozlytrek doit être évitée chez les patients qui présentent une valeur initiale de l'intervalle QTc supérieure à 450 ms, chez les patients qui présentent un syndrome congénital du QTc long et chez les patients traités par des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc.

Rozlytrek doit être évité chez les patients présentant des déséquilibres électrolytiques ou une cardiopathie significative, en particulier un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable et une bradyarythmie. Si selon l'opinion du médecin, les bénéfices potentiels de Rozlytrek l'emportent sur les risques potentiels chez un patient atteint d'une de ces pathologies, une surveillance supplémentaire doit être instaurée et une consultation spécialisée doit être envisagée.

Avant l'initiation d'un traitement par Rozlytrek, il est recommandé de procéder à une évaluation initiale de l'ECG et du bilan des électrolytes, ainsi qu'après un mois de traitement. Une surveillance périodique de l'ECG et du bilan électrolytiques est recommandée si cliniquement pertinent en cours de traitement par Rozlytrek.

En fonction de la sévérité de la prolongation de l'intervalle QTc, le traitement par Rozlytrek doit être modifié selon les modalités décrites dans le tableau 4 en rubrique 4.2.

Femmes en âge de procréer

Rozlytrek peut entraîner des malformations fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes hautement efficaces de contraception durant le traitement et les poursuivre jusqu'à 5 semaines après la dernière dose de Rozlytrek. Les patients de sexe masculin ayant des partenaires en âge de procréer, doivent utiliser des méthodes hautement efficaces de contraception durant le traitement avec Rozlytrek et les poursuivre jusqu'à 3 mois après la dernière dose (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de Rozlytrek avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A augmente la concentration plasmatique d'entrectinib (voir rubrique 4.5), ce qui pourrait augmenter la fréquence ou la sévérité d'effets indésirables. Chez les patients adultes ou pédiatriques âgés de 12 ans et plus, l'administration concomitante de Rozlytrek avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être évitée. Chez les patients adultes, si l'administration concomitante ne peut être évitée, la dose de Rozlytrek doit être réduite (voir rubrique 4.2).

La consommation de pamplemousse et de produits à base de pamplemousse doit être évitée durant le traitement avec Rozlytrek.

L'administration concomitante de Rozlytrek avec un inducteur puissant ou modéré du CYP3A ou de la P-gp réduit les concentrations plasmatiques d'entrectinib (voir section 4.5), pouvant diminuer l'efficacité du Rozlytrek, et doit être évitée.

Intolérance au lactose

Rozlytrek contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladie héréditaire rare).

Colorant azoïque Jaune orangé S (E110)

Les gélules de Rozlytrek 200 mg contiennent du colorant azoïque Jaune orangé S (E110) pouvant entraîner des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'entrectinib sur d'autres médicaments

Effets d'entrectinib sur les substrats du CYP

Entrectinib est un faible inhibiteur du CYP3A4. L'administration concomitante de 600 mg d'entrectinib une fois par jour avec du midazolam administré par voie orale (un substrat sensible du CYP3A) chez les patients a augmenté l'Aire Sous la Courbe (ASC) du midazolam de 50 % mais a diminué la concentration maximale (C_{max}) de 21 %. Une attention est recommandée lorsqu'entrectinib est administré avec un substrat sensible du CYP3A4 ayant une fenêtre thérapeutique étroite (ex : cisapride, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozile, quinidine, tacrolimus, alfentanil et sirolimus), en raison d'un risque augmenté d'effets indésirables.

Effets d'entrectinib sur les substrats de la P-gp

Les données *in vitro* suggèrent qu'entrectinib a un potentiel inhibiteur sur la glycoprotéine P (P-gp).

L'administration concomitante d'une dose unique d'entrectinib à 600 mg avec de la digoxine (un substrat sensible de la P-gp) a augmenté la C_{max} de la digoxine de 28 % et l'ASC de 18 %. La clairance rénale de la digoxine était similaire entre les traitements par digoxine seule et digoxine co-administrée avec entrectinib, indiquant qu'entrectinib n'a qu'un effet minime sur la clairance rénale de la digoxine.

L'effet d'entrectinib sur l'absorption de la digoxine n'est pas considéré cliniquement pertinent mais on ignore si l'effet d'entrectinib peut être plus important sur des substrats oraux plus sensibles de la P-gp (par ex. dabigatran éxetilate).

Effets d'entrectinib sur les substrats de la BCRP

Une inhibition de la BCRP a été observée dans les études *in vitro*. La pertinence clinique de cette inhibition n'est pas connue mais une attention est recommandée en cas d'administration concomitante par voie orale de substrats sensibles de la BCRP (ex : methotrexate, mitoxantrone, topotécan, lapatinib) avec entrectinib, en raison du risque d'augmentation de l'absorption.

Effets d'entrectinib sur les substrats d'autres transporteurs

Les données *in vitro* ont montré qu'entrectinib a un faible potentiel d'inhibition sur le transporteur des anions organiques(OATP)1B1. La pertinence clinique de cette inhibition n'est pas connue mais une attention est recommandée en cas d'administration concomitante par voie orale de substrats sensibles de l'OATP1B1 (ex : atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine, répaglinide, bosentan) avec entrectinib, en raison du risque d'augmentation de l'absorption.

Effets d'entrectinib sur les substrats des enzymes régulées par le PXR

Les études *in vitro* indiquent que l'entrectinib peut induire des enzymes régulées par le récepteur du pregnane X (PXR) (par exemple, la famille des CYP2C et l'UGT). L'administration concomitante de l'entrectinib avec des substrats du CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19 (par exemple, répaglinide, warfarine, tolbutamide ou oméprazole) peut diminuer leur concentration.

Contraceptifs oraux

Actuellement, on ne sait pas si l'entrectinib peut réduire l'efficacité de contraceptifs hormonaux à action prolongée. Par conséquent, il est conseillé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux agissant en continu d'ajouter une méthode barrière (voir rubrique 4.6).

Effets d'autres médicaments sur entrectinib

D'après les données *in vitro*, le CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme d'entrectinib et la formation de son principal métabolite actif, le M5.

Effets des inducteurs du CYP3A ou de la P-gp sur l'entrectinib

L'administration concomitante de doses orales multiples de rifampicine, inducteur puissant du CYP3A, avec une dose orale unique d'entrectinib a réduit l'ASC_{inf} d'entrectinib de 77 % et la C_{max} de 56 %.

L'administration concomitante d'entrectinib avec les inducteurs du CYP3A/P-gp (comprenant, de manière non exhaustive, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, millepertuis – *Hypericum perforatum*, apalutamide, ritonavir) doit être évitée.

Effets des inhibiteurs du CYP3A ou de la P-gp sur l'entrectinib

L'administration concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, avec une dose orale unique d'entrectinib a augmenté l'ASC_{inf} de 600 % et la C_{max} de 173 %.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A (comprenant, de manière non exhaustive, ritonavir, saquinavir, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, raisin ou oranges sanguines) doit être évitée. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A est inévitable, une adaptation de la dose d'entrectinib est nécessaire (voir rubrique 4.2.).

Bien qu'un effet marqué des médicaments inhibiteurs de la P-gp sur la pharmacocinétique de l'entrectinib ne soit pas attendu, une attention est recommandée en cas d'administration concomitante d'un traitement avec des inhibiteurs puissants ou modérés de la P-gp (par exemple : vérapamil, nifédipine, félodipine, fluvoxamine, paroxétine) avec entrectinib, en raison du risque d'augmentation de l'exposition à l'entrectinib (voir rubrique 5.2).

Effets des médicaments augmentant le pH gastrique sur l'entrectinib

L'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), lansoprazole, avec 600 mg d'entrectinib a réduit l'ASC d'entrectinib de 25 % et la C_{max} de 23 %.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsqu'entrectinib est administré en concomitance avec des IPP ou d'autres médicaments augmentant le pH gastrique (p. ex., anti-H2 ou antiacides).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse supervisé par un médecin avant de débiter le traitement par Rozlytrek.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant le traitement et au moins 5 semaines après la dernière dose de Rozlytrek.

Actuellement, nous ne savons pas si l'entrectinib peut réduire l'efficacité de contraceptifs hormonaux à action prolongée (voir rubrique 4.5). Par conséquent, il est conseillé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux agissant en continu d'ajouter une méthode de contraception barrière.

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant le traitement et au moins 3 mois après la dernière dose de Rozlytrek (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'entrectinib chez la femme enceinte. D'après les études conduites chez l'animal et son mécanisme d'action, l'entrectinib peut entraîner des malformations fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Rozlytrek n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Les femmes recevant Rozlytrek doivent être informées du danger potentiel pour le fœtus. Les femmes prenant ce médicament doivent contacter leur médecin en cas de grossesse.

Allaitement

On ignore si entrectinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Rozlytrek.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet d'entrectinib sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rozlytrek a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que les symptômes disparaissent, en cas de troubles cognitifs, syncope, vision floue, ou étourdissements pendant le traitement par Rozlytrek (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient : fatigue, constipation, dysgueusie, œdème, étourdissement, diarrhée, nausée, dysesthésie, dyspnée, anémie, prise de poids, augmentation de la créatinine, douleur, troubles cognitifs, vomissement, toux, fièvre. Les effets indésirables graves les plus fréquents ($\geq 2\%$) étaient : infection pulmonaire (5,2 %), dyspnée (4,6 %), troubles cognitifs (3,8 %) et épanchement pleural (2,4 %). L'arrêt définitif du traitement suite à un effet indésirable est survenue chez 4,4 % des patients.

Tableau-résumé des réactions indésirables

Les Tableaux 5 et 6 listent les effets indésirables survenus chez les patients adultes et pédiatriques traités par Rozlytrek, dans le cadre de trois essais cliniques chez les adultes (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) et un essai clinique chez les patients pédiatriques (STARTRK-NG). La durée médiane d'exposition était de 5,5 mois.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes et par catégorie de fréquence définie selon les conventions suivantes : très fréquent $\geq 1/10$, fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque Système Organe Classe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 5 Effets indésirables survenus chez les patients adultes et pédiatriques traités par Rozlytrek dans les essais cliniques (N=504)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Effet indésirable	Tout Grade (%)	Catégorie de fréquence (Tout grade)	Grade ≥3 (%)
Infections et infestations	Infection pulmonaire ¹	13,1	Très fréquent	6,0*
	Infection urinaire	12,7	Très fréquent	2,6
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	28,2	Très fréquent	9,7
	Neutropénie ²	11,3	Très fréquent	4,4
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids	26,4	Très fréquent	7,3
	Perte de l'appétit	11,9	Très fréquent	0,2
	Hyperuricémie	9,1	Fréquent	1,8
	Déshydratation	7,9	Fréquent	1,0
	Syndrome de lyse tumorale	0,2	Peu fréquent	0,2*
Affections du système nerveux	Dysgueusie	42,3	Très fréquent	0,4
	Etourdissements ³	39,7	Très fréquent	1,2
	Dysesthésie ⁴	29,0	Très fréquent	0,2
	Troubles cognitifs ⁵	24,2	Très fréquent	4,4
	Céphalées	17,5	Très fréquent	1,0
	Neuropathie périphérique sensitive ⁶	15,7	Très fréquent	1,0
	Ataxie ⁷	15,7	Très fréquent	0,8
	Troubles du sommeil ⁸	13,5	Très fréquent	0,4
	Troubles de l'humeur ⁹	9,1	Fréquent	0,6
	Syncope	4,6	Fréquent	3,0
Affections oculaires	Vision floue ¹⁰	11,9	Très fréquent	0,4
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive ¹¹	3,0	Fréquent	2,2
	Allongement de l'intervalle QTc	2,0	Fréquent	0,6
Affections vasculaires	Hypotension ¹²	16,5	Très fréquent	2,4
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	27,0	Très fréquent	5,8*
	Toux	21,4	Très fréquent	0,6
	Epanchement pleural	6,9	Fréquent	2,8
Affections gastro-intestinales	Constipation	42,9	Très fréquent	0,4
	Diarrhée	33,5	Très fréquent	2,6
	Nausée	32,1	Très fréquent	0,8
	Vomissement	23,2	Très fréquent	1,2
	Douleurs abdominales	11,1	Très fréquent	0,6
	Dysphagie	10,1	Très fréquent	0,4
Affections hépatobiliaires	Augmentation des ASAT	17,5	Très fréquent	3,6
	Augmentation des ALAT	16,1	Très fréquent	3,4

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Effet indésirable	Tout Grade (%)	Catégorie de fréquence (Tout grade)	Grade ≥3 (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ¹³	11,5	Très fréquent	1,4
	Réaction de photosensibilité	2,8	Fréquent	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	19,6	Très fréquent	0,6
	Arthralgie	19,0	Très fréquent	0,6
	Faiblesse musculaire	12,3	Très fréquent	1,2
	Fractures ¹⁴	6,2	Fréquent	2,4
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation de la créatinine sérique	25,4	Très fréquent	0,6
	Rétention urinaire ¹⁵	10,9	Très fréquent	0,6
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹⁶	45,0	Très fréquent	5,0
	Œdème ¹⁷	37,3	Très fréquent	1,4
	Douleurs ¹⁸	24,4	Très fréquent	1,6
	Fièvre	20,0	Très fréquent	0,8

*Grades 3 à 5, intégrant les effets indésirables d'issue fatale (incluant 2 réactions de pneumonie, 2 réactions de dyspnées et 1 réaction de syndrome de lyse tumorale)

ALAT: Alanine aminotransférase

ASAT: Aspartate aminotransférase

¹ Infection pulmonaire (bronchite, infection des voies respiratoires basses, infection pulmonaire, pneumonie, infection respiratoire, infection des voies respiratoires hautes)

² Neutropénie (neutropénie, diminution du nombre de neutrophiles)

³ Etourdissements (étourdissements, vertiges, vertige orthostatique)

⁴ Dysesthésie (paresthésie, hyperesthésie, hypoesthésie, dysesthésie)

⁵ Troubles cognitifs (trouble cognitif, état confusionnel, trouble de l'attention, altération de la mémoire, amnésie, changements de l'état mental, hallucinations, délire, « hallucination visuelle » et trouble mental)

⁶ Neuropathie périphérique sensorielle (névralgie, neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, neuropathie sensorielle périphérique)

⁷ Ataxie (ataxie, trouble de l'équilibre, perturbations de la démarche)

⁸ Troubles du sommeil (hyper somnolence, insomnie, trouble du sommeil, somnolence)

⁹ Troubles de l'humeur (anxiété, affecte la capacité émotionnelle, trouble de l'affectif, agitation, humeur dépressive, humeur euphorique, altération de l'humeur, alternance de l'humeur, irritabilité, dépression, trouble dépressif persistant, retard psychomoteur)

¹⁰ Vision floue (diplopie, vision floue, altération de la vision)

¹¹ Insuffisance Cardiaque Congestive (insuffisance ventriculaire droite aiguë, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance ventriculaire droite chronique, réduction de la fraction d'éjection, œdème pulmonaire)

¹² Hypotension (hypotension, hypotension orthostatique)

¹³ Rash (éruption, éruption maculo-papuleuse, éruption prurigineuse, éruption érythémateuse, éruption papuleuse)

¹⁴ Fractures (fracture de la cheville, fracture du col du fémur, fracture du fémur, fracture du péroné, fracture du pied, fracture, fracture de l'humérus, fracture de la mâchoire, fracture des membres inférieurs, fracture pathologique, fracture des côtes, fracture par tassement de la colonne vertébrale, fracture vertébrale, fracture de stress, fracture du tibia, fracture du poignet)

¹⁵ Rétention urinaire (Rétention urinaire, incontinence urinaire, hésitation urinaire, trouble de la miction, miction urgente)

¹⁶ Fatigue (fatigue, asthénie)

¹⁷ Œdème (œdème facial, rétention hydrique, œdème généralisé, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, gonflement périphérique)

¹⁸ Douleurs (douleur dorsale, douleur au cou, douleur thoracique musculo/squelettique, douleur musculo/squelettique, acrodynie)

Tableau 6 Effets indésirables survenus chez les patients pédiatriques traités par Rozlytrek dans les essais cliniques

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Adolescents¹ (N=7)	Tous les patients pédiatriques (N=32)
Infections et infestations	Très fréquent		Infection urinaire (18,8 %), Infection pulmonaire (12,5 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie (57,1 %), Neutropénie (42,9 %)	Anémie (59,4 %), Neutropénie (43,8 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Prise de poids (57,1 %), Perte de l'appétit (14,3 %)	Prise de poids (50 %), Perte de l'appétit (31,3 %), Déshydratation (25 %)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dysgueusie (42,9 %), Dysesthésie (28,6 %), Troubles de l'humeur (28,6 %), Troubles cognitifs (14,3 %), Céphalées (14,3 %), Syncope (14,3 %), Neuropathie périphérique sensitive (14,3 %), Troubles du sommeil (14,3 %)	Céphalées (31,3 %), Dysgueusie (21,9 %), Troubles de l'humeur (28,1 %), Ataxie (15,6 %), Troubles du sommeil (13,3 %), Vertiges (12,5 %), Neuropathie périphérique sensitive (12,5 %),
Affections oculaires	Très fréquent	Vision floue (14,3 %)	
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension (14,3 %)	Hypotension (18,8 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée (28,6 %), Toux (28,6 %)	Dyspnée (18,8 %), Toux (50 %), Effusion pleurale (12,5 %)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausée (71,4 %), Douleurs abdominales (28,6 %), Constipation (28,6 %)	Nausée (46,9 %), Douleurs abdominales (28,1 %), Constipation (43,8 %), Vomissement (34,4 %), Diarrhée (37,5 %)
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation des ASAT (57,1 %), Augmentation des ALAT (42,9 %)	Augmentation des ASAT (50 %), Augmentation des ALAT (50 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent		Rash (25 %)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie (14,3 %), Myalgie (14,3 %)	Fractures (21,9 %)
	Très fréquent	Faiblesse musculaire (28,6 %)	Faiblesse musculaire (18,8 %)
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Augmentation de la créatinine sérique (57,1 %)	Augmentation de la créatinine sérique (43,8 %), Rétention urinaire (21,9 %)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Adolescents ¹ (N=7)	Tous les patients pédiatriques (N=32)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue (42,9 %), Douleurs (57,1 %), Fièvre (57,1 %)	Fatigue (43,8 %), Douleurs (46,9 %), Fièvre (56,3 %), Œdème (18,8 %)
% fait référence à tous les grades			
¹ Adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans) : Les effets indésirables de grade ≥ 3 rapportés étaient neutropénie et céphalée.			

Description d'effets indésirables spécifiques

Troubles cognitifs

Divers symptômes cognitifs ont été rapportés dans les essais cliniques (voir rubrique 4.4). Il s'agit d'événements rapportés comme des troubles cognitifs (6,3 %), un état confusionnel (7,3 %), des troubles de l'attention (43,8 %), une altération de la mémoire (4,2 %), une amnésie (2,8 %), des altérations de l'état mental (1,2 %), une hallucination (1,0 %), un délire (0,8 %), une hallucination visuelle (0,4 %) et un trouble mental (0,2 %). Des troubles cognitifs de grade 3 ont été rapportés chez 4,4 % des patients. Chez les patients adultes qui présentaient des maladies du système nerveux central à l'inclusion, la fréquence de ces effets indésirables (29,7 %) était plus élevée que chez les patients sans maladie du système nerveux central (23,1 %). Le temps médian médiane de survenue des troubles cognitifs était de 0,92 mois.

Fractures

Des fractures sont survenues chez 5,3 % (25/475) des patients adultes et 21,8 % (7/32) des patients pédiatriques. En général, il y avait une évaluation non adéquate de l'atteinte tumorale au niveau de la zone fracturée ; cependant, des anomalies radiologiques pouvant indiquer une atteinte tumorale ont été rapportées chez certains patients adultes. Des fractures bilatérales du col fémoral ont été rapportées chez 2 patients pédiatriques. Pour les deux populations, adulte et pédiatrique, la plupart des fractures était située au niveau de la hanche ou au niveau des membres inférieurs (par ex : fémoral ou tibial). Aucun patient n'a arrêté Rozlytrek en raison de fractures.

Chez les patients adultes, quelques fractures sont survenues lors d'une chute ou d'un traumatisme dans la zone touchée. Le temps médian de survenue d'une fracture était de 3,4 mois (intervalle de 0,26 mois à 18,5 mois) chez les adultes. Rozlytrek a été interrompu chez 36,0 % des adultes ayant présenté des fractures.

Chez les patients pédiatriques, toutes les fractures se sont produites suite à un faible traumatisme ou sans cause traumatique. Un total de 11 effets indésirables a été rapporté chez les 7 patients pédiatriques. Le temps médian de survenue d'une fracture était de 4,3 mois (intervalle de 2,46 mois à 7,39 mois) chez les patients pédiatriques. Rozlytrek a été interrompu chez 42,9 % (3/7) des patients pédiatriques ayant présenté des fractures. Parmi les fractures, trois étaient de grade 2 et quatre fractures étaient de grade 3. Parmi les fractures de grade 3, trois fractures étaient des événements graves. Il n'a pas été rapporté d'atteinte tumorale au niveau du site de fracture. Tous les événements de fractures sauf un se sont résolus.

Ataxie

Une ataxie (incluant des cas d'ataxie, de trouble de l'équilibre et perturbations de la démarche) a été rapportée chez 15,7 % des patients. Le délai médian de survenue d'une ataxie était de 0,4 mois (intervalle de 0,03 mois à 28,19 mois) et la durée médiane était de 0,7 mois (intervalle de 0,03 mois à 11,99 mois). Pour la majorité (67,1 %) des patients ayant présenté une ataxie, l'évolution a été favorable. Des effets indésirables liés à l'ataxie ont été observés plus fréquemment chez les patients les plus âgés (23,8 %) comparé aux patients âgés de moins de 65 ans (12,8 %).

Syncope

Une syncope a été rapportée chez 4,6 % des patients. Pour certains patients, une syncope a été rapportée avec, de manière concomitante, une hypotension, déshydratation ou allongement de l'intervalle du QTc et pour d'autres patients aucun autre évènement concomitant relié ont été rapportés.

Allongement de l'intervalle QTc

Parmi les 504 patients qui ont reçu entrectinib dans les essais cliniques, 17 (4,0 %) patients qui avaient eu au moins une évaluation de l'ECG après inclusion, ont présenté un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms après avoir démarré le traitement par entrectinib et 12 (2,8 %) patients ont présenté un intervalle QTcF \geq 500 ms (rubrique 4.4).

Neuropathie sensorielle périphérique

La neuropathie sensorielle périphérique a été rapportée chez 15,7 % des patients. Le temps médian d'apparition était de 0,49 mois (intervalle de 0,03 mois à 20,93 mois) et la durée médiane était de 0,8 mois (intervalle de 0,07 mois à 6,01 mois). La neuropathie périphérique s'est résolue pour une majorité des patients (55,7 %).

Affections oculaires

Les affections oculaires rapportées au cours des essais cliniques incluaient les événements suivants : vision floue (8,5 %), diplopie (2,6 %), troubles visuels (1,6 %). La médiane d'apparition de troubles ophtalmiques était de 1,9 mois (intervalle de 0,03 mois à 21,59 mois). La durée médiane des troubles ophtalmiques était de 1 mois (intervalle de 0,03 mois à 14,49 mois). Les troubles visuels se sont résolus pour la majorité (61,7 %) des patients.

Population pédiatrique

Le profil de tolérance global de Rozlytrek dans la population pédiatrique est similaire au profil de tolérance chez les adultes.

La tolérance de Rozlytrek chez les patients pédiatriques a été établie à partir de l'extrapolation des données issues des 3 essais cliniques, en ouvert, à un seul bras, chez les patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* (ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2) et des données issues de 32 patients pédiatriques (30 patients inclus dans l'essai STARTRK-NG et 2 patients inclus dans l'essai STARTRK-2). Parmi ces patients, 2 patients avaient moins de 2 ans, 23 patients avaient entre 2 et 11 ans, 7 patients avaient entre 12 et 17 ans.

Les effets indésirables et les anomalies biologiques de grade 3 ou 4, survenus le plus fréquemment (augmentation de l'incidence d'au moins 5 %) dans la population pédiatrique, comparée à la population adulte étaient : neutropénie (28,1 % vs 3,4 %), prise de poids (21,9 % vs 6,9 %), céphalée (6,3 % vs 0,6 %) et fractures osseuses (12,5 % vs 1,9 %).

Les données de sécurité chez les adolescents sont limitées, cependant le profil de tolérance chez les adolescents est similaire au profil de tolérance global de Rozlytrek. Les effets indésirables de grade \geq 3 rapportés chez les adolescents étaient : neutropénie et céphalée.

Patients âgés

Parmi les 504 patients ayant reçu entrectinib au cours des essais cliniques, 130 (25,8 %) des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 34 (6,7 %) de 75 ans ou plus. Le profil global de tolérance d'entrectinib chez les patients âgés est similaire à celui observé chez les patients de moins de 65 ans. Les effets indésirables se produisant le plus fréquemment chez les patients âgés comparés aux patients de moins de 65 ans étaient : étourdissements (48,5 % vs 36,6 %), augmentation de la créatininémie (31,5 % vs 23,3 %) et hypotension (21,5 % vs 14,7 %), ataxie (23,8 % vs 12,8 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - Voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique. Il n'existe aucun antidote connu à un surdosage par entrectinib.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC: L01XE56

Mécanisme d'action

Entrectinib est un inhibiteur des récepteurs kinases à tropomyosine TRKA, TRKB et TRKC (codées par les gènes *NTRK1* [*neurotrophic tyrosine receptor kinase*], *NTRK2* et *NTRK3*, respectivement), *ROS1* (*proto-oncogene tyrosine-protein kinase*), et ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), avec des valeurs de CI_{50} situées entre 0,1 et 2 nM. Le principal métabolite actif d'entrectinib, M5, a montré une puissance et une activité *in vitro* similaire contre TRK, ROS1 et ALK.

Les protéines de fusion incluant les domaines TRK, ROS1 ou ALK exercent leur activité tumorigène par une hyperactivation des voies de signalisation en aval, ce qui entraîne une prolifération cellulaire non contrôlée. Entrectinib a démontré une inhibition *in vitro* et *in vivo* de lignées cellulaires cancéreuses à partir de types tumoraux multiples incluant des tumeurs sous cutanées et intracrânielles, exprimant une fusion des gènes *NTRK*, *ROS1* et *ALK*.

Des traitements antérieurs avec d'autres médicaments inhibant les mêmes kinases peuvent entraîner une résistance à entrectinib. Des mutations de résistance du domaine kinase TRK suivant l'arrêt d'entrectinib incluent *NTRK1* (G595R, G667C) et *NTRK3* (G623R; G623E and G623K). Les mutations de résistance du domaine kinase ROS1 identifiées après l'arrêt d'entrectinib incluent G2032R, F2004C et F2004I.

Les causes moléculaires de résistance primaire à entrectinib ne sont pas connues. Par conséquent, on ne sait pas si la présence d'un facteur oncogénique concomitant à la fusion du gène *NTRK* affecte l'efficacité de l'inhibiteur de TRK.

Efficacité et sécurité cliniques

Tumeurs solides *NTRK*⁺

Efficacité chez l'adulte

L'efficacité de Rozlytrek a été évaluée dans un sous-groupe combiné de patients adultes atteints de tumeurs solides métastatique ou non résecables, exprimant une fusion du gène *NTRK*, inclus dans l'un des trois essais cliniques à un seul bras, en ouvert, multicentrique (ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2). Afin d'être inclus dans le sous-groupe combiné, les patients devaient présenter des tumeurs solides *NTRK* + confirmées ; une maladie mesurable selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1 ; un suivi d'au moins 6 mois après la première dose de Rozlytrek et ne devaient pas avoir reçu de traitement antérieur avec un inhibiteur *NTRK* (patients avec un facteur de mutation concomitant connu ont été exclus). Les patients présentant une tumeur du système nerveux central primaire ont été évalués séparément utilisant les critères RANO (*Response*

Assessment in Neuro-Oncology Criteria). Les patients recevaient 600 mg de Rozlytrek par voie orale, une fois par jour jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Les critères principaux d'efficacité étaient le taux de réponse objective (ORR) et la durée de réponse objective (DOR), évalués en aveugle par un comité de revue indépendant (CRI) utilisant les critères RECIST v1.1.

L'efficacité a été évaluée chez 74 patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*, inclus dans ces essais. Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient les suivantes : 47,3 % d'hommes, âge médian 57 ans (intervalle de 21 à 83 ans), 35 % et 14,9 % étaient âgés de plus de 65 ans et 75 ans, respectivement, 70 % de type caucasien, 17,6 % de type asiatique, 5,5 % de type hispanique ou Latino-Américain et 59,7 % n'avaient jamais fumé. Le score de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) à l'inclusion était de 0 (40,5 %), 1 (45,9 %) ou 2 (13,5 %). La plupart des patients (97,3 %) présentait une maladie métastatique [les sites les plus fréquents étant le poumon (60,8 %), les ganglions lymphatiques (52,7 %) et le cerveau (25,7 %)], 2,7 % des patients avaient une tumeur localement avancée. 86,5 % patients avaient reçu un précédent traitement anticancéreux incluant la chirurgie (82,4%), radiothérapie (63,5 %), chimiothérapie (81,1%) et 27 % des patients n'avaient reçu aucun traitement systémique pour leur maladie métastatique. Les cancers les plus fréquents étaient les suivants : sarcome (21,6 %), cancer du poumon (17,6 %), tumeurs des glandes salivaires (17,6 %), cancer de la thyroïde (9,5 %), cancer colorectal (9,5 %) et cancer du sein (8,1 %). La plupart des patients (97,3 %) exprimait une fusion du gène *NTRK*, détectée par le séquençage nouvelle génération (NGS) et 2,7 % des patients exprimaient une fusion du gène *NTRK* détecté par d'autres tests basés sur l'acide nucléique. La durée de suivi médiane, à partir de la première dose, était de 14,2 mois.

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints de tumeurs solides *NTRK*+ sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Efficacité globale (évaluée par CRI) chez les patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*

Critère d'efficacité	Rozlytrek N = 74
Critères principaux (Évalués par CRI ; critères RECIST 1.1)	
Taux de Réponse Objective (ORR) Nombre de RC + RP ORR (%) [IC à 95 %] Réponse complète, n (%) Réponse partielle, n (%)	47/74 63,5 % (51,5 ; 74,4) 5 (6,8 %) 42 (56,8 %)
Durée de Réponse Objective* (DOR) Nombre (%) de patients avec événements Médiane (mois) [IC à 95 %] Réponse durable à 6 mois (%) [IC à 95 %] Réponse durable à 9 mois (%) [IC à 95 %] Réponse durable à 12 mois (%) [IC à 95 %]	21/47 (44,7 %) 12,9 (9,3 ; NE) 71 % (58 ; 85) 65 % (51 ; 80) 55 % (39 ; 72)
NE= non évaluable. Intervalles de confiance (IC) calculés par la méthode de Clopper-Pearson. *Médianes et percentiles basés sur les estimations de Kaplan-Meier	

Les taux de réponse objective et la durée de réponse par type de tumeur chez les patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* évaluable pour l'efficacité sont présentés dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Efficacité par type de tumeur chez les patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*

Type de tumeurs	Patients (N = 74)	Taux de Réponse Globale		Durée de la Réponse
		n (%)	IC à 95 %	Intervalle (mois)
Sarcome	16	9 (56,3)	(29,9 ; 80,3)	2,8 ; 15,1
Cancer bronchique non à petites cellules	13	9 (69,2)	(38,6 ; 90,9)	1,4* ; 25,9*
Carcinome salivaire sécrétoire (MASC)	13	12 (92,3)	(64,0 ; 99,8)	2,8 ; 22,1
Cancer du sein (sécrétoire)	4	4 (100)	(39,8 ; 100)	5,5 ; 20,2*
Cancer du sein (non sécrétoire)	2	NE, RP	NA	4,2
Cancer de la thyroïde	7	3 (42,9)	(9,9 ; 81,6)	5,6 ; 10,9*
Cancer colorectal	7	2 (28,6)	(3,7 ; 71)	7,9* ; 15,2
Tumeurs neuroendocrines	4	2 (50,0)	(6,8 ; 93,2)	1,9* ; 9,2*
Cancer pancréatique	3	2 (66,7)	(9,4 ; 99,2)	7,1 ; 12,9
Cancer de l'ovaire	1	Non RC/PM	NA	26,0*
Carcinome endométrial	1	RP	NA	26,0*
Cholangiocarcinome	1	RP	NA	9,3
Cancer gastrointestinal (autres)	1	RP	NA	5,6*
Neuroblastome	1	NE	NA	NA

* Censuré
 ORR : Taux de Réponse Objective ; DOR: Durée de réponse ; MASC: Carcinome sécrétoire des glandes salivaires de type mammaire ; NA: non applicable en raison du faible nombre ou du manque de réponse; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle; PM : Progression de la maladie
 NE : non évaluable

En raison de la rareté des tumeurs exprimant une fusion du gène *NTRK*, les patients ont été étudiés parmi plusieurs types de tumeurs sur un nombre limité de patients selon le type de tumeur, entraînant une incertitude sur l'estimation du taux de réponse objective (ORR) pour chaque type de tumeur. L'ORR sur la population totale peut ne pas refléter la réponse attendue dans un type de tumeur spécifique.

L'ORR chez les 30 patients présentant une caractérisation moléculaire large avant le traitement par Rozlytrek était de 56,7 % [37,4 ; 74,5]; sur ces 30 patients, l'ORR chez les 24 patients qui présentaient d'autres altérations génomiques en plus de la fusion du gène *NTRK* était de 50 % [29,1 ; 70,9] et l'ORR chez les 6 patients sans autre altération génomique était de 83,3 % [35,9 ; 99,6].

Réponse intracrânienne

Une évaluation centralisée indépendante a été conduite dans un sous-groupe de 16 patients adultes présentant à l'inclusion des métastases cérébrales, dont 8 étaient porteurs de lésions cérébrales mesurables. La réponse intracrânienne (IC), évaluée par CRI selon les critères RECIST v. 1.1, a été rapportée chez 5 de ces 8 patients (1 RC et 4 RP), avec un ORR de 62,5 % (IC à 95 % : 24,5 ; 91,5) et une DOR non évaluable (5,0 ; NE). Quatre de ces 8 patients avaient reçu une radiothérapie intracrânienne cérébrale dans les 2 mois précédant l'initiation du traitement par Rozlytrek.

Tumeurs cérébrales primitives

Parmi les trois essais, sept patients adultes présentant des tumeurs cérébrales primitives ont été traités par Rozlytrek, avec un minimum de 6 mois de suivi. Sur ces sept patients adultes, un patient a obtenu une réponse objective évaluée par CRI selon les critères RANO.

Efficacité dans la population pédiatrique

L'efficacité de Rozlytrek chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus a été basée sur une extrapolation des données issues des trois essais cliniques, en ouvert, à un seul bras chez les patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* (*ALKA*, *STARTRK-1* et *STARTRK-2*), et des données d'efficacité et de pharmacocinétique chez les patients pédiatriques inclus dans l'essai *STARTRK-NG*. La meilleure réponse globale, évaluée par CRI chez 5 patients pédiatriques (tous les patients étaient âgés de moins de 12 ans et ont eu un suivi de plus de 6 mois ; 3 patients étaient atteints de tumeurs solides et 2 patients étaient atteints de tumeurs cérébrales primitives), a montré 2 réponses complètes (glioblastome épithélial et fibrosarcome infantile) et 3 réponses partielles (gliome de haut grade, fibrosarcome infantile et mélanome métastatique). Les réponses de 4 patients pédiatriques sur 5 étaient en cours lors du recueil des données (voir rubrique 4.2).

CPNPC ROS1+

L'efficacité de Rozlytrek a été évaluée sur un sous-groupe combiné de patients atteints de CPNPC ROS1+ métastatique, qui recevaient 600 mg de Rozlytrek, par voie orale, une fois par jour et étaient inclus dans un des trois essais cliniques multicentriques, à un seul bras, en ouvert (*ALKA*, *STARTRK-1* et *STARTRK-2*). Afin d'être inclus dans le sous-groupe combiné, les patients devaient être atteints d'un CPNPC ROS1+, confirmé histologiquement, métastatique ou récurrent, avoir un statut de performance ECOG ≤ 2 , une maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1, un suivi d'au moins 6 mois et ne devaient pas avoir précédemment reçu d'inhibiteur ROS1. A l'inclusion, les lésions cérébrales étaient évaluées pour tous les patients.

Les critères principaux d'efficacité étaient le Taux de Réponse Objective (ORR) et la Durée de Réponse Objective (DOR), évalués par CRI selon les critères RECIST v1.1. Les critères secondaires d'efficacité étaient la Survie Sans Progression (PFS), la Survie Globale (OS) et, chez les patients porteurs de métastases cérébrale à l'inclusion, le Taux de Réponse Objective intracrânienne (IC-ORR) et la Durée de Réponse Objective intracrânienne (IC-DOR) (également évalués par CRI selon les critères RECIST v1.1).

L'efficacité a été évaluée chez 161 patients atteints d'un CPNPC ROS1+. A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques étaient les suivantes : 35,4 % d'hommes d'âge médian 54 ans (de 20 ans à 86 ans), 24,2 % et 4,3 % étaient âgés de plus de 65 ans et 75 ans, respectivement, 44,1 % de type caucasien, 45,3 % de type asiatique, 4,3 % de type africain, 2,6 % de type hispanique ou Latino-Américains et 62,7 % n'avait jamais fumé. Le score de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (41 %), 1 (49,1 %) ou 2 (9,9 %). La plupart des patients (98,1 %) présentait des métastases [les sites les plus fréquents étaient les ganglions lymphatiques (69,6 %), le poumon (50,3 %) et le cerveau (32,9 %)], 1,9 % des patients présentaient une tumeur localement avancée et 37,3 % des patients n'avaient jamais reçu de traitement systémique pour leur maladie métastatique. La positivité de *ROS1* a été déterminée par NGS chez 83 % des patients, par FISH chez 9 % des patients, et par RT-PCR chez 8 % des patients. La durée de suivi médiane, depuis la première dose, était de 15,8 mois.

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1+ sont résumés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Efficacité globale (CRI) chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1+

Critère d'efficacité	Rozlytrek N = 161
<i>Critères principaux (évalués par CRI, RECIST 1.1)</i>	
Taux de Réponse Objective Nombre de RC+RP ORR (%) [IC à 95 %] Réponse complète, n (%) Réponse partielle, n (%)	108/161 67,1 % (59,25; 74,27) 14 (8,7 %) 94 (58,4 %)
Durée de Réponse* Nombre (%) de patients avec événements Intervalle (mois) Réponse durable à 6 mois (%) [IC à 95 %] Réponse durable à 9 mois (%) [IC à 95 %] Réponse durable à 12 mois (%) [IC à 95 %]	48/108 (44,4 %) 1,8** ; 42,3** 83 % (76; 90) 75 % (67 ; 84) 63 % (53 ; 73)
<i>Critères secondaires (évalués par CRI, RECIST 1.1)</i>	
Survie Sans Progression (PFS)* Nombre (%) de patients avec événements PFS à 6 mois (%) [IC à 95 %] PFS à 9 mois (%) [IC à 95 %] PFS à 12 mois (%) [IC à 95 %]	82/161 (50,9 %) 77 % (70 ; 84) 66 % (58 ; 74) 55 % (47 ; 64)
Survie globale (OS)* Nombre (%) de patients avec événements OS à 6 mois (%) [IC à 95 %] OS à 9 mois (%) [IC à 95 %] OS à 12 mois (%) [IC à 95 %]	38/161 (23,6 %) 91 % (87 ; 96) 86 % (81 ; 92) 81 % (74 ; 87)
NE, non évaluable. Intervalles de confiance (IC) calculés par la méthode de Clopper-Pearson. *Taux sans événement basés sur les estimations de Kaplan-Meier ** Censuré	

Chez les patients atteints d'un CBNPC ROS1+, évaluable pour l'efficacité, avec un suivi \geq 12 mois (N=94), le Taux de Réponse Objective était de 73,4 % (IC à 95 % : 63,3 – 82), la médiane de durée de réponse était de 16,5 mois (IC à 95 % : 14,6 – 28,6) et la médiane de survie sans progression était de 16,8 mois (IC à 95 % : 12 – 21,4).

Réponse intracrânienne

Une évaluation centralisée indépendante a été conduite dans un sous-groupe de 46 patients adultes atteints d'un CPNPC ROS1+, dont 24 présentaient des métastases cérébrales à l'inclusion. La réponse intracrânienne, évaluée par CRI selon les critères RECIST v. 1.1, a été rapportée chez 19 de ces 24 patients (3 RC et 16 RP), avec un ORR de 79,2 % (IC à 95 % : 57,8 - 92,9). Le pourcentage de patients (IC à 95 %) avec une durée de réponse \geq 6 mois, \geq 9 mois et \geq 12 mois était de 76 % (56 – 97), 62 % (38 – 86) et 55 % (29 – 80), respectivement (estimations Kaplan-Meier). Neuf de ces 24 patients avaient reçu une radiothérapie intracrânienne cérébrale dans les 2 mois précédant l'initiation du traitement par Rozlytrek.

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence Européenne des Médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rozlytrek dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques, exprimant une fusion du gène *NTRK* (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques d'entrectinib et de son principal métabolite actif (M5) ont été caractérisés chez des patients atteints de tumeurs solides *NTRK*+ et de CPNPC *ROS1*+, ainsi que chez des sujets sains. La pharmacocinétique d'entrectinib et de son métabolite M5 est linéaire et n'est pas dose-dépendante ou temps-dépendant. L'état d'équilibre est atteint en une semaine pour entrectinib et deux semaines pour le métabolite M5, après une administration quotidienne de Rozlytrek.

D'après des données *in vitro*, entrectinib est un substrat de faible affinité de la P-gp. La contribution exacte de la P-gp *in vivo* n'est pas connue. Le métabolite M5 est un substrat de la P-gp. L'entrectinib n'est pas un substrat de la BCRP mais son métabolite M5 est un substrat de la BCRP. Entrectinib et le métabolite M5 ne sont pas des substrats des transporteurs d'anions organiques OATP1B1 ou OATP1B3.

Absorption

Après administration d'une dose orale unique de 600 mg de Rozlytrek, non à jeun, chez des patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* et d'un CPNPC *ROS1*+, entrectinib a été rapidement absorbé, le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) étant d'environ 4 à 6 heures. D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'état d'équilibre plasmatique est atteint en 5 jours pour entrectinib, à la dose de 600 mg une fois par jour.

La prise de nourriture n'a eu aucun effet significatif, d'un point de vue clinique, sur la biodisponibilité d'entrectinib.

Distribution

Entrectinib et son principal métabolite actif, le M5, se lient fortement aux protéines plasmatiques chez l'homme, indépendamment des concentrations du médicament. Dans le plasma humain, entrectinib et le métabolite M5 avaient un taux similaire de liaison aux protéines, soit > 99 % aux concentrations cliniquement pertinentes.

Après une dose orale unique d'entrectinib, le volume de distribution (moyenne géométrique) (V_z/F) était de 600 L, ce qui suggère une large distribution de la substance active. Entrectinib a démontré, à l'état d'équilibre, des ratios de concentration cerveau-plasma entre 0,4 et 2,2 dans plusieurs espèces animales (souris, rats et chiens), à des expositions systémiques cliniquement pertinentes.

Biotransformation

Entrectinib est métabolisé principalement par le CYP3A4 (~76 %). Les contributions mineures de plusieurs autres CYP et de l'UGT1A4 ont été estimées à < 25 % au total. Le métabolite actif M5 (formé par le CYP3A4) et le N-glucuroconjugué direct, le M11 (formé par l'UGT1A4), sont les deux métabolites majeurs identifiés dans la circulation.

Elimination

A partir d'une estimation sur un modèle pharmacocinétique de population, l'accumulation moyenne à l'état d'équilibre, après administration de 600 mg d'entrectinib une fois par jour, était de 1,89 ($\pm 0,381$) et de 2,01 ($\pm 0,437$) pour le métabolite M5. Après administration d'une dose unique de [^{14}C]-entrectinib, 83 % de radioactivité a été excrétée dans les fèces (36 % de la dose était sous forme inchangée d'entrectinib et 22 % était sous forme de métabolite M5), avec une excrétion minimale dans les urines (3 %).

Entrectinib et le métabolite M5 représentent environ 73 % de la radioactivité dans la circulation générale à la C_{max} , et près de la moitié de la radioactivité totale à l' ASC_{INF} .

L'analyse pharmacocinétique de population a estimé la clairance apparente (CL/F) à 19,6 L/h et 52,4 L/h pour entrectinib et le métabolite M5, respectivement. Les demi-vies d'élimination d'entrectinib et du métabolite M5 ont été estimées à 20 et 40 heures, respectivement.

Linéarité/Non-linéarité

Entrectinib présente une cinétique linéaire dans la plage de doses de 100 mg à 600 mg.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Population pédiatrique

Les données issues des analyses pharmacocinétique de population montrent que chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, l'administration d'une dose de 400 mg de Rozlytrek une fois par jour pour une surface corporelle comprise entre 1,11 et 1,50 m² et d'une dose de 600 mg de Rozlytrek une fois par jour pour une surface corporelle $\geq 1,51$ m² aboutit à une exposition similaire à celle observée chez les adultes recevant 600 mg de Rozlytrek une fois par jour.

Patients âgés

L'analyse pharmacocinétique n'a révélé aucune différence d'exposition à entrectinib entre les patients âgés de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes.

Insuffisance rénale

Entrectinib et son métabolite actif M5 sont excrétés de manière inchangée en quantités négligeables dans les urines (~ 3 % d'une dose), ce qui indique que la clairance rénale joue un rôle mineur dans l'élimination d'entrectinib. A partir des analyses pharmacocinétiques de population, la pharmacocinétique d'entrectinib n'est pas significativement affectée en cas d'insuffisance rénale. L'impact d'une insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique d'entrectinib n'est pas connu.

Insuffisance hépatique

Entrectinib étant principalement métabolisé par le foie, une insuffisance hépatique risque d'augmenter les concentrations plasmatiques d'entrectinib et/ou de son principal métabolite actif, le métabolite M5. Les données cliniques chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées.

Il n'a pas été observé de différence significative de la pharmacocinétique d'entrectinib en cas d'insuffisance hépatique légère. L'impact d'une insuffisance hépatique modérée à sévère sur la pharmacocinétique d'entrectinib n'est pas connu.

Effets sur l'âge, le poids, l'origine ethnique et le genre

Aucune différence cliniquement significative de pharmacocinétique d'entrectinib n'a été observée selon l'âge (de 4 ans à 86 ans), le sexe, l'origine ethnique (Asiatique, Afro-américaine et Caucasienne) et le poids (entre 32 kg et 130 kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite pour établir le potentiel carcinogène de l'entrectinib.

Mutagénicité

L'entrectinib ne s'est pas montré mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse *in vitro* (test d'Ames) mais a démontré une possible ségrégation anormale des chromosomes (aneugénicité) dans des lymphocytes de sang périphérique humain en culture. L'entrectinib n'a pas eu d'effet clastogène ou aneugène dans le test *in vivo* sur micronoyaux de rat et n'a pas induit de lésions de l'ADN dans un test comète chez le rat.

Altération de la fertilité

Aucune étude dédiée n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet de entrectinib sur la fertilité. Aucun effet indésirable de l'entrectinib sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observé dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien, à des doses représentant environ 2,4 fois et 0,6 fois, respectivement, l'exposition humaine d'après l'AUC à la posologie recommandée chez l'homme.

Toxicité sur la reproduction

Une étude de développement embryo-fœtal chez le rat a mis en évidence une toxicité maternelle (réduction de la consommation de nourriture et de la prise de poids) et des malformations fœtales (y compris des défauts de fermeture et des malformations des vertèbres et des côtes) à la dose de 200 mg/kg/jour d'entrectinib, ce qui représente près de 2 fois l'exposition humaine (AUC) à la posologie conseillée. Un effet dose réponse dépendante diminue le poids corporel des fœtus (faible, modérée et forte dose) et une moindre ossification du squelette (modérée et forte dose) ont été observés à des expositions équivalentes à < 2 fois l'exposition humaine (AUC) à la posologie recommandée.

Etude de toxicité à doses répétées

Au cours des études à doses répétées conduites chez les chiens adultes et les rats (adultes et jeunes), des toxicités liées à entrectinib ont été observées au niveau du système nerveux central (convulsions, démarche anormale, tremblements) à des expositions $\geq 0,2$ fois l'exposition humaine [C_{max}] à la posologie recommandée, au niveau de la peau (cicatrices, ulcères) ainsi qu'une diminution de la lignée des globules rouges pour une exposition $\geq 0,1$ fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée. Chez les rats et chiens adultes, des effets sur le foie (augmentation des ALAT et nécroses hépatocellulaires) ont été observés à une exposition $\geq 0,6$ fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée. Chez les chiens, des diarrhées ont également été observées à une exposition $\geq 0,1$ fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée ainsi qu'un allongement de l'intervalle du QT/QTc à $\geq 0,1$ fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée.

Etude toxicologique chez le rat juvénile

Dans une étude de toxicité de 13 semaines chez des rats juvéniles, les animaux recevaient des doses quotidiennes du 7^{ème} au 97^{ème} jour après la naissance (correspondant approximativement chez l'homme à l'intervalle nouveau-né – âge adulte). Outre les effets sur le SNC, la ptose et la peau, une diminution

de la lignée des globules rouges, et des effets sur la croissance et le développement ont été observés durant les phases d'administration et de récupération, notamment une perte de poids corporel et un retard de maturation sexuelle (≥ 4 mg/kg/jour, soit environ 0,1 fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée). Des déficits lors des évaluations neurocomportementales incluant une batterie d'observation fonctionnelle (diminution de l'étalement du pied à la pose, diminution de la force de préhension des membres avant et arrière qui semblait se manifester à un âge plus avancé) et des tests d'apprentissage et de mémoire (≥ 8 mg/kg/jour, environ 0,2 fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée), ainsi qu'un rétrécissement du fémur (≥ 16 mg/kg/jour, environ 0,3 fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée) ont été observés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Composition de la gélule

Acide tartrique
Lactose
Hypromellose
Crospovidone
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172 – gélule à 100 mg)
Jaune orange S (E110 – gélule à 200 mg)

Encre d'impression

Gommes laques
Propylène glycol
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Rozlytrek 100 mg gélules

Flacon PEHD contenant 30 gélules, muni d'un bouchon d'inviolabilité, d'une fermeture de sécurité enfant et d'un dessiccant en gel de silice intégré dans le bouchon.

Rozlytrek 200 mg gélules

Flacon PEHD contenant 90 gélules, muni d'un bouchon d'inviolabilité, d'une fermeture de sécurité enfant et d'un dessiccant en gel de silice intégré dans le bouchon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 juillet 2020

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne des Médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, la mesure ci-après :

Description	Date
Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de mieux caractériser l'efficacité d'entrectinib chez les patients atteints, à l'initial, de maladie du système nerveux central, le titulaire d'AMM doit conduire un essai contrôlé, randomisé versus crizotinib chez les patients naïfs de traitement atteints d'un CPNPC <i>ROS1+</i> et en soumettre les résultats. Le critère principal sera la survie sans progression dans le sous-groupe de patients atteints de métastases cérébrales à l'inclusion. Le rapport d'étude clinique doit être soumis pour :	31 décembre 2027

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14-bis, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Afin de confirmer davantage l'efficacité d'entrectinib, indépendamment de l'histologie, chez les patients adultes et pédiatriques, le titulaire de l'AMM doit soumettre une analyse « poolée » sur un échantillon plus important de patients exprimant une fusion du gène <i>NTRK</i> , issus des études en cours STARTRK-2 et STARTRK-NG et de tout essai clinique complémentaire conduit selon un protocole autorisé. Le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats d'une analyse intermédiaire de sécurité et d'efficacité des patients <i>NTRK</i> adultes et pédiatriques, dont les adolescents, évaluables pour l'efficacité, disponibles selon le plan d'analyse statistique intégré.	31 mars 2027
Afin d'étudier plus précisément l'impact de la présence/l'absence d'autre altération moléculaire sur l'efficacité d'entrectinib, le titulaire d'AMM doit soumettre les résultats issus du profilage génomique tumoral sérique et/ou tissulaire, lorsqu'il est disponible à l'inclusion et lors de la progression, conjointement avec les résultats cliniques par histologie tumorale des patients issus de l'analyse « poolée » actualisée.	31 mars 2027

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI CARTON EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rozlytrek 100 mg gélules
entrectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une gélule contient 100 mg d'entrectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice du produit pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1460/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rozlytrek 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rozlytrek 100 mg gélules
entrectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une gélule contient 100 mg d'entrectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice du produit pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rozlytrek 200 mg gélules
entrectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une gélule contient 200 mg d'entrectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et le colorant azoïque Jaune Orangé S (E110). Voir la notice du produit pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

90 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1460/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rozlytrek 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rozlytrek 200 mg gélules
entrectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une gélule contient 200 mg d'entrectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et le colorant azoïque Jaune Orangé S (E110). Voir la notice du produit pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

90 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHE

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Rozlytrek 100 mg gélules Rozlytrek 200 mg gélules entrectinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité d'emploi. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Rozlytrek et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rozlytrek
3. Comment prendre Rozlytrek
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rozlytrek
6. Contenu de l'emballage et informations supplémentaires

1. Qu'est-ce que Rozlytrek et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Rozlytrek

Rozlytrek est un médicament anticancéreux qui contient une substance active appelée entrectinib.

Dans quels cas Rozlytrek est-il utilisé

Rozlytrek est utilisé pour traiter :

- les adultes, et les enfants âgés de 12 ans et plus, atteints d'une tumeur solide (cancer) qui peut être localisée dans différentes parties du corps causée par une modification du gène appelé Neutrophilic Tyrosine Receptor Kinase (« *NTRK* positif »), ou
- les adultes atteints d'une forme de cancer appelée « cancer du poumon non à petites cellules » (CPNPC) causée par une modification du gène *ROS1*.

Tumeurs cancéreuses solides exprimant une fusion du gène *NTRK*

Il est utilisé quand :

- un test a montré que vos cellules cancéreuses expriment une modification du gène appelé « *NTRK* » et qu'elles se sont propagées au sein de l'organe affecté ou à d'autres organes de votre corps, ou que la chirurgie en vue d'enlever la tumeur est susceptible d'entraîner des complications sévères (voir ci-dessous la rubrique *Comment Rozlytrek agit-il ?*) et
- vous n'avez pas reçu de traitement avec des médicaments appelés inhibiteurs du gène *NTRK*
- les autres traitements n'ont pas agi ou ne vous conviennent pas.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) *ROS1*-positif

Il est utilisé si votre cancer pulmonaire :

- est « *ROS1*-positif » (*ROS1*+) – cela signifie que vos cellules cancéreuses ont une modification du gène appelé « *ROS1* » (voir ci-dessous la rubrique *Comment Rozlytrek agit-il ?*),
- s'est étendu à d'autres parties de votre organisme (métastasé) et
- que vous n'avez pas déjà reçu de traitements par des médicaments appelés inhibiteurs *ROS1*.

Comment Rozlytrek agit-il ?

Des modifications au niveau des gènes *NTRK* ou *ROS1* produisent des enzymes défectueuses, qui facilitent la croissance des cellules cancéreuses. Rozlytrek agit en bloquant l'activité anormale de ces enzymes.

Rozlytrek peut ralentir ou stopper la croissance du cancer. Il peut aussi aider à réduire le volume de la tumeur.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rozlytrek

Ne prenez jamais Rozlytrek:

- si vous êtes allergique à entrectinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Rozlytrek.

Mises en garde et précautions d'emploi

Interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Rozlytrek si :

- vous avez récemment eu une perte de mémoire, une confusion, des hallucinations ou des modifications de l'état mental
- vous avez des antécédents de fractures osseuses ou de pathologies pouvant augmenter le risque de fractures osseuses, appelées « ostéoporose » ou « ostéopénie »
- vous prenez un traitement médicamenteux pour diminuer les taux d'acides uriques dans votre sang
- vous avez une insuffisance cardiaque – incapacité de votre cœur à pomper correctement le sang pour fournir l'oxygène à tout l'organisme – les signes peuvent être : une toux, un essoufflement et des gonflements des jambes et des bras.
- vous avez ou avez eu des troubles cardiaques ou un problème de conduction cardiaque appelé « allongement de l'intervalle QT » – visible sur un « électrocardiogramme » (ECG) ou des taux faibles dans votre sang d'électrolytes (potassium, magnésium, calcium ou phosphore).
- vous avez un trouble héréditaire appelé « intolérance au galactose », « déficit congénital en lactase » ou « syndrome de malabsorption du glucose-galactose ».

Prise d'autres médicaments avec Rozlytrek

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris un autre médicament, ou pourriez prendre tout autre médicament. Rozlytrek peut perturber le mécanisme d'action d'autres médicaments, qui eux-mêmes peuvent perturber le mécanisme d'action de Rozlytrek.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (antifongiques) – comme le ketoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole
- médicaments utilisés pour traiter le Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) / l'infection à Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) – comme le ritonavir ou le saquinavir

- un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression – le millepertuis
- médicaments utilisés pour traiter les convulsions ou crises épileptiques (antiépileptiques) – comme la phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital
- médicaments utilisés pour traiter la tuberculose – comme la rifampicine, la rifabutine.
- médicaments utilisés pour traiter les tumeurs solides et hématologiques – topotécan, lapatinib, mitoxantrone, apalutamide, méthotrexate
- un médicament pour traiter l'inflammation des articulations ou les maladies auto-immunes articulaires (polyarthrite rhumatoïde) – méthotrexate
- un médicament pour traiter les maux de tête de type migraineux – ergotamine
- un médicament pour soulager des douleurs sévères – fentanyl
- un médicament pour traiter les maladies mentales (psychoses) ou les mouvements et paroles involontaires, aussi appelé Syndrome de Gilles de la Tourette – pimozide
- un médicament pour traiter un rythme cardiaque irrégulier – quinidine
- médicaments pour prévenir la formation de caillots sanguins – warfarine, dabigatran étexilate
- médicaments pour le reflux gastrique (brûlures d'estomac) – cisapride, oméprazole
- médicaments visant à réduire le cholestérol sanguin – atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine
- médicaments visant à réprimer la réaction immunitaire du corps ou prévenir le rejet par le système immunitaire du corps d'organes transplantés – sirolimus, tacrolimus, ciclosporine
- médicaments utilisés pour traiter la dépression – paroxétine, fluvoxamine
- médicaments visant à réduire le taux sanguin de sucre – répaglinide, tolbutamide
- médicaments visant à corriger l'hypertension artérielle – bosentan, fêlodipine, nifédipine, vérapamil.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Rozlytrek.

Rozlytrek avec des aliments/boissons

Ne buvez pas de jus de pamplemousse ou ne mangez pas de pamplemousse ou d'oranges de Séville pendant votre traitement par Rozlytrek. Cela pourrait augmenter la quantité de Rozlytrek dans votre corps à un niveau nocif.

Grossesse, allaitement et fertilité

Femmes et contraception

Vous ne devez pas être enceinte pendant la prise de ce médicament, car il peut être nocif pour l'enfant à naître. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode hautement efficace de contraception pendant toute la durée de traitement et la poursuivre pendant au moins 5 semaines après l'arrêt du traitement.

On ne sait pas si Rozlytrek peut réduire l'effet des médicaments contraceptifs (pilules ou implants hormonaux contraceptifs). En conséquence et afin d'éviter une grossesse pendant votre traitement avec Rozlytrek, vous devez pendant toute la durée du traitement, avoir recours à une méthode efficace de contraception supplémentaire telle qu'une méthode barrière (ex : préservatif) et la poursuivre jusqu'à 5 semaines après l'arrêt du traitement.

Consultez votre médecin pour connaître les méthodes contraceptives les mieux adaptées pour vous et votre partenaire.

Hommes et contraception

Votre partenaire ne doit pas être enceinte pendant que vous prenez ce médicament, car il peut être nocif pour l'enfant à naître. Si votre partenaire est une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode hautement efficace de contraception pendant le traitement et la poursuivre pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Consultez votre médecin pour connaître les méthodes contraceptives les mieux adaptées pour vous et votre partenaire.

Grossesse

- Ne prenez pas Rozlytrek si vous êtes enceinte. Ce médicament peut être nocif pour l'enfant à naître.
- Si vous êtes enceinte pendant le traitement par ce médicament ou au cours des 5 semaines qui suivent la dernière prise de ce médicament, prévenez immédiatement votre médecin.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant la prise de ce médicament. On ignore en effet si Rozlytrek peut passer dans le lait maternel – il pourrait alors être nocif pour l'enfant à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Rozlytrek peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Rozlytrek peut aussi provoquer:

- une vision floue
- des étourdissements
- une syncope (évanouissement)
- une sensation de fatigue
- avoir une altération de l'état mental, état confusionnel ou vision de choses inexistantes (hallucinations).

Si cela se produit, vous ne devez pas conduire, ni utiliser une bicyclette ou des machines lourdes jusqu'à ce que vos symptômes aient disparu. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour vous assurer que vous pouvez conduire ou utiliser des machines.

Rozlytrek contient du :

- **lactose** (un type de sucre). Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.
- **jaune orangé S (E 110) uniquement dans les gélules de 200 mg.** Il s'agit d'un colorant pouvant provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Rozlytrek

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

A quelle dose ?

Adultes

- La posologie recommandée est de 3 gélules de 200 mg, une fois par jour (quantité totale 600 mg).
- Si vous ne vous sentez pas bien, votre médecin pourra selon le cas réduire votre dose, suspendre le traitement pendant une courte période ou arrêter définitivement le traitement.

Enfants

- Rozlytrek peut être utilisé chez les enfants âgés de 12 ans et plus.
- Votre médecin déterminera la bonne dose à prendre – cela dépendra de la taille et du poids de l'enfant.

Comment le prendre ?

Prenez Rozlytrek par voie orale – avec ou sans aliments. Avalez chaque gélule entière, sans l'ouvrir ni la dissoudre. En effet, le contenu de la gélule est très amer.

Si vous vomissez après avoir pris Rozlytrek

Si vous vomissez immédiatement après avoir pris une dose de Rozlytrek, prenez une autre dose.

Si vous avez pris plus de Rozlytrek que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Rozlytrek que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou allez immédiatement à l'hôpital. Prenez avec vous la boîte de médicament et cette notice.

Si vous oubliez de prendre Rozlytrek

- Si votre prochaine dose est prévue dans plus de 12 heures, prenez la dose oubliée dès que vous y pensez.
- Si votre prochaine dose est prévue dans moins de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée. Puis, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous cessez de prendre Rozlytrek

N'arrêtez pas ce traitement sans en parler à votre médecin. Il est important de prendre Rozlytrek tous les jours, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament.

Effets indésirables graves

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants après avoir pris Rozlytrek. Votre médecin pourra alors diminuer votre dose, arrêter temporairement ou définitivement votre traitement :

- vous avez une toux, un essoufflement et un œdème des jambes ou des bras (rétention hydrique). Ceux-ci peuvent être les signes de troubles cardiaques,
- vous vous sentez confus, avez des changements d'humeur, des troubles de la mémoire ou des hallucinations (voir des choses inexistantes),
- vous avez la sensation de vertiges, d'étourdissements ou avez la sensation que votre cœur bat irrégulièrement ou plus vite, qui peuvent être le signe d'un trouble du rythme cardiaque,
- vous remarquez une douleur au niveau de vos articulations, une douleur au niveau des os, des déformations ou des changements dans votre capacité à vous déplacer,
- vous avez des troubles rénaux ou de l'arthrite pouvant être le résultat d'un taux d'acide urique élevé dans le sang

Autres effets indésirables

Prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10 :

- sensation de fatigue
- constipation

- altérations du goût
- sensation de perte d'équilibre ou de vertige
- gonflement
- diarrhée
- nausées
- sensation de toucher anormale à type de démangeaisons, de picotements ou une sensation de brûlure
- nombre insuffisant de globules rouges (anémie)
- essoufflement
- prise de poids
- augmentation des taux sanguins de créatinine (substance normalement éliminée dans les urines par le rein)
- douleur, y compris douleurs dorsales, douleurs cervicales, douleurs musculosquelettiques, douleurs dans les membres
- vomissements
- toux
- fièvre
- douleurs musculaires
- douleurs articulaires
- maux de tête
- tension artérielle basse
- augmentation des taux sanguins de certaines enzymes hépatiques (ASAT/ALAT)
- sensation désagréable anormale dans les bras ou les jambes
- perte de la coordination musculaire, marche instable
- perturbation du sommeil
- infection pulmonaire
- infection urinaire
- faiblesse musculaire
- diminution de l'appétit
- vision floue
- éruption cutanée
- diminution d'un type de globules blancs appelé neutrophiles
- maux de ventre
- incapacité à vider entièrement la vessie
- difficultés de déglutition

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 :

- troubles de l'humeur
- déshydratation
- liquide dans vos poumons
- évanouissement
- augmentation de la sensibilité de la peau à la lumière extérieure

Peu fréquents: peuvent toucher moins de 1 personne sur 100 :

- changements de certains composés chimiques dans votre sang causés par un relargage rapide des cellules tumorales pouvant entraîner des dommages au niveau des organes, dont les reins, le cœur et le foie.

Prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de**

déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rozlytrek

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon, après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et informations supplémentaires

Ce que contient Rozlytrek

La substance active est l'entrectinib.

Rozlytrek 100 mg : une gélule contient 100 mg d'entrectinib.

Rozlytrek 200 mg : une gélule contient 200 mg d'entrectinib.

Les autres composants sont :

- *Contenu de la gélule* : acide tartrique, lactose (voir rubrique 2 'Rozlytrek contient du lactose'), hypromellose, crospovidone, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
- *Enveloppe de la gélule* : hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (pour Rozlytrek 100 mg, gélule), Jaune orangé S (E 110) (pour Rozlytrek 200 mg, gélule. Voir la rubrique 2 'Rozlytrek contient du Jaune orangé S (E 110)').
- *Encre d'impression* : Gomme laques, propylène glycol, laque d'aluminium carmin d'indigo (E132).

Comment se présente Rozlytrek et contenu de l'emballage

Rozlytrek 100 mg gélules se présente sous forme d'une gélule jaune opaque, avec la mention ENT 100 imprimée en bleu sur le corps de la gélule.

Rozlytrek 200 mg gélules se présente sous forme d'une gélule jaune opaque, avec la mention ENT 200 imprimée en bleu sur le corps de la gélule.

Les gélules sont conditionnées en flacons contenant soit:

- 30 gélules de Rozlytrek 100 mg, soit
- 90 gélules de Rozlytrek 200 mg.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Roche a/s c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}><{mois AAAA}>.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>,

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE, PRESENTEES PAR L'AGENCE
EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.