VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 100 mg harde kapsler
Rozlytrek 200 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Rozlytrek 100 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 100 mg entrektinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt
Hver harde kapsel inneholder 65 mg laktose.

Rozlytrek 200 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 200 mg entrektinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt
Hver harde kapsel inneholder 130 mg laktose og 0,6 mg av azofargestoffet paraoransje FCF (E 110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Rozlytrek 100 mg harde kapsler

Størrelse 2 (lengde 18 mm), hard kapsel med gul, opak bunn og topp, merket med ENT 100 i blått trykk på bunnen.

Rozlytrek 200 mg harde kapsler

Størrelse 0 (lengde 21,7 mm), hard kapsel med oransje, opak bunn og topp, merket med ENT 200 i blått trykk på bunnen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (*NTRK*) genfusjon

Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter eldre enn 1 måned som har solide tumorer med *NTRK*-genfusjon,

- og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og
- som ikke har mottatt tidligere behandling med *NTRK*-hemmer
- som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer (se pkt. 4.4 og 5.1).

ROS1-genfusjon

Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med *ROS1*-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Rozlytrek skal startes av lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Seleksjon av pasienter

NTRK-genfusjon
En validert analysemetode er nødvendig for seleksjon av pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer. *NTRK*-genfusjonspositiv status må være fastslått før oppstart av behandling med Rozlytrek (se pkt. 5.1).

ROS1-genfusjon
En validert analysemetode er nødvendig for seleksjon av voksne pasienter med *ROS1*-positiv NSCLC. *ROS1*-positiv status må være fastslått før oppstart av behandling med Rozlytrek (se pkt. 5.1).

Dosering

Rozlytrek er tilgjengelig som harde kapsler eller filmdrasjerte granulater.

Legen bør forskrive den mest passende farmasøytiske formuleringen i henhold til nødvendig dose og pasientens behov.

- Hele kapsler anbefales for pasienter som kan svelge hele kapsler og hvor den nødvendige dosen er 100 mg eller et multippel av 100 mg. Pasienter som har problemer med eller ikke er i stand til å svelge kapsler eller som trenger enteral administrering (f.eks. gastrisk eller nasogastrisk) kan få behandling med Rozlytrek kapsler administrert som oral suspensjon. Se avsnittet om administrasjonsmåte nedenfor og pkt. 6.6.

- Rozlytrek filmdrasjerte granulater anbefales for pediatriske pasienter som har problemer med eller ikke er i stand til å svelge kapsler, men som kan svelge myk mat og hvor den nødvendige dosen er 50 mg eller et multippel av 50 mg. Filmdrasjerte granulater bør strøs på myk mat. Se preparatomtalen for Rozlytrek filmdrasjerte granulater for forskrivningsinformasjon.

Voksne

Til voksne er den anbefalte dosen 600 mg entrektinib én gang daglig.

Pediatrisk populasjon

Pediatrisk populasjon > 6 måneder
Den anbefalte dosen for pediatriske pasienter > 6 måneder er basert på kroppsoverflate (BSA) (se Tabell 1). Pasienter som har problemer med eller ikke er i stand til å svelge kapsler, men som kan svelge myk mat, kan få behandling med Rozlytrek filmdrasjerte granulater. Se preparatomtalen for Rozlytrek filmdrasjerte granulater for forskrivningsinformasjon.

Tabell 1: Anbefalt dosering til pediatriske pasienter > 6 måneder

Kroppsoverflate (BSA)*	Dosering én gang daglig
≤ 0,42 m^2	250 mg/m^{2**}
0,43 m^2 til 0,50 m^2	100 mg
0,51 m^2 til 0,80 m^2	200 mg
0,81 m^2 til 1,10 m^2	300 mg
1,11 m^2 til 1,50 m^2	400 mg
≥ 1,51 m^2	600 mg

*BSA-kategorier og anbefalt dosering i Tabell 1 er basert på tett samsvarende eksponeringer til en måldose på 300 mg/m^2.
**For å muliggjøre dosetrinn på 10 mg, kan kapsler tilberedt som en oral suspensjon brukes.
Se avsnittet om administrasjonsmåte nedenfor og pkt. 6.6.

Pediatriske pasienter > 1 måned til ≤ 6 måneder
Den anbefalte dosen for pediatriske pasienter > 1 måned til ≤ 6 måneder er 250 mg/m^2 BSA entrektinib én gang daglig, ved bruk av kapsler tilberedt som oral suspensjon.

Kapsler administrert som oral suspensjon (oral eller enteral) muliggjør dosetrinn på 10 mg. Den daglig administrerte dosen skal rundes av til nærmeste 10 mg dosetrinn som beskrevet i avsnittet om administrasjonsmåte nedenfor og pkt 6.6.

Behandlingsvarighet
Det anbefales at pasienter får behandling med Rozlytrek inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Forsinket eller glemt dose
Dersom en planlagt dose med Rozlytrek er glemt, kan pasienten ta denne dosen med mindre den neste dosen skal tas innen 12 timer.

For hele kapsler, dersom oppkast forekommer umiddelbart etter at en dose med Rozlytrek er tatt, kan pasienten gjenta denne dosen.

For kapsler administrert som en oral suspensjon av andre personer enn helsepersonell (f.eks. omsorgspersoner eller foreldre) og delvis eller fullstendig oppkast/spytting oppstår umiddelbart etter inntak av en administrert dose, bør omsorgspersoner konsultere helsepersonell for videre tiltak.

Dosejusteringer

Håndtering av bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling med Rozlytrek, ved spesifikke bivirkninger (se Tabell 3) eller basert på legens vurdering av pasientens sikkerhet eller toleranse.

Voksne
Hos voksne kan dosen med Rozlytrek reduseres opptil 2 ganger, basert på toleranse (se Tabell 2). Dersom en pasient ikke tolererer en dose på 200 mg én gang daglig, bør behandling med Rozlytrek seponeres permanent.

Pediatrisk populasjon
Hos pediatriske pasienter eldre enn 1 måned, kan dosen med Rozlytrek reduseres opptil 2 ganger, basert på toleranse (se Tabell 2).

Tabell 2: Skjema for dosereduksjon hos voksne og pediatriske pasienter

Startdose én gang daglig	Første dosereduksjon	Andre dosereduksjon	Seponer Rozlytrek permanent hos pasienter som ikke er i stand til å tolerere Rozlytrek etter to dosereduksjoner.
250 mg/m^2	Reduser dosen én gang daglig til to tredeler av startdosen*	Reduser dosen én gang daglig til en tredel av startdosen*	
100 mg	50 mg eller 100 mg én gang daglig i henhold til skjema**	50 mg én gang daglig	
200 mg	150 mg én gang daglig	100 mg én gang daglig	
300 mg	200 mg én gang daglig	100 mg én gang daglig	
400 mg	300 mg én gang daglig	200 mg én gang daglig	
600 mg	400 mg en gang daglig	200 mg én gang daglig	
*For å muliggjøre dosetrinn på 10 mg, kan kapsler tilberedt som en oral suspensjon brukes. Se avsnittet om administrasjonsmåte nedenfor og pkt. 6.6. **Mandag (100 mg), tirsdag (50 mg), onsdag (100 mg), torsdag (50 mg), fredag (100 mg), lørdag (50 mg) og søndag (100 mg).			

Anbefalinger for dosejustering for Rozlytrek hos voksne og pediatriske pasienter ved spesifikke bivirkninger er oppgitt i Tabell 3 (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 3: Anbefalte dosejusteringer for Rozlytrek ved bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
Kongestiv hjertesvikt	Symptomatisk ved middels til moderat aktivitet eller anstrengelse, inkludert der intervensjon er indisert (grad 2 eller 3)	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til ≤ grad 1 • Gjenoppta behandlingen med redusert dose
	Alvorlig med symptomer ved ro, minimal aktivitet eller anstrengelse, eller der intervensjon er indisert (grad 4)	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til ≤ grad 1 • Gjenoppta behandlingen med redusert dose eller seponer etter klinisk behov
Kognitive forstyrrelser	Intolerable, men moderate endringer som forstyrrer dagliglivets aktiviteter (Intolerabel grad 2)	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til ≤ grad 1 eller til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med samme dose eller redusert dose etter klinisk behov
	Alvorlige endringer som begrenser dagliglivets aktiviteter (grad 3)	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til ≤ grad 1 eller til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med redusert dose
	Hendelse hvor akutt intervensjon er indisert (grad 4)	• Seponer Rozlytrek ved vedvarende, alvorlige eller intolerable hendelser etter klinisk behov
Hyperurikemi	Symptomatisk eller grad 4	• Start opp med urinsyresenkende legemiddel • Utsett Rozlytrek inntil bedring av

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
		tegn eller symptomer • Gjenoppta Rozlytrek med samme eller redusert dose
Forlengelse av QT-intervall	QTc 481 til 500 msek	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med samme dose
	QTc større enn 500 msek	• Utsett Rozlytrek inntil QTc-intervallet bedres til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med samme dose dersom faktorer som forårsaket QT forlengelse er identifisert og korrigert • Gjenoppta behandling med redusert dose dersom andre faktorer som forårsaker QT forlengelse ikke er identifisert
	Torsade de pointes, polymorf ventrikulær takykardi, tegn / symptomer på alvorlig arytmi	• Seponer Rozlytrek permanent
Transaminase-forhøyelser	Grad 3	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til grad 1 eller mindre, eller til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med samme dose hvis bivirkningen går over innen 4 uker • Seponer Rozlytrek permanent hvis bivirkningen ikke går over innen 4 uker • Gjenoppta behandlingen med redusert dose ved gjentakende grad 3-hendelser som går over innen 4 uker
	Grad 4	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til grad 1 eller mindre, eller til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med redusert dose hvis bivirkningen går over innen 4 uker • Seponer Rozlytrek permanent hvis bivirkningen ikke går over innen 4 uker • Seponer Rozlytrek permanent ved gjentakende grad 4-hendelser
	ALAT eller ASAT over 3 ganger ULN og samtidig totalbilirubin over 2 ganger	• Seponer Rozlytrek permanent

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
	ULN (ved fravær av kolestase eller hemolyse)	
Anemi eller nøytropeni	Grad 3 eller 4	• Utsett Rozlytrek inntil forbedring til ≤ grad 2 eller til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med samme eller redusert dose, etter klinisk behov
Andre klinisk relevante bivirkninger	Grad 3 eller 4	• Utsett Rozlytrek inntil bivirkningen går over eller bedres til grad 1 eller utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med samme eller redusert dose hvis bivirkningen går over innen 4 uker • Vurder permanent seponering av Rozlytrek hvis bivirkningen ikke går over innen 4 uker • Seponer Rozlytrek permanent ved gjentakende grad 4-hendelser
*Alvorlighetsgrad som definert av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versjon 4.0		

Sterke eller moderate CYP3A-hemmere
Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere hos voksne og pediatriske pasienter eldre enn 1 måned bør unngås (se pkt. 4.4).

Hos voksne, dersom samtidig bruk ikke kan unngås, bør bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere i kombinasjon med Rozlytrek begrenses til 14 dager. Rozlytrek-dosen bør reduseres som følger:
- 100 mg én gang daglig ved kombinasjon med sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5).
- 200 mg én gang daglig ved kombinasjon med moderate CYP3A-hemmere.

Etter seponering av sterke eller moderate CYP3A-hemmere som er administrert samtidig, kan Rozlytrek-dosen som ble brukt før oppstart av den sterke eller moderate CYP3A-hemmeren gjenopptas. En utvaskingsperiode kan være nødvendig for CYP3A-hemmere med lang halveringstid (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering er anbefalt for pasienter med lett (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). For pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør leverfunksjon og bivirkninger overvåkes nøye (se Tabell 3).

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Entrektinib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av entrektinib hos pediatriske pasienter som er 1 måned gamle eller yngre har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

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

Rozlytrek kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2), men bør ikke tas sammen med grapefrukt, grapefruktjuice eller Sevilla-appelsiner (se pkt. 4.5).

De harde kapslene skal svelges hele og skal ikke knuses eller tygges.

Kapsler administrert som oral suspensjon
For detaljer om tilberedning av kapsler som oral suspensjon, se pkt. 6.6.

Rozlytrek bør tas umiddelbart etter tilberedning som en oral suspensjon. Kast suspensjonen hvis den ikke brukes innen 2 timer (se pkt. 6.4).

Pasienten bør drikke vann etter å ha tatt oral suspensjon for å sikre at legemidlet er fullstendig svelget. Hvis enteral (f.eks. gastrisk eller nasogastrisk) administrering er nødvendig, administrer den orale suspensjonen via sonden. Sonden skal skylles med vann eller melk etter administrering av Rozlytrek. Følg produsentens instruksjoner for enteralsonden for å administrere legemidlet, se pkt. 6.6.

Detaljerte instruksjoner om administrering av kapslene tilberedt som en oral suspensjon er gitt i bruksanvisningen på slutten av pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på tvers av tumortyper

Effekten av Rozlytrek er fastslått i enarmede studier med relativt små pasientpopulasjoner som hadde tumorer med *NTRK*-genfusjoner. Positive effekter av Rozlytrek er vist basert på total responsrate og varighet av respons i et begrenset antall tumortyper. Effekten kan være kvantitativt forskjellig avhengig av tumortype og samtidig forekommende genforandringer (se pkt. 5.1). På grunn av dette bør Rozlytrek bare brukes hvis det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer (f.eks. behandlinger der klinisk effekt ikke er blitt fastslått, eller hvis alle behandlingalternativer med fastslått klinisk effekt er utprøvd).

Kognitive forstyrrelser

Kognitive forstyrrelser, inkludert forvirring, endret mental status, svekket hukommelse og hallusinasjoner, er blitt rapportert i kliniske studier med Rozlytrek (se pkt. 4.8). En høyere andel pasienter over 65 år opplevde denne type hendelser enn yngre pasienter. Pasienter bør monitoreres for tegn på kognitive forandringer.

Basert på alvorlighetsgraden av de kognitive forstyrrelsene, bør Rozlytrek-behandling justeres som beskrevet i Tabell 3 under pkt. 4.2.

Pasienter bør informeres om muligheten for kognitive forandringer ved behandling med Rozlytrek. Dersom pasienter opplever kognitive forstyrrelser, bør de bli instruert til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene opphører (se pkt. 4.7).

Frakturer

Frakturer har blitt rapportert hos 29,7 % (27/91) av pediatriske pasienter behandlet med Rozlytrek i kliniske studier (se pkt. 4.8). Frakturer oppstod oftest hos pediatriske pasienter under 12 år. De var lokalisert i nedre ekstremitet (med en tilbøyelighet til å oppstå i femur, tibia, fot og fibula). Hos både voksne og pediatriske pasienter oppstod noen frakturer i forbindelse med et fall eller andre traumer mot det berørte området. Fraktur oppstod mer enn én gang hos fjorten pediatriske pasienter. Frakturer helet seg hos de fleste pediatriske pasienter (se pkt. 4.8). Hos fem pediatriske pasienter ble Rozlytrek-behandlingen midlertidig avbrutt på grunn av en fraktur. Seks pediatriske pasienter seponerte behandlingen på grunn av frakturer.

Pasienter med tegn eller symptomer på frakturer (f.eks. smerte, unormal gange, endringer i mobilitet, deformitet) bør undersøkes omgående.

Hyperurikemi

Hyperurikemi er observert hos pasienter behandlet med entrektinib. Serum urinsyrenivåer bør måles før oppstart med Rozlytrek og periodevis under behandlingen. Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på hyperurikemi. Behandling med urinsyresenkende legemidler bør settes i gang hvis det er klinisk indisert, og Rozlytrek holdes tilbake ved tegn og symptomer på hyperurikemi. Rozlytrek-dosen bør justeres basert på alvorlighetsgrad som beskrevet i Tabell 3 i pkt. 4.2.

Kongestiv hjertesvikt

Kongestiv hjertesvikt har blitt rapportert hos 5,4 % av pasientene på tvers av kliniske studier med Rozlytrek (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene ble observert hos pasienter med eller uten hjertesykdom i anamnesen, og opphørte hos 63,0 % av disse pasientene etter oppstart av passende kliniske tiltak og/eller etter dosereduksjon/doseavbrudd med Rozlytrek.

Hos pasienter med symptomer eller kjente risikofaktorer for kongestiv hjertesvikt, bør venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (LVEF) kontrolleres før oppstart av behandling med Rozlytrek. Pasienter som mottar Rozlytrek bør overvåkes nøye, og pasienter med kliniske tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt, inkludert kortpustethet eller ødem, bør utredes og behandles som klinisk hensiktsmessig.

Basert på alvorlighetsgraden av kongestiv hjertesvikt, bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i Tabell 3 under pkt. 4.2.

Forlengelse av QTc intervall

Forlengelse av QTc-intervall er blitt observert hos pasienter behandlet med Rozlytrek i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Bruk av Rozlytrek bør unngås hos pasienter med baseline QTc-intervall lengre enn 450 ms, pasienter med medfødt langt QTc-tid-syndrom, og pasienter som bruker legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet.

Bruk av Rozlytrek bør unngås hos pasienter med ubalanse i elektrolyttverdier eller som har signifikant hjertesykdom, inkludert nylig hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt, ustabil angina og bradyarytmier. Dersom behandlende lege anser den potensielle nytten av Rozlytrek-behandling for pasienter med slike lidelser til å være større enn den potensielle risikoen, bør det utføres tilleggsmonitorering og en konsultasjon hos spesialist bør vurderes.

Undersøkelse av EKG og elektrolytter ved baseline og etter en måned med Rozlytrek-behandling anbefales. Periodisk monitorering av EKG og elektrolytter er anbefalt under Rozlytrek-behandling dersom klinisk indisert.

Basert på alvorlighetsgraden av QTc-forlengelse, bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i Tabell 3 under pkt. 4.2.

Fertile kvinner

Rozlytrek kan forårsake fosterskade når det administreres til gravide kvinner. Fertile kvinner skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling og i opptil 5 uker etter den siste dosen med Rozlytrek.

Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling med Rozlytrek og i 3 måneder etter siste dose (se pkt. 4.6 og 5.3).

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig bruk av en sterk eller moderat CYP3A-hemmer under behandling med Rozlytrek øker plasmakonsentrasjonen av entrektinib (se pkt. 4.5), noe som kan øke frekvensen eller alvorlighetsgraden av bivirkninger. Samtidig bruk av Rozlytrek og en sterk eller moderat CYP3A-hemmer bør unngås. For voksne pasienter, hvis bruk av en CYP3A-hemmer samtidig med Rozlytrek ikke kan unngås, bør Rozlytrek-dosen reduseres (se pkt. 4.2).

Under behandling med Rozlytrek bør inntak av Sevilla-appelsiner, grapefrukt og produkter som inneholder grapefrukt unngås.

Bruk av en sterk eller moderat CYP3A- eller P-gp-induktor samtidig med Rozlytrek reduserer plasmakonsentrasjoner av entrektinib (se pkt. 4.5). Dette bør unngås siden det kan redusere effekten av Rozlytrek.

Laktoseintoleranse

Rozlytrek inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Paraoransje FCF (E 110)

Rozlytrek 200 mg harde kapsler inneholder paraoransje FCF (E 110), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Entrektinibs effekt på andre legemidler

Entrektinibs effekt på CYP-substrater
Entrektinib er en svak hemmer av CYP3A4. Ved samtidig administrering av 600 mg entrektinib én gang daglig og oral midazolam (et følsomt CYP3A4-substrat) til pasienter, økte midazolam AUC med 50 %. Midazolam C_{max} ble redusert med 21 %. På grunn av økt risiko for bivirkninger bør forsiktighet utvises ved bruk av entrektinib sammen med følsomme CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk område (f.eks. cisaprid, ciklosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kinidin, takrolimus, alfentanil og sirolimus).

Entrektinibs effekt på P-glykoprotein (P-gp)-substrater
In vitro-data antyder at entrektinib har et hemmende potensial på P-glykoprotein (P-gp).

Administrering av en enkeltdose på 600 mg entrektinib samtidig med digoksin (et følsomt P-gp-substrat), økte digoksin C_{max} med 28 % og AUC med 18 %. Nyreclearance av digoksin var tilsvarende ved behandling med digoksin alene som når digoksin ble administrert samtidig med entrektinib. Dette indikerer at entrektinib har en minimal effekt på nyreclearance av digoksin.

Entrektinibs effekt på digoksinabsorpsjon er ikke vurdert som klinisk relevant. Det er ukjent om entrektinibs effekt kan være større på mer følsomme orale P-gp-substrater som dabigatraneteksilat.

Entrektinibs effekt på BCRP-substrater
Hemming av BCRP ble observert i *in vitro*-studier.
Klinisk relevans av denne hemmingen er ukjent, men forsiktighet bør utvises når følsomme orale BCRP-substrater (f.eks. metotreksat, mitoksantron, topotekan og lapatinib) administreres samtidig med entrektinib, på grunn av risiko for økt absorpsjon.

Entrektinibs effekt på andre transportersubstrater
In vitro-data indikerer at entrektinib har et svakt hemmende potensial på organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)1B1. Hvilken klinisk relevans denne hemmingen har er ukjent. På grunn av risiko for økt absorpsjon bør forsiktighet utvises når følsomme orale OATP1B1-substrater (f.eks. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, repaglinid og bosentan) er administrert samtidig med entrektinib.

Entrektinibs effekt på substrater av PXR-regulerte enzymer
In vitro-studier indikerer at entrektinib kan indusere pregnan X reseptor (PXR)-regulerte enzymer (f.eks. CYP2C-enzymer og UGT). Bruk av entrektinib samtidig med CYP2C8-, CYP2C9- eller CYP2C19-substrater (f.eks. repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan redusere eksponeringen for disse legemidlene.

Orale prevensjonsmidler
Det er foreløpig ukjent om entrektinib kan redusere effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som bruker systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler, anbefales derfor å benytte en barrieremetode i tillegg (se pkt. 4.6).

<u>Effekt av andre legemidler på entrektinib</u>

Basert på *in vitro*-data er CYP3A4 hovedenzymet som medierer metabolismen av entrektinib og dannelsen av dets aktive hovedmetabolitt M5.

Effekt av CYP3A- eller P-gp-induktorer på entrektinib
Samtidig administrering av en enkeltdose oral entrektinib og gjentatte orale doser med rifampicin, en sterk CYP3A-induktor, reduserte entrektinibs AUC_{inf} med 77 % og C_{max} med 56 %.

Samtidig administrering av entrektinib og CYP3A/P-gp-induktorer (inkludert, men ikke begrenset til, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, johannesurt [*Hypericum perforatum*], apalutamid og ritonavir, deksametason) bør unngås.

Hvis samtidig administrering av Rozlytrek og deksametason ikke kan unngås, bør doseanbefalinger for deksametason fastsettes av helsepersonell.

Effekt av CYP3A- eller P-gp-hemmere på entrektinib
Samtidig administrering av en enkeltdose oral entrektinib og itrakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte entrektinibs AUC_{inf} med 600 % og C_{max} med 173 %. Basert på fysiologisk basert farmakokinetisk (PBPK) modellering forventes en lignende effekt på barn helt ned til 2 år.

Samtidig administrering av sterke og moderate CYP3A-hemmere bør unngås (inkludert, men ikke begrenset til, ritonavir, sakinavir, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, grapefrukt eller Sevilla-appelsiner). Dersom samtidig bruk av sterke eller moderate hemmere av CYP3A4 ikke kan unngås, kreves en dosejustering av entrektinib (se pkt. 4.2).

Det er ikke forventet at legemidler som hemmer P-gp har en markant effekt på farmakokinetikken til entrektinib. Det bør likevel utvises forsiktighet ved samtidig behandling med sterke eller moderate P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoksamin og paroksetin) og entrektinib på grunn av risiko for økt entrektinib-eksponering (se pkt. 5.2).

Effekt av legemidler som øker gastrisk pH på entrektinib
Samtidig administrering av en enkeltdose på 600 mg entrektinib og en protonpumpehemmer (PPI), lansoprazol, reduserte entrektinibs AUC med 25 % og C_{max} med 23 %.

Ingen dosejustering er nødvendig når entrektinib administreres samtidig med protonpumpehemmere eller andre legemidler som øker gastrisk pH (f.eks. H_2-reseptorantagonister eller antacida).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner bør gjennomføre en graviditetstest under medisinsk tilsyn før oppstart av behandling med Rozlytrek.

Fertile kvinnelige pasienter skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling og i minst 5 uker etter den siste dosen av Rozlytrek.

Det er foreløpig ukjent om entrektinib kan redusere effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Kvinner som bruker systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler anbefales derfor å benytte en barrieremetode i tillegg.

Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling og i minst 3 måneder etter den siste dosen av Rozlytrek (se pkt. 5.3).

Graviditet

Det er ingen data på bruk av entrektinib hos gravide kvinner. Basert på dyrestudier og virkningsmekanismen kan entrektinib forårsake fosterskade når det blir gitt til gravide kvinner (se pkt. 4.4 og 5.3).

Rozlytrek er ikke anbefalt under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Kvinnelige pasienter som får Rozlytrek bør gjøres oppmerksomme på risiko for mulig skade på fosteret. Kvinnelige pasienter bør oppfordres til å kontakte lege ved graviditet.

Amming

Det er ukjent om entrektinib eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.
Amming skal opphøre ved behandling med Rozlytrek.

Fertilitet

Ingen dyrestudier er blitt utført for å undersøke hvilken effekt entrektinib har på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rozlytrek har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasienter opplever kognitive bivirkninger, synkope, tåkesyn eller svimmelhet under behandling med Rozlytrek, skal de rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene opphører (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) var fatigue, forstoppelse, diaré, svimmelhet, dysgeusi, ødem, økt vekt, anemi, økt kreatinin i blodet, kvalme, dysestesi, smerte, oppkast, feber, artralgi, økt aspartataminotransferase og dyspné, kognitive forstyrrelser, hoste og økt alaninaminotransferase. De hyppigste alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) var lungeinfeksjon (5,3 %), frakturer (4,1 %), dyspné (3,6 %), kognitiv svikt (2,9 %), pleuraeffusjon (2,5 %) og feber (2,5 %). Permanent seponering på grunn av en bivirkning forekom hos 6,0 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Tabell 4 oppsummerer bivirkninger (ADR) som forekom hos 762 voksne og 91 pediatriske pasienter som ble behandlet med Rozlytrek i tre kliniske studier hos voksne (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2) og en klinisk studie med pediatriske pasienter (STARTRK-NG) og en klinisk studie hos voksne og pediatriske pasienter (TAPISTRY). Median varighet av eksponeringen var 8,6 måneder.

Tabell 5 inkluderer pediatriske pasienter fra tre kliniske studier; STARTRK-NG, STARTRK-2 og TAPISTRY. Median varighet av eksponeringen var 11,1 måneder. Pediatriske data i beskrivelsen av utvalgte bivirkninger gjenspeiler eksponering for Rozlytrek i denne utvidede pediatriske sikkerhetspopulasjonen (n = 91). Sikkerhetsprofilen observert i den utvidede pediatriske populasjonen var i samsvar med den kjente pediatriske sikkerhetsprofilen fra den integrerte sikkerhetspopulasjonen i Tabell 4 nedenfor.

Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklassesystem. Følgende frekvenskategorier er brukt: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000). Innenfor hver organklasse er bivirkninger listet etter synkende frekvens.

Tabell 4: Bivirkninger som forekom hos voksne og pediatriske pasienter behandlet med Rozlytrek i kliniske studier (n = 853)

Organklassesystem	Bivirkning			
		Alle grader (%)	**Frekvenskategori (Alle grader)**	**Grad ≥ 3 (%)**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon	15,7	Svært vanlige	2,7
	Lungeinfeksjon[1]	14,4	Svært vanlige	6,1*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	33,4	Svært vanlige	9,7
	Nøytropeni[2]	15,8	Svært vanlige	6,1
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektøkning	34,1	Svært vanlige	10,6
	Hyperurikemi	16,4	Svært vanlige	2,3
	Redusert appetitt	13,0	Svært vanlige	0,7
	Dehydrering	6,6	Vanlige	1,1
	Tumorlysesyndrom	0,2	Mindre vanlige	0,2*
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet[3]	36,5	Svært vanlige	1,9
	Dysgeusi	35,8	Svært vanlige	0,2
	Dysestesi[4]	24,9	Svært vanlige	0,4
	Kognitive lidelser[5]	23,3	Svært vanlige	3,6

Organklassesystem	Bivirkning	Alle grader (%)	Frekvenskategori (Alle grader)	Grad ≥ 3 (%)
	Perifer sensorisk nevropati[6]	16,2	Svært vanlige	1,1
	Hodepine	16,1	Svært vanlige	0,6
	Ataksi[7]	15,1	Svært vanlige	1,5
	Søvnforstyrrelser[8]	12,8	Svært vanlige	0,4
	Stemningslidelser[9]	9,4	Vanlige	0,6
	Synkope	5,0	Vanlige	3,5
Øyesykdommer	Tåkesyn[10]	11,7	Svært vanlige	0,2
Hjertesykdommer	Kongestiv hjertesvikt[11]	5,4	Vanlige	2,5*
	Elektrokardiogram QTc forlengelse	3,6	Vanlige	0,9
Karsykdommer	Hypotensjon[12]	15,9	Svært vanlige	2,3
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	23,8	Svært vanlige	4,9*
	Hoste	21,1	Svært vanlige	0,4
	Pleuraeffusjon	6,0	Vanlige	2,2
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	42,3	Svært vanlige	0,4
	Diaré	37,9	Svært vanlige	2,2
	Kvalme	30,0	Svært vanlige	0,6
	Oppkast	25,1	Svært vanlige	1,1
	Smerter i abdomen	11,6	Svært vanlige	0,6
	Dysfagi	10,7	Svært vanlige	0,6
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet ASAT	21,1	Svært vanlige	2,9
	Forhøyet ALAT	20,2	Svært vanlige	3,2
Hud- og underhudssykdommer	Utslett[13]	13,4	Svært vanlige	1,2
	Fotosensitivitetsreaksjon	1,9	Vanlige	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	21,0	Svært vanlige	0,7
	Myalgi	19,7	Svært vanlige	0,8
	Frakturer[14]	11,3	Svært vanlige	3,4
	Muskelsvakhet	10,4	Svært vanlige	1,3
Sykdommer i nyre og urinveier	Økt kreatinin i blod	31,5	Svært vanlige	1,2
	Urinretensjon[15]	10,4	Svært vanlige	0,6
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue[16]	43,5	Svært vanlige	5,0
	Ødem[17]	34,3	Svært vanlige	1,8
	Smerte[18]	25,6	Svært vanlige	1,5
	Feber	23,8	Svært vanlige	0,9

* Grad 3 til 5, inkludert fatale bivirkninger (inkludert 4 hendelser med lungebetennelse, 3 hendelser med dyspné, 1 hendelse med hjertesvikt og 1 hendelse med tumorlysesyndrom).
[1] Lungeinfeksjon (bronkitt, nedre luftveisinfeksjon, lungeinfeksjon, lungebetennelse, luftveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon)
[2] Nøytropeni (nøytropeni, redusert antall nøytrofiler)
[3] Svimmelhet (svimmelhet, vertigo, postural svimmelhet)
[4] Dysestesi (parestesi, hyperestesi, hypoestesi, dysestesi)
[5] Kognitive lidelser (kognitiv lidelse, forvirringstilstand, svekket hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelse, amnesi, endringer i mental status, hallusinasjon, delirium, desorientering, hjernetåke, ADHD, synshallusinasjon, hørselshallusinasjon, mental svekkelse og psykisk lidelse)
[6] Perifer sensorisk nevropati (nevralgi, perifer nevropati, perifer motorisk nevropati, perifer sensorisk nevropati)
[7] Ataksi (ataksi, balanseforstyrrelse, gangforstyrrelser)
[8] Søvnforstyrrelser (hypersomni, insomni, søvnlidelse, somnolens)
[9] Stemningslidelser (angst, affektlabilitet, affektive lidelser, agitasjon, nedstemthet, eufori, humørforandringer, humørsvingninger, irritabilitet, depresjon, vedvarende depressiv lidelse, psykomotorisk retardasjon)
[10] Tåkesyn (diplopi, tåkesyn, nedsatt syn)
[11] Kongestiv hjertesvikt (akutt høyre ventrikkelsvikt, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kronisk høyre ventrikkelsvikt, redusert ejeksjonsfraksjon, lungeødem)
[12] Hypotensjon (hypotensjon, ortostatisk hypotensjon)
[13] Utslett (utslett, makulopapulært utslett, kløende utslett, erytematøst utslett, papulært utslett)

Organklassesystem	Bivirkning	Alle grader (%)	Frekvenskategori (Alle grader)	Grad ≥ 3 (%)
[14] Frakturer (fraktur i acetabulum, ankelfraktur, avulsjonsfraktur, bursitt, bruskskade, kragebensbrudd, kompresjonsfraktur, lårhalsbrudd, lårbensbrudd, fibulafraktur, fotfraktur, fraktur, korsbeinsfraktur, håndfraktur, hoftefraktur, humerusfraktur, fraktur i ilium, kjevebrudd, leddskade, ekstremitetsfraktur, underekstremitetsfraktur, lumbarvertebralfraktur, osteoporotisk fraktur, patologisk fraktur, bekkenbrudd, ribbeinsbrudd, spinal kompresjonsfraktur, ryggmargsbrudd, spondylolistese, sternale frakturer, stressfraktur, synovial ruptur, thoraxvertebral fraktur, tibiafraktur, ulnarfraktur, håndleddsbrudd) [15] Urinretensjon (urinretensjon, urininkontinens, problemer med å starte eller opprettholde en urinstråle, vannlatingsplager, akutt vannlatingstrang) [16] Fatigue (fatigue, asteni) [17] Ødem (ansiktsødem, væskeretensjon, generalisert ødem, lokalt ødem, ødem, perifert ødem, perifer hevelse) [18] Smerte (ryggsmerter, nakkesmerter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, muskel-skjelettsmerter, smerter i ekstremiteter)				

Tabell 5: Bivirkninger som forekom hos pediatriske pasienter behandlet med Rozlytrek i kliniske studier (n = 91)

Organklassesystem	Frekvens	Spedbarn og småbarn[1] (n = 21)	Barn[2] (n = 55)	Ungdom[3] (n = 15)	Alle pediatriske pasienter (n = 91)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Lungeinfeksjon (28,6 %), Urinveisinfeksjon (23,8 %)	Urinveisinfeksjon (23,6 %), Lungeinfeksjon (16,4 %)		Urinveisinfeksjon (19,8 %), Lungeinfeksjon (17,6 %)
	Vanlige			Lungeinfeksjon (6,7 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi (61,9 %), Nøytropeni (47,6 %)	Anemi (34,5 %), Nøytropeni (27,3 %)	Anemi (33,3 %), Nøytropeni (33,3 %)	Anemi (40,7 %), Nøytropeni (33,0 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Vektøkning (23,8 %), Redusert appetitt (14,3 %)	Vektøkning (38,5 %), Redusert appetitt (29,1 %), Dehydrering (12,7 %)	Vektøkning (53,3 %), Redusert appetitt (13,3 %), Hyperurikemi (13,3 %)	Vektøkning (38,5 %), Redusert appetitt (23,1 %)
	Vanlige	Dehydrering (4,8 %), Hyperurikemi (4,8 %)	Hyperurikemi (3,6 %)		Dehydrering (8,8 %), Hyperurikemi (5,5 %)

Organklassesystem	Frekvens	Spedbarn og småbarn[1] (n = 21)	Barn[2] (n = 55)	Ungdom[3] (n = 15)	Alle pediatriske pasienter (n = 91)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige		Hodepine (32,7 %), Humørforstyrrelser (16,4 %), Søvnforstyrrelser (16,4 %), Svimmelhet (14,5 %), Ataksi (10,9 %)	Dysgeusi (20 %), Humørforstyrrelser (13,3 %), Kognitive lidelser (13,3 %), Dysestesi (13,3 %)	Hodepine (20,9 %), Humørforstyrrelser (14,3 %), Søvnforstyrrelser (13,2 %)
	Vanlige	Humørforstyrrelser (9,5 %), Søvnforstyrrelser (9,5 %), Kognitive lidelser (9,5 %), Ataksi (4,8 %), Perifer sensorisk nevropati (4,8 %), Synkope (4,8 %)	Kognitive lidelser (9,1 %), Dysgeusi (9,1 %), Dysestesi (5,5 %), Synkope (5,5 %), Perifer sensorisk nevropati (5,5 %)	Hodepine (6,7 %), Søvnforstyrrelser (6,7 %), Perifer sensorisk nevropati (6,7 %), Synkope (6,7 %)	Kognitive lidelser (9,9 %), Svimmelhet (8,8 %), Dysgeusi (8,8 %), Ataksi (7,7 %), Dysestesi (5,5 %), Perifer sensorisk nevropati (5,5 %), Synkope (5,5 %)
Øyesykdommer	Vanlige		Tåkesyn (7,3 %)	Tåkesyn (6,7 %)	Tåkesyn (5,5 %)
Hjertesykdommer	Vanlige	Kongestiv hjertesvikt (9,5 %), Elektrokardiogram QT forlenget (9,5 %)	Kongestiv hjertesvikt (5,5 %), Elektrokardiogram QT forlenget (5,5 %)		Kongestiv hjertesvikt (5,5 %), Elektrokardiogram QT forlenget (5,5 %)
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon (9,5 %)	Hypotensjon (7,3 %)	Hypotensjon (6,7 %)	Hypotensjon (7,7 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste (42,9 %)	Hoste (40 %)	Hoste (20 %), Dyspné (13,3 %)	Hoste (37,4 %)
	Vanlige	Dyspné (4,8 %)	Dyspné (9,1 %), Pleuraeffusjon (5,5 %)	Pleuraeffusjon (6,7 %)	Dyspné (8,8 %), Pleuraeffusjon (4,4 %)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Oppkast (47,6 %), Diaré (42,9 %), Forstoppelse (42,9 %)	Oppkast (43,6 %), Diaré (43,6 %), Forstoppelse (36,4 %), Kvalme (34,5 %), Smerter i	Kvalme (40 %), Forstoppelse (33,3 %), Oppkast (20 %), Diaré	Oppkast (40,7 %), Diaré (39,6 %), Forstoppelse (37,4 %), Kvalme

Organklassesystem	Frekvens	Spedbarn og småbarn[1] (n = 21)	Barn[2] (n = 55)	Ungdom[3] (n = 15)	Alle pediatriske pasienter (n = 91)
			abdomen (25,5 %)	(20 %), Smerter i abdomen (13,3 %)	(28,6 %), Smerter i abdomen (19,8 %)
	Vanlige	Smerter i abdomen (9,5 %), Kvalme (4,8 %)			
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Forhøyet ALAT (47,6 %), Forhøyet ASAT (42,9 %)	Forhøyet ASAT (29,1 %), Forhøyet ALAT (25,5 %)	Forhøyet ASAT (53,3 %), Forhøyet ALAT (46,7 %)	Forhøyet ASAT (36,3 %), Forhøyet ALAT (34,1 %)
Hud- og underhudssykdomme r	Svært vanlige	Utslett (38,1 %)	Utslett (21,8 %)		Utslett (22 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige		Frakturer (40 %), Artralgi (16,4 %)	Frakturer (20 %), Muskelsvak het (13,3 %), Myalgi (13,3 %)	Frakturer (29,7 %), Artralgi (11,0 %)
	Vanlige	Frakturer (9,5 %)	Muskelsvakhet (7,3 %), Myalgi (7,3 %)	Artralgi (6,7 %)	Muskelsvakh et (6,6 %), Myalgi (6,6 %)
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Økt kreatinin i blod (19 %)	Økt kreatinin i blod (34,5 %), Urinretensjon (18,2 %)	Økt kreatinin i blod (46,7 %)	Økt kreatinin i blod (33 %), Urinretensjon (14,3 %)
	Vanlige	Urinretensjon (9,5 %)		Urinretensjo n (6,7 %)	

Organklassesystem	Frekvens	Spedbarn og småbarn[1] (n = 21)	Barn[2] (n = 55)	Ungdom[3] (n = 15)	Alle pediatriske pasienter (n = 91)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber (61,9 %)	Feber (50,9 %), Fatigue (40 %), Smerte (30,9 %), Ødem (14,5 %)	Smerte (33,3 %), Feber (33,3 %), Fatigue (20 %)	Fatigue (28,6 %), Smerte (26,4 %), Feber (50,5 %), Ødem (11 %)
	Vanlige	Smerte (9,5 %), Ødem (9,5 %), Fatigue (4,8 %)			

% refererer til alle grader

[1]Spedbarn/småbarn (≥ 28 dager til < 24 måneder): Grad ≥ 3 reaksjoner rapportert var nøytropeni, vektøkning, lungeinfeksjon, anemi, forhøyet ASAT, smerter i abdomen og urinveisinfeksjon

[2]Barn (≥ 24 måneder til < 12 år): Grade ≥ 3 reaksjoner rapportert var nøytropeni, vektøkning, frakturer, lungeinfeksjon, anemi, forhøyet ALAT, synkope, forhøyet ASAT, ataksi, dyspné, smerter i abdomen, kongestiv hjertesvikt, fatigue, hodepine, smerte, feber, urinveisinfeksjon, artralgi, kognitive lidelser, forstoppelse, hoste, redusert appetitt, dehydrering, hypotensjon, muskelsvakhet, ødem og oppkast

[3]Ungdom (≥ 12 til < 18 års alder): Grade ≥ 3 reaksjoner rapportert var nøytropeni, vektøkning, fraktur, lungeinfeksjon og hodepine

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kognitive lidelser
Ulike kognitive symptomer er rapportert på tvers av kliniske studier (se pkt. 4.4). Disse inkluderer hendelser som kognitive lidelser (6,4 %), forvirringstilstander (6,2 %), nedsatt hukommelse (4,9 %), oppmerksomhetsforstyrrelser (4,1 %), amnesi (2,3 %), endringer i mental status (0,9 %), hallusinasjoner (0,8 %), delirium (0,8 %), desorientering (0,5 %), hjernetåke (0,4 %), ADHD (0,2 %), synshallusinasjoner (0,2 %), hørselshallusinasjoner (0,1 %), mental svikt (0,1 %) og mentale forstyrrelser (0,1 %). Hos 3,6 % av pasientene ble grad 3 kognitive lidelser rapportert. Hos voksne pasienter med sykdom i sentralnervesystemet (CNS) ved baseline var det en høyere frekvens av disse bivirkningene (30 %) sammenlignet med pasienter uten sykdom i sentralnervesystemet (CNS) ved baseline (22,6 %). Median tid til kognitive lidelser oppstod var 0,95 måneder. I den pediatriske populasjonen opplevde 2,2 % (2/91) av pasientene oppmerksomhetsforstyrrelser av alvorlighetsgrad 1 og 2,2 % (2/91) av pasientene opplevde oppmerksomhetsforstyrrelser av alvorlighetsgrad 2.

Frakturer
Frakturer oppstod hos 9,1 % (69/762) av voksne pasienter og hos 29,7 % (27/91) av pediatriske pasienter. Generelt var det utilstrekkelig vurdering av om tumor var involvert på frakturstedet, men radiologiske funn hos noen voksne pasienter indikerte muligens at tumor kunne være involvert. Hos både voksne og pediatriske pasienter var de fleste frakturer i hofte eller i nedre ekstremitet (f.eks. i femur eller tibial aksel), og noen frakturer oppstod i forbindelse med et fall eller andre traumer.

Median tid til fraktur oppstod var 8,11 måneder (variasjon: 0,26 måneder til 45,34 måneder) hos voksne. Behandling med Rozlytrek ble avbrutt hos 26,1 % av voksne som opplevde frakturer. 18 voksne pasienter fikk midlertidig avbrudd i behandling med Rozlytrek og 2 voksne pasienter seponerte behandlingen med Rozlytrek på grunn av frakturer. Rozlytrek-dosen ble redusert for 2 voksne pasienter på grunn av frakturer.

Totalt 52 frakturhendelser ble rapportert hos 27 pediatriske pasienter, hvorav 14 pasienter opplevde mer enn én forekomst av fraktur. Hos pediatriske pasienter forekom frakturer hovedsakelig hos pasienter under 12 år. Frakturene tilhelet hos 85,2 % (23/27) av pediatriske pasienter. Median tid til fraktur var 4,3 måneder (variasjon: 2,0 måneder til 28,65 måneder) hos pediatriske pasienter. Tolv

pasienter opplevde fraktur av grad 2 og 10 pasienter opplevde fraktur av grad 3. Syv av grad 3 frakturene var alvorlige. Rozlytrek ble midlertidig avbrutt hos 18,5 % (5/27) av pediatriske pasienter som opplevde frakturer. Seks pediatriske pasienter seponerte behandlingen med Rozlytrek på grunn av fraktur. Rozlytrek-dosen ble redusert for én pediatrisk pasient.

Ataksi
Ataksi (inkludert hendelser med ataksi, balanseforstyrrelser og forstyrrelser i gange) ble rapportert hos 15,1 % av pasientene. Median tid til ataksi oppstod var 0,5 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 65,48 måneder), og median varighet var 0,7 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 11,99 måneder). Hos de fleste pasientene (55,8 %) gikk ataksi over. Ataksirelaterte bivirkninger ble observert hyppigere hos eldre pasienter (24,2 %) sammenliknet med pasienter under 65 år (11,8 %).

Synkope
Synkope ble rapportert hos 5,0 % av pasientene. Hos noen pasienter ble det rapportert om synkope med samtidig hypotensjon, dehydrering eller QTc forlengelse. Hos andre pasienter ble det ikke rapportert om andre samtidige forhold.

Forlengelse av QTc-intervall
Blant de 853 pasientene som fikk entrektinib i ulike kliniske studier, opplevde 47 pasienter (7,2 %) med minst én EKG-vurdering etter baseline en forlengelse av QTcF-intervall på > 60 ms etter oppstart av entrektinib. 27 pasienter (4,1 %) hadde et QTcF-intervall på > 500 ms (se pkt. 4.4).

Perifer sensorisk nevropati
Perifer sensorisk nevropati ble rapportert hos 16,2 % av pasientene. Median tid til bivirkningen oppstod var 0,71 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 81,97 måneder). Median varighet var 0,9 måneder (variasjon: 0,07 måneder til 41 måneder). Hos 48,6 % av pasientene gikk perifer nevropati over.

Øyesykdommer
Øyesykdommer rapportert i kliniske studier inkluderte tåkesyn (9 %), nedsatt syn (1,9 %) og diplopi (1,8 %). Median tid til øyesykdommer oppstod var 1,9 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 49,61 måneder). Median varighet av øyesykdommer var 1,2 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 14,98 måneder). Hos 54 % av pasientene gikk øyesykdommen over.

<u>Pediatrisk populasjon</u>

Den samlede sikkerhetsprofilen til Rozlytrek hos den pediatriske populasjonen er generelt tilsvarende sikkerhetsprofilen hos voksne.

Sikkerheten til Rozlytrek hos pediatriske pasienter ble fastslått basert på data fra 91 pediatriske pasienter gjennom 3 kliniske studier (STARTRK-NG, STARTRK-2 og TAPISTRY). Av disse var 21 pasienter i alderen 28 dager til < 2 år, 55 pasienter var ≥ 2 til < 12 år gamle, 15 pasienter var ≥ 12 til < 18 år.

Bivirkninger og laboratorieavvik av alvorlighetsgrad 3 eller 4 som forekom hyppigere (med minst 5 % økt forekomst) hos pediatriske pasienter sammenlignet med voksne pasienter, var nøytropeni (19,8 % vs. 4,5 %), vektøkning (18,7 % vs 9,6 %), frakturer (11,0 % vs 2,5 %) og lungeinfeksjon (11,0 % vs 5,5 %). Ingen grad 5-hendelser ble observert hos de 91 pasientene i den pediatriske sikkerhetspopulasjonen. Hendelser av grad 3 til 4 som oppstod med en frekvens ≥ 5 %, var nøytropeni (19,8 %), vektøkning (18,7 %), frakturer (11 %), lungeinfeksjon (11 %) og anemi (8,8 %).

Sikkerhetsprofilen i hver aldersgruppe (spedbarn og småbarn, barn og ungdom) er lik den samlede sikkerhetsprofilen til Rozlytrek hos pediatriske pasienter.

<u>Eldre</u>

Blant de 853 pasientene som fikk entrektinib på tvers av de kliniske studiene, var 227 pasienter (26,6 %) 65 år eller eldre. 53 (6,2 %) var 75 år eller eldre. Den totale sikkerhetsprofilen til entrektinib hos eldre pasienter er tilsvarende sikkerhetsprofilen som er observert hos pasienter under 65 år. Bivirkninger som forekom hyppigere (med minst 5 % økt forekomst) hos eldre sammenliknet med pasienter under 65 år var svimmelhet (44,9 % mot 33,4 %), økt blodkreatinin (35,7 % mot 30 %), hypotensjon (19,8 % mot 14,5 %) og ataksi (24,2 % mot 11,8 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Pasienter som får overdosering bør monitoreres nøye, og støttebehandling bør initieres. Det finnes ingen kjente antidoter mot entrektinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX14

Virkningsmekanisme

Entrektinib er en hemmer av tropomyosin reseptor tyrosinkinaser TRKA, TRKB og TRKC (kodet av henholdsvis nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (*NTRK*)-genene *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3*), proto-onkogen tyrosin-proteinkinase ROS *(ROS1)* og anaplastisk lymfomkinase (ALK), med IC_{50}-verdier fra 0,1 til 2 nM. Den aktive hovedmetabolitten til entrektinib, M5, viste tilsvarende *in vitro* potens og aktivitet mot TRK, ROS1 og ALK.

Fusjonsproteiner som inkluderer *TRK*, *ROS1* eller *ALK* kinasedomener fremmer tumorigent potensiale ved hyperaktivering av nedstrøms signalveier. Dette fører til uhemmet celleproliferasjon. Entrektinib viste *in vitro* og *in vivo* hemming av kreftcellelinjer fra flere tumortyper med *NTRK*-, *ROS1*- og *ALK*-fusjonsgener, inkludert subkutane og intrakranielle tumorer.

Tidligere behandlinger med andre legemidler som hemmer de samme kinasene kan gi resistens mot entrektinib. Resistensmutasjoner i TRK-kinasedomenet identifisert etter seponering av entrektinib inkluderer mutasjoner i *NTRK1* (G595R, G667C) og *NTRK3* (G623R, G623E og G623K). Resistensmutasjoner i ROS1-kinasedomenet identifisert etter seponering av entrektinib inkluderer mutasjoner i G2032R, F2004C og F2004I.

De molekylære årsakene til primær resistens mot entrektinib er ikke kjent. Det er derfor ikke kjent om tilstedeværelse av samtidige onkogene drivere i tillegg til en *NTRK*-genfusjon påvirker effekten av TRK-hemming.

Klinisk effekt og sikkerhet

NTRK-genfusjonspositive solide tumorer

Effekt hos voksne pasienter
Effekten av Rozlytrek ble vurdert i en samlet undergruppe av voksne pasienter med inoperable eller metastatiske solide tumorer med en *NTRK*-genfusjon som var inkludert i en av tre multisenter, enarmede, åpne kliniske studier (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2) eller den multisenter,

multikohort, åpne kliniske studien TAPESTRY. For å bli inkludert i den samlede undergruppen måtte pasientene ha bekreftet *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer, målbar sykdom etter Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, og minst 12 måneders oppfølging etter den første tumorevalueringen etter oppstart av behandling. De måtte ikke ha fått noen tidligere behandling med en TRK-hemmer (pasienter med samtidige drivermutasjoner, der dette var kjent, ble ekskludert). Pasienter med primære CNS-tumorer ble vurdert separat ved bruk av «Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria» (RANO). Pasientene fikk Rozlytrek 600 mg oralt én gang daglig inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. De primære effektendepunktene var objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR) vurdert ved Blinded Independent Central Review (BICR) i henhold til RECIST v1.1.

Effekt ble vurdert hos 242 voksne pasienter inkludert i disse studiene med solide tumorer med en *NTRK*-genfusjon. Baseline demografiske og sykdomskarakteristika var: 47,5 % menn, median alder 58 år (variasjon: 19 år til 92 år), 37,2 % var 65 år eller eldre, 9,9 % var 75 år eller eldre, 49,4 % hvite kaukasiere, 36,5 % asiater og 3,3 % spanskættede eller latinamerikanere og 61,9 % ikke-røykere. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatus ved baseline var 0 (42,1 %), 1 (50 %) eller 2 (7,9 %). De fleste pasientene (95,5 %) hadde metastatisk sykdom [de vanligste stedene var lungene (62,8 %), lymfeknutene (49,2), lever (33,1 %), skjelett (31 %) og hjernen (16,5 %)]. 4,5 % av pasientene hadde lokalavansert sykdom. Henholdsvis 76,9 % og 52,5 % av pasientene hadde blitt behandlet med kirurgi og stråling for sin kreftsykdom. 71,5 % av pasientene hadde tidligere fått systemisk behandling mot kreft, inkludert kjemoterapi (61,6 %). 37,2 % av pasientene hadde ikke fått noen tidligere systemisk behandling for metastatisk sykdom. De vanligste kreftformene var lungekreft (24,8 %), sarkom (19 %), spyttkjertelsvulster (15,7 %), thyreoideakreft (13,6 %), kolorektalkreft (7 %) og brystkreft (7 %). Total median varighet av oppfølging var 35,1 måneder.

Effektresultater fra pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer er oppsummert i Tabell 6.

Tabell 6: Total effekt vurdert ved BICR hos voksne med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer

Effektendepunkt	**Rozlytrek** **n = 242**
Primære endepunkter *(BICR-vurdert; RECIST 1.1)*	
Objektiv responsrate (ORR)	
Antall med respons	152/242
ORR % (95 % KI*)	62,8 % (56,4, 68,9)
Komplett respons, n (%)	41 (16,9 %)
Delvis respons n (%)	111 (45,9 %)
Varighet av respons (DOR)**	
Antall (%) pasienter med hendelser	86/152 (56,6 %)
Median, måneder (95 % KI)	22 (16,6, 30,4)
6-måneders varig respons % (95 % KI)	85 % (80, 91)
9-måneders varig respons % (95 % KI)	78 % (71, 84)
12-måneders varig respons % (95 % KI)	69 % (62, 77)

*Konfidensintervall (KI) beregnet ved Clopper-Pearson-metode.
**Median og hendelsesfrie rater basert på Kaplan-Meier-estimater.

Objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR) etter tumortype hos voksne pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer er vist i Tabell 7 nedenfor.

Tabell 7: Effekt etter tumortype hos voksne med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer

Tumortype	Pasienter (n = 242)	ORR		DOR
		n (%)	95 % KI	Variasjon (måneder)
Sarkom	46	29 (63)	(47,6, 76,8)	2,8, 68,6*
Ikke-småcellet lungekreft	60	38 (63,3)	(49,9, 75,4)	3,1, 71,6
Spyttkjertelkreft (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8, 94)	2,8, 73,5*
Brystkreft (sekretorisk)	12	10 (83,3)	(51,6, 97,9)	5,5, 69,9*
Brystkreft (ikke-sekretorisk)	2	NE, PR	NA	4,2
Brystkreft (uten nærmere beskrivelse)	2	NE, NE	NA	NA
Brystkreft (duktal)	1	PD	NA	NA
Tyreoideakreft	33	20 (60,6)	(42,1, 77,1)	5,6, 60,7
Kolorektal kreft	17	6 (35,3)	(14,2, 61,7)	5,6*, 24*
Nevroendokrin kreft	8	5 (62,5)	(24,5, 91,5)	7,4, 31,1
Hode og hals	5	3 (60,0)	(14,7, 94,7)	4,0, 56,5*
Pankreaskreft	6	4 (66,7)	(22,3, 95,7)	5,6*, 12,9
Kreft av ukjent opphav	3	1 (33,3)	(0,8, 90,6)	9,1
Ovariekreft	1	Ikke CR/PD	NA	NA
Endometriekarsinom	1	PR	NA	38,2
Kolangiokarsinom	1	PR	NA	9,3
Gastrointestinal kreft(annen)	1	CR	NA	30,4
Gastrointestinal kreft (ikke-CRC)	1	PD	NA	NA
Nevroblastom	1	NE	NA	NA
Prostatakreft	1	PD	NA	NA
Peniskreft	1	PD	NA	NA
Binyrekreft	1	PD	NA	NA

*Sensurert

ORR: objektiv responsrate; DOR: varighet av respons; MASC: mammaanalogt sekretorisk karsinom; NA: ikke aktuelt på grunn av lite antall eller manglende respons; CRC: kolorektal kreft; CR: komplett respons; PR: delvis respons; PD: progressiv sykdom; NE: ikke estimerbar

På grunn av at *NTRK*-genfusjonspositiv kreft er sjeldent, ble pasientene studert på tvers av flere tumortyper, med et begrenset antall pasienter med noen tumortyper. Dette fører til usikkerhet i ORR-estimatet for hver enkelt tumortype. Det kan være at ORR i den totale populasjonen ikke reflekterer den forventede responsen for en spesifikk tumortype.

ORR hos 122 pasienter med omfattende molekylær karakterisering før Rozlytrek-behandling var 59,8 % (95 % KI: 50,6, 68,6), og av disse var ORR hos 97 pasienter med andre genforandringer i tillegg til *NTRK*-genfusjon 55,7 % (95 % KI: 45,2, 65,8). ORR hos 25 pasienter uten andre genforandringer var 76 % (95 % KI: 54,9, 90,6).

Intrakraniell respons

En BICR-vurdering resulterte i en undergruppe på 36 voksne pasienter med CNS-metastaser ved baseline, inkludert 20 pasienter med målbare CNS-lesjoner. Intrakraniell (IK) respons vurdert ved BICR i henhold til RECIST v1.1 ble rapportert hos 14 av disse 20 pasientene (7 med komplett respons og 7 med delvis respons). ORR var 70 % (95 % KI: 45,7, 88,1) og median DOR var 19,7 måneder (95 % KI: 7,4, 26,6). Fem av disse 20 pasientene hadde fått intrakraniell strålebehandling mot hjernen i løpet av de siste 2 månedene før oppstart av Rozlytrek-behandling.

Primær CNS-tumor
På tvers av de tre studiene ble 16 voksne pasienter med primære CNS-tumorer behandlet med Rozlytrek med minimum 12 måneders oppfølging. To av de 16 voksne pasientene hadde en objektiv respons i henhold til BICR evaluering ved bruk av RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology).

Effekt hos pediatriske pasienter
Effekten av Rozlytrek ble vurdert hos 44 pediatriske pasienter med solide svulster som har en NTRK-genfusjon og som var inkludert i STARTRK-NG eller TAPISTRY.

For å bli inkludert i analysen måtte pasientene ha bekreftet NTRK-genfusjonspositive solide svulster; minst 6 måneders oppfølging, ingen tidligere behandling med en TRK-hemmer, mottatt minst én dose entrektinib og hatt målbar eller evaluerbar sykdom ved baseline. Pasientene fikk Rozlytrek-doser fra 20 mg til 600 mg én gang daglig. Det primære effektendepunktet var bekreftet ORR evaluert ved BICR i henhold til RECIST v1.1 for ekstrakranielle svulster og i henhold til RANO for primære CNS-svulster. De sekundære effektmålene inkluderte varigheten av bekreftet respons evaluert ved BICR og tid til første bekreftede objektive respons (CR eller PR).
Demografi og sykdomskarakteristikk ved baseline var: 45,5 % gutter, median alder på 4 år (variasjon: 2 måneder til 15 år), 52,3 % hvite kaukasiske, 34,1 % asiatiske og 9,1 % spanskættede eller latinamerikanske, med en median BSA på 0,73 m^2 (variasjon: 0,2-1,9 m^2). Ved baseline hadde 23,8 % av pasientene metastatisk sykdom, 76,2 % av pasientene hadde lokalavansert sykdom, og 43,2 % av pasientene hadde ingen tidligere systemisk behandling for kreften. Flertallet av pasientene hadde fått behandling for sin kreftsykdom inkludert kirurgi (24 pasienter), strålebehandling (8 pasienter) og/eller systemisk behandling (25 pasienter). Stedene for metastatisk sykdom inkluderte andre (4 pasienter), hjerne (3 pasienter) og lunge (3 pasienter). 45,5 % av pasientene hadde primære CNS-svulster. Total median varighet av oppfølgingen var 24,2 måneder.

Effektresultater fra pasienter med NTRK-genfusjonspositive solide svulster er oppsummert i Tabell 8.

Tabell 8: Samlet effekt ved BICR hos pediatriske pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer

Effektendepunkt	Rozlytrek n = 44
Primære endepunkter**	
Objektiv responsrate (ORR)	
Antall med respons	32/44
ORR % (95 % KI***)	72,7 % (57,21, 85,04)
Komplett respons, n (%)	20 (45,5 %)
Delvis respons, n (%)	12 (27,3 %)
Sekundære endepunkter**	
Varighet av respons (DOR)*	
Antall (%) pasienter med hendelser	6/32 (18,8 %)
Median, måneder (95 % KI)	NE (25,4, NE)
6-måneders varig respons % (95 % KI)	97 % (90, 100)
9-måneders varig respons % (95 % KI)	97 % (90, 100)
12-måneders varig respons % (95 % KI)	84 % (70, 99)

NE = ikke estimerbar.
*Median og hendelsesfrie rater basert på Kaplan-Meier estimater.
**Inkluderer pasienter med målbar eller evaluerbar sykdom. BICR-analyse ved RECIST v1.1 for solide tumorer (24 pasienter) og med RANO-kriterier for primære CNS-tumorer (20 pasienter).
*** Konfidensintervall (KI) beregnet ved Clopper-Pearson-metode.

Objektiv responsrate og varighet av respons etter tumortype hos pediatriske pasienter med NTRK-genfusjonspositive solide tumorer er presentert i Tabell 9.

Tabell 9: Effekt etter tumortype hos pediatriske pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer

Tumortype	Pasienter (n = 44)	ORR		DOR
		n (%)	95 % KI	Variasjon (måneder)
Primær CNS	20	10 (50)	(27,2, 72,8)	5,5, 42,3*
Infantilt fibrosarkom	11	10 (90,9)	(58,7, 99,8)	5,7*, 24*
Spindelcelle	8	8 (100)	(63,1, 100)	5,4*, 23*
Sarkom (annet)	2	PR; Non-CR/Non-PD	NA	3,7*
Melanom	1	CR	NA	42,4*
Nyrekreft	1	PR	NA	9,2*
Tyroideakreft	1	CR	NA	11,1*

* Sensurert
ORR: objektiv responsrate; DOR: varighet av respons; KI: konfidensintervall; NA: ikke aktuelt på grunn av lite antall eller manglende respons; CR: komplett respons; PR: delvis respons; PD: progressiv sykdom

På grunn av at NTRK-genfusjonspositiv kreft er sjeldent, ble pasienter studert på tvers av flere tumortyper med et begrenset antall pasienter med noen tumortyper, noe som forårsaket usikkerhet i ORR-estimatet per tumortype. ORR i den totale populasjonen gjenspeiler kanskje ikke den forventede responsen i en spesifikk tumortype.

ROS1-positiv NSCLC

Effekten av Rozlytrek ble vurdert i en samlet undergruppe av pasienter med *ROS1*-postiv metastatisk NSCLC som fikk Rozlytrek 600 mg oralt én gang daglig, og som var inkludert i 1 av 3 enarmede multisenter, åpne kliniske studier (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2). For å bli inkludert i den samlede undergruppen måtte pasientene ha histologisk bekreftet, tilbakevendende eller metastatisk *ROS1*-positiv NSCLC, ECOG-funksjonsstatus ≤ 2, målbar sykdom per RECIST v1.1 og ≥ 6 måneder oppfølging. De måtte ikke ha mottatt tidligere behandling med en ROS1-hemmer. Alle pasientene ble undersøkt for CNS-lesjoner ved baseline.

De primære effektendepunktene var ORR og DOR vurdert ved BICR i henhold til RECIST v1.1. De sekundære effektendepunktene inkluderte PFS, OS, og hos pasienter med CNS-metastase ved baseline – IC-ORR og IC-DOR (også vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v.1.1).

Effekt ble vurdert hos 161 pasienter med *ROS1*-positiv NSCLC. Baseline demografiske og sykdomskarakteristika var: 35,4 % menn, median alder 54 år (variasjon: 20 år til 86 år), 24,2 % var eldre enn 65 år, 4,3 % var eldre enn 75 år, 44,1 % hvite kaukasiere, 45,3 % asiater, 4,3 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 2,6 % spanskættede eller latinamerikanere og 62,7 % ikke-røykere. ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (41 %), 1 (49,1 %) eller 2 (9,9 %). De fleste pasientene (98,1 %) hadde metastatisk sykdom [de vanligste lokasjonene var lymfeknuter (69,6 %), lunge (50,3 %) og hjerne (32,9 %)], 1,9 % av pasientene hadde lokalavansert sykdom. 37,3 % av pasientene hadde ikke mottatt tidligere systemisk behandling for metastatisk sykdom. *ROS1*-positivitet ble bestemt ved NGS hos 83 % av pasientene, ved FISH hos 9 % av pasientene og ved RT-PCR hos 8 % av pasientene. Median total varighet av oppfølging etter første dose var 15,8 måneder.

Effektresultater fra pasienter med *ROS1*-positive NSCLC er oppsummert i Tabell 10.

Tabell 10: Total effekt vurdert ved BICR hos pasienter med *ROS1*-positive NSCLC

Effektendepunkt	Rozlytrek n = 161
Primære endepunkter *(BICR-vurdert; RECIST 1.1)*	
Objektiv responsrate (ORR) Antall med respons ORR % (95 % KI***) Komplett respons, n (%) Delvis respons n (%)	 108/161 67,1 % (59,25, 74,27) 14 (8,7 %) 94 (58,4 %)
Varighet av respons (DOR) * Antall (%) pasienter med hendelser Variasjon (måneder) 6-måneders varig respons % (95 % KI) 9-måneders varig respons % (95 % KI) 12-måneders varig respons % (95 % KI)	 48/108 (44,4 %) 1,8**, 42,3** 83 % (76, 90) 75 % (67, 84) 63 % (53, 73)
Sekundære endepunkter *(BICR-vurdert; RECIST 1.1)*	
PFS* Antall (%) pasienter med hendelser 6-måneders PFS % (95 % KI) 9-måneders PFS % (95 % KI) 12-måneders PFS % (95 % KI)	82/161 (50,9 %) 77 % (70, 84) 66 % (58, 74) 55 % (47, 64)
Total overlevelse* Antall (%) pasienter med hendelser 6-måneders OS % (95 % KI) 9-måneders OS % (95 % KI) 12-måneders OS % (95 % KI)	 38/161 (23,6 %) 91 % (87, 96) 86 % (81, 92) 81 % (74, 87)
*Hendelsesfri-rater basert på Kaplan-Meier-estimater **Sensurert ***Konfidensintervall (KI) beregnet ved Clopper-Pearson-metode.	

Hos ROS1-positive NSCLC effekt-evaluerbare pasienter med ≥ 12 måneders oppfølging (94 pasienter), var ORR 73,4 % (95 % KI: 63,3, 82), median DOR var 16,5 måneder (95 % KI: 14,6, 28,6) og median PFS var 16,8 måneder (95 % KI: 12, 21,4).

Intrakraniell respons
En BICR-vurdering resulterte i en undergruppe av 46 *ROS1*-positive NSCLC-pasienter med CNS-metastaser ved baseline, inkludert 24 pasienter med målbare CNS-lesjoner. Intrakraniell respons vurdert ved BICR i henhold til RECIST v1.1 ble rapportert hos 19 av disse 24 pasientene (3 med komplett respons og 16 med delvis respons). ORR var 79,2 % (95 % KI 57,8, 92,9). Andelen pasienter (95 % KI) med DOR ≥ 6 måneder, ≥ 9 måneder og ≥ 12 måneder var henholdsvis 76 % (56, 97), 62 % (38, 86) og 55 % (29, 80) (Kaplan-Meier-estimater). Ni av disse 24 pasientene hadde fått intrakraniell strålebehandling mot hjernen i løpet av de siste 2 månedene før oppstart av Rozlytrek-behandling.

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametre for entrektinib og dets aktive hovedmetabolitt (M5) har blitt karakterisert hos pasienter med *NRTK*-genfusjonspositive solide tumorer og *ROS1*-positiv NSCLC, samt hos friske frivillige. Farmakokinetikken til entrektinib og M5 er lineær og ikke doseavhengig eller tidsavhengig. Steady-state oppnås innen en uke for entrektinib og to uker for M5 etter daglig administrering av Rozlytrek.

Entrektinib er et svakt P-gp-substrat basert på *in vitro* data. Det er ukjent akkurat hvor mye P-gp bidraget er *in vivo.* M5 er et P-gp-substrat. Entrektinib er ikke et BCRP-substrat, men M5 er et BCRP-substrat. Entrektinib og M5 er ikke substrater av OATP 1B1 eller OATP 1B3.

Absorpsjon

Etter oral administrering av en enkeltdose på 600 mg Rozlytrek til pasienter med *NTRK*-genfusjonpositiv og *ROS1*-positiv NSCLC etter måltid ble entrektinib hurtig absorbert. Tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) ble oppnådd var ca. 4 til 6 timer. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser ble steady-state oppnådd i løpet av 5 dager når entrektinib ble dosert 600 mg én gang daglig.

Det ble ikke observert noen klinisk signifikant effekt av mat på biotilgjengeligheten til entrektinib.

Hos friske voksne personer var AUC og C_{max} for den filmdrasjerte granulatformuleringen av Rozlytrek lik den for kapslene. Rozlytrek kapsler administrert som en suspensjon med vann eller melk, gitt oralt eller gjennom en gastrisk eller nasogastrisk sonde, resulterer i tilsvarende AUC og C_{max} som kapsler svelget hele.

Distribusjon

Entrektinib og dets aktive hovedmetabolitt M5 er i høy grad bundet til humane plasmaproteiner uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen. Proteinbindingen i humant plasma var tilsvarende for entrektinib og M5, hvor > 99 % var bundet ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Etter en enkeltdose med entrektinib var geometrisk gjennomsnittlig distribusjonvolum (Vz/F) 600 liter, noe som tyder på omfattende distribusjon av legemidlet. Entrektinib viste steady-state hjerne-plasma-konsentrasjonsforhold på 0,4 til 2,2 hos flere dyrearter (mus, rotter og hunder) ved klinisk relevante systemiske eksponeringer.

Biotransformasjon

Entrektinib metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4 (~76 %). Mindre bidrag fra flere andre CYP-er og UGT1A4 estimeres til < 25 % totalt. Den aktive metabolitten M5 (dannet av CYP3A4) og det direkte N-glukuronidkonjugatet M11 (dannet av UGT1A4) er de to identifiserte sirkulerende hovedmetabolittene.

Eliminasjon

Estimert gjennomsnittlig akkumulering i farmkokinetiske populasjonsanalyser ved steady-state etter administrering av 600 mg entrektinib én gang daglig var 1,89 (± 0,381) og 2,01 (± 0,437) for M5. Etter administrering av en enkeltdose [^{14}C]-merket entrektinib ble 83 % av radioaktiviteten utskilt i avføring (36 % av dosen som uforandret entrektinib og 22 % som M5) med minimal utskillelse i urinen (3 %).

Entrektinib og M5 står for ca. 73 % av radioaktiviteten i den systemiske sirkulasjonen ved C_{max} og ca. halvparten av total radioaktivitet ved AUC_{inf}.

Farmakokinetiske populasjonsanalyser estimerte tilsynelatende clearance CL/F til 19,6 liter/time og 52,4 liter/time for henholdsvis entrektinib og M5. Eliminasjonshalveringstiden for entrektinib og M5 ble estimert til å være henholdsvis 20 og 40 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Entrektinib har lineær farmakokinetikk i doseområdet 100 mg til 600 mg.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til entrektinib har blitt evaluert hos 78 pediatriske pasienter i alderen over 1 måned. Hos pasienter fra > 1 måned til ≤ 6 måneder var den administrerte dosen 250 mg/m^2; hos pasienter > 6 måneder var den administrerte dosen 300 mg/m^2 basert på fem BSA kategorier med en maksimal dose på 600 mg for barn med kroppsoverflate (BSA) ≥ 1,51 m^2.

Data fra farmakokinetiske populasjonsanalyser viser at hos pediatriske pasienter som er 6 år eller eldre resulterer 300 mg Rozlytrek én gang daglig for BSA området 0,81 m^2 til 1,10 m^2, 400 mg Rozlytrek én gang daglig for BSA området 1,11 m^2 til 1,50 m^2 og 600 mg Rozlytrek én gang daglig for BSA områder ≥ 1,51 m^2 i lignende systemisk eksponering som oppnås hos voksne behandlet med 600 mg Rozlytrek én gang daglig.

Data fra ikke-kompartmentelle analyser hos pasienter fra 1 måned til < 6 år viste at systemisk eksponering av summen av entrektinib og M5 hos pediatriske pasienter som fikk 250 mg/m^2 eller 300 mg/m^2 Rozlytrek én gang daglig var generelt lavere enn gjennomsnittlig systemisk eksponering hos voksne pasienter behandlet med 600 mg Rozlytrek én gang daglig. Den anbefalte dosen for denne aldersgruppen er basert på tilgjengelige effekt- og sikkerhetsdata.

Eldre

Det ble ikke sett noen forskjeller i eksponering av entrektinib hos pasienter eldre enn 65 år og yngre voksne basert på farmakokinetiske analyser.

Nedsatt nyrefunksjon

Ubetydelige mengder av entrektinib og den aktive metabolitten M5 utskilles uforandret i urinen (~3 % av dosen), noe som indikerer at nyreclearance spiller en liten rolle i eliminasjonen av entrektinib. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser, er ikke farmakokinetikken til entrektinib signifikant påvirket ved nedsatt nyrefunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til entrektinib er ukjent.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til entrektinib ble studert hos pasienter med mild (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon, sammenliknet med pasienter med normal leverfunksjon. Etter administrasjon av en enkelt oral dose på 100 mg entrektinib, viste den kombinerte AUC_{last} av entrektinib og M5 ingen relevant endring i gruppene med nedsatt leverfunksjon sammenliknet med gruppen med normal leverfunksjon. AUC_{last} geometrisk gjennomsnittlig ratio (90 % KI) var 1,30 (0,889, 1,89) for gruppen med lett, 1,24 (0,886, 1,73) for gruppen med moderat, og 1,39 (0,988, 1,95) for gruppen med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenliknet med gruppen med normal leverfunksjon. For ubundet entrektinib og M5, var $AUC_{last\ (fu)}$ geometrisk gjennomsnittlig ratio (90 % KI) 1,91 (1,21, 3,02) for gruppen med lett, 1,57 (1,06, 2,31) for gruppen med moderat, og 2,34 (1,57, 3,48) for gruppen med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenliknet med gruppen med normal leverfunksjon. Selv om effektene av nedsatt leverfunksjon på ubundet PK-parametre generelt fulgte en liknende retning som totale PK-parametre, bør resultatene tolkes med forsiktighet på grunn av den høye ikke-spesifikke bindingen i buffer og høy variasjon.

I tillegg ble det også observert at variasjonen i systemisk eksponering var høy og observerte eksponeringer overlappet på tvers av alle studiegruppene (se pkt. 4.2).

Effekter av kroppsvekt, avstamning og kjønn

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til entrektinib ble observert basert på kjønn, avstamning (asiatisk, afrikansk og hvite) og kroppsvekt (4 kg til 130 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Ingen studier av karsinogenitet har blitt utført for å fastslå karsinogent potensiale av entrektinib.

Gentoksisitet

Entrektinib var ikke mutasjonsfremkallende i *in vitro* bakteriell revers mutasjonsanalyse (Ames test), , men viste et potensiale for unormal kromosomsegregering (aneugenisitet) i dyrkede humane perifere blodlymfocytter. Entrektinib var ikke klastogent eller aneugenisk i *in vivo* mikronukleustest med rotter, og induserte ikke DNA-skader i en comet-test med rotter.

Redusert fertilitet

Dedikerte fertilitetsstudier har ikke blitt utført med dyr for å evaluere effekten av entrektinib. Det ble ikke observert noen negative effekter av entrektinib på reproduksjonsorganer hos hanner og hunner i toksikologiske studier med gjentatt dosering, der rotter og hunder ble eksponert for henholdsvis ca. 2,4 ganger og 0,6 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt human dose.

Reproduksjonstoksisitet

I embryo-føtale utviklingsstudier med rotter ble det observert maternell toksisitet (redusert økning av kroppsvekt og redusert matinntak) og føtale misdannelser (inkludert lukningsdefekter og misdannelser i ryggvirvler og ribben) med entrektinib 200 mg/kg/dag. Dette utgjør ca. 2 ganger human eksponering etter AUC ved anbefalt dose. Dose-responsavhengig redusert kroppsvekt hos fosteret (lav, middels og høy dose) og redusert ossifikasjon av skjelettet (middels og høy dose) ble observert ved eksponeringer tilsvarende < 2 ganger human eksponering etter AUC ved anbefalt dose.

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

Entrektinib-relaterte toksisiteter ble observert i sentralnervesystemet (CNS) (kramper, unormal gange, skjelving) i studier med gjentatte doser der voksne rotter og hunder og unge rotter ble eksponert for ≥ 0,2 ganger human eksponering målt som C_{max} ved anbefalt dose. Det ble observert toksisiteter i hud (skabb/ sår) og reduserte røde blodceller-parametre ved ≥ 0,1 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose. Hos voksne rotter og hunder ble effekter på leveren (økt ALAT og hepatocellulær nekrose) observert ved ≥ 0,6 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose. Hos hunder ble det også observert diaré ved ≥ 0,1 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose, og forlengelser av QT/QTc-intervallet ved ≥ 0,1 ganger human eksponering målt som C_{max} ved anbefalt dose.

Studie av toksisitet hos unge rotter

I en 13-ukers toksikologistudie med unge rotter, ble dyrene dosert daglig fra postnatal dag 7 til dag 97 (tilsvarer omtrent nyfødtalder til voksen alder hos mennesker). I tillegg til effekter på CNS, ble ptose, effekter på hud, reduserte RBC-parametre og effekt på vekst og utvikling observert i doserings- og restitusjonsperiodene. Dette inkluderte redusert økning av kroppsvekt og forsinket kjønnsmodning (ved ≥ 4 mg/kg/dag, ca. 0,1 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose). Avvik på

nevrologiske atferdsmessige målinger ble observert, inkludert avvik ved «functional observational battery» (FOB)-vurdering (nedsatt utover vending av foten når den settes ned, nedsatt gripestyrke i forlemmer og baklemmer som så ut til å manifestere seg ved en seinere alder), læringsevne og hukommelse (ved > 8 mg/kg/dag, ca. 0,2 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose) og redusert femurlengde (ved > 16 mg/kg/dag, ca. 0,3 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Vinsyre (E 334)
Laktose
Hypromellose (E 464)
Krysspovidon (E 1202)
Cellulose, mikrokrystallinsk (E 460)
Silika, kolloidalt vannfritt (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselskall

Hypromellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172 – 100 mg harde kapsler)
Paraoransje FCF (E 110– 200 mg harde kapsler)

Trykkfarge

Skjellakk (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Indigokarmin aluminiumslakk (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Etter tilberedning som oral suspensjon, bruk umiddelbart. Kast den orale suspensjonen hvis den ikke brukes innen 2 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalemballasjen. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Etter tilberedning som oral suspensjon skal den oppbevares ved høyst 30 °C, og skal brukes innen 2 timer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Rozlytrek 100 mg harde kapsler

HDPE-bokser som inneholder 30 harde kapsler med en barnesikker og forseglet kork som har silikagel-tørkemiddel integrert i korken.

Rozlytrek 200 mg harde kapsler

HDPE-bokser som inneholder 90 harde kapsler med en barnesikker og forseglet kork som har silikagel-tørkemiddel integrert i korken.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning som oral suspensjon

Kapselen(e) bør åpnes forsiktig og innholdet blandes med romtemperert drikkevann eller melk for å tilberede en oral suspensjon (se Tabell 11). Ikke berør øynene, nesen eller munnen under tilberedningen av den orale suspensjonen.

Før administrering av den første dosen skal helsepersonell informere pasienten eller omsorgspersonen om det eksakte volumet vann eller melk som skal tilsettes kapselinnholdet for å tilberede den orale suspensjonen, og det eksakte volumet av suspensjonen som skal trekkes opp for å få den anbefalte dosen basert på pkt. 4.2 og Tabell 11.

Gi pasienten eller omsorgspersonen et måleutstyr (f.eks. oral sprøyte). Sprøyten (med 0,5 ml graderingsmerker) og en kopp (tom og ren) med størrelse tilpasset volumet av suspensjonen som skal tilberedes må være tilgjengelig. Sprøyten og koppen er ikke inkludert i pakningen.

Sprøyten og koppen kan gjenbrukes i henhold til produsentens retningslinjer. Helsepersonell skal informere pasienten eller omsorgspersonen om at sprøyten og koppen kun skal brukes til tilberedning av Rozlytrek suspensjon og skal oppbevares utilgjengelig for barn og andre personer som ikke er omsorgspersoner eller foreldre.

Den orale suspensjonen bør tas umiddelbart. Kast suspensjonen hvis den ikke brukes innen 2 timer.

Tabell 11: Tilberedning av Rozlytrek kapsler som oral suspensjon

Forskrevet dose av Rozlytrek som skal gis	Antall 100 mg eller 200 mg kapsler som trengs	Mengde vann eller melk som skal blandes med kapselinnholdet for å tilberede suspensjonen	Mengde suspensjon som skal trekkes opp for å få den forskrevne dosen
20 mg	Én 100 mg	5 ml	1 ml
30 mg	Én 100 mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	Én 100 mg	5 ml	2 ml
50 mg	Én 100 mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	Én 100 mg	5 ml	3 ml
70 mg	Én 100 mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	Én 100 mg	5 ml	4 ml
90 mg	Én 100 mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	Én 100 mg	5 ml	5 ml
110 mg	Én 200 mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	Én 200 mg	10 ml	6 ml
130 mg	Én 200 mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	Én 200 mg	10 ml	7 ml
150 mg	Én 200 mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	Én 200 mg	10 ml	10 ml
300 mg	Tre 100 mg	15 ml	15 ml
400 mg	To 200 mg	20 ml	20 ml
600 mg	Tre 200 mg	30 ml	30 ml

Detaljerte instruksjoner om klargjøring og administrering av kapslene som en oral suspensjon er gitt i bruksanvisningen på slutten av pakningsvedlegget.

Bruksanvisning for enteral sonde

- Sjekk produsentens instruksjoner for størrelsen og dimensjonene til enteralsonden.
- For administrering gjennom en enteral sonde, trekk opp suspensjonen med en sprøyte.
- Doseringsvolum på 3 ml eller høyere bør deles i minst to alikvoter (suspensjonsmengder), og sonden skal skylles etter hver administrering.
    - En enteral sondestørrelse som er 8 FR eller høyere skal brukes for å gi alikvoter på 3 ml eller høyere.
    - Mellom hver alikvot, skyll sonden med et volum vann eller melk som er lik den administrerte alikvoten.
    - Nyfødte og barn med væskerestriksjoner kan kreve minimale skyllevolumer på 1 ml til 3 ml for å administrere Rozlytrek. Alikvotene bør justeres tilsvarende.
- For et doseringsvolum på 30 ml, del i minst tre (10 ml) alikvoter (suspensjonsmengder). Mellom hver alikvot skylles sonden med 10 ml vann eller melk.
- Sonden skal skylles med vann eller melk etter at Rozlytrek er administrert.

Ethvert ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale, inkludert gjenværende suspensjon (ikke administrert) skal kastes i henhold til lokale retningslinjer. Den gjenværende suspensjonen (ikke administrert) skal ikke kastes i avløpsvannet. Disse tiltakene vil bidra til å beskytte miljøet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. juli 2020
Dato for siste fornyelse: 7. juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 50 mg filmdrasjerte granulater i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNNING

Hver dosepose inneholder 50 mg entrektinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat, filmdrasjert.

Brunoransje eller gråoransje filmdrasjerte granulater (ca. 2 mm i diameter) i dosepose.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (*NTRK*) genfusjon

Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter eldre enn 1 måned som har solide tumorer med *NTRK*-genfusjon,

- og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og
- som ikke har mottatt tidligere behandling med *NTRK*-hemmer
- som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer (se pkt. 4.4 og 5.1).

ROS1-genfusjon

Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med *ROS1*-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Rozlytrek skal startes av lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Seleksjon av pasienter

NTRK-genfusjon
En validert analysemetode er nødvendig for seleksjon av pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer. *NTRK*-genfusjonspositiv status må være fastslått før oppstart av behandling med Rozlytrek (se pkt. 5.1).

ROS1-genfusjon
En validert analysemetode er nødvendig for seleksjon av voksne pasienter med *ROS1*-positiv NSCLC. *ROS1*-positiv status må være fastslått før oppstart av behandling med Rozlytrek (se pkt. 5.1).

Dosering

Rozlytrek er tilgjengelig som harde kapsler eller filmdrasjerte granulater.

Legen bør foreskrive den mest passende farmasøytiske formuleringen i henhold til nødvendig dose og pasientens behov.

- Rozlytrek filmdrasjerte granulater anbefales for pediatriske pasienter som har problemer med eller ikke er i stand til å svelge kapsler, men som kan svelge myk mat og hvor den nødvendige dosen er 50 mg eller et multippel av 50 mg. Filmdrasjerte granulater skal strøs på myk mat.

- Pasienter som har problemer med eller ikke er i stand til å svelge kapsler eller som trenger enteral administrering (f.eks. gastrisk eller nasogastrisk) kan få behandling med Rozlytrek kapsler administrert som oral suspensjon. Se preparatomtalen for Rozlytrek harde kapsler for forskrivningsinformasjon.

Voksne
Til voksne er den anbefalte dosen 600 mg entrektinib én gang daglig.

Pediatrisk populasjon

Pediatrisk populasjon > 6 måneder
Den anbefalte dosen for pediatriske pasienter > 6 måneder er basert på kroppsoverflate (BSA) (se Tabell 1).

Tabell 1: Anbefalt dosering til pediatriske pasienter > 6 måneder

Kroppsoverflate (BSA)*	Dosering én gang daglig / Antall doseposer (granulater)
≤ 0,42 m2	250 mg/m2**
0,43 m^2 til 0,50 m^2	100 mg (2 doseposer)
0,51 m^2 til 0,80 m^2	200 mg (4 doseposer)
0,81 m^2 til 1,10 m^2	300 mg (6 doseposer)
1,11 m^2 til 1,50 m^2	400 mg (8 doseposer)
≥ 1,51 m^2	600 mg (12 doseposer)

*BSA-kategorier og anbefalt dosering i Tabell 1 er basert på tett samsvarende eksponeringer til en måldose på 300 mg/m^2.
**For å muliggjøre dosetrinn på 10 mg, kan kapsler tilberedt som en oral suspensjon brukes.
Se preparatomtalen for Rozlytrek harde kapsler for forskrivningsinformasjon.

Pediatriske pasienter > 1 måned til ≤ 6 måneder
Den anbefalte dosen for pediatriske pasienter > 1 måned til ≤ 6 måneder er 250 mg/m^2 BSA entrektinib én gang daglig, ved bruk av kapsler tilberedt som oral suspensjon.

Kapsler administrert som oral suspensjon (oral eller enteral) muliggjøre dosetrinn på 10 mg. Den daglig administrerte dosen skal rundes av til nærmeste 10 mg dosetrinn Se preparatomtalen for Rozlytrek harde kapsler for forskrivningsinformasjon.

Behandlingsvarighet
Det anbefales at pasienter får behandling med Rozlytrek inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Forsinket eller glemt dose
Dersom en planlagt dose med Rozlytrek er glemt, kan pasienten ta denne dosen med mindre den neste dosen skal tas innen 12 timer.

Når Rozlytrek administreres av andre personer enn helsepersonell (f.eks. omsorgspersoner eller foreldre) og delvis eller fullstendig oppkast/spytting oppstår umiddelbart etter inntak av en administrert dose, bør omsorgspersoner konsultere helsepersonell for videre tiltak.

Dosejusteringer

Håndtering av bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling med Rozlytrek, ved spesifikke bivirkninger (se Tabell 3) eller basert på legens vurdering av pasientens sikkerhet eller toleranse.

Voksne
Hos voksne kan dosen med Rozlytrek reduseres opptil 2 ganger, basert på toleranse (se Tabell 2). Dersom en pasient ikke tolererer en dose på 200 mg én gang daglig, bør behandling med Rozlytrek seponeres permanent.

Pediatrisk populasjon
Hos pediatriske pasienter eldre enn 1 måned, kan dosen med Rozlytrek reduseres opptil 2 ganger, basert på toleranse (se Tabell 2).

Tabell 2: Skjema for dosereduksjon hos voksne og pediatriske pasienter

Startdose én gang daglig	**Første dosereduksjon**	**Andre dosereduksjon**	Seponer Rozlytrek permanent hos pasienter som ikke er i stand til å tolerere Rozlytrek etter to dosereduksjoner.
250 mg/m^2	Reduser dosen én gang daglig til to tredeler av startdosen*	Reduser dosen én gang daglig til en tredel av startdosen*	
100 mg	50 mg eller 100 mg én gang daglig i henhold til skjema**	50 mg én gang daglig	
200 mg	150 mg én gang daglig	100 mg én gang daglig	
300 mg	200 mg én gang daglig	100 mg én gang daglig	
400 mg	300 mg én gang daglig	200 mg én gang daglig	
600 mg	400 mg en gang daglig	200 mg én gang daglig	

*For å muliggjøre dosetrinn på 10 mg, kan kapsler tilberedt som en oral suspensjon brukes. Se preparatomtalen for Rozlytrek harde kapsler for forskrivningsinformasjon.
**Mandag (100 mg), tirsdag (50 mg), onsdag (100 mg), torsdag (50 mg), fredag (100 mg), lørdag (50 mg) og søndag (100 mg).

Anbefalinger for dosejustering for Rozlytrek hos voksne og pediatriske pasienter ved spesifikke bivirkninger er oppgitt i Tabell 3 (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 3: Anbefalte dosejusteringer for Rozlytrek ved bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
Kongestiv hjertesvikt	Symptomatisk ved middels til moderat aktivitet eller anstrengelse, inkludert der intervensjon er indisert (grad 2 eller 3)	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til ≤ grad 1 • Gjenoppta behandlingen med redusert dose
	Alvorlig med symptomer ved ro, minimal aktivitet eller anstrengelse, eller der intervensjon er indisert (grad 4)	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til ≤ grad 1 • Gjenoppta behandlingen med redusert dose eller seponer etter klinisk behov
Kognitive forstyrrelser	Intolerable, men moderate endringer som forstyrrer dagliglivets aktiviteter (Intolerabel grad 2)	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til ≤ grad 1 eller til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med samme dose eller redusert dose etter klinisk behov
	Alvorlige endringer som begrenser dagliglivets aktiviteter (grad 3)	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til ≤ grad 1 eller til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med redusert dose
	Hendelse hvor akutt intervensjon er indisert (grad 4)	• Seponer Rozlytrek ved vedvarende, alvorlige eller intolerable hendelser etter klinisk behov
Hyperurikemi	Symptomatisk eller grad 4	• Start opp med urinsyresenkende legemiddel • Utsett Rozlytrek inntil bedring av tegn eller symptomer • Gjenoppta Rozlytrek med samme eller redusert dose
Forlengelse av QT-intervall	QTc 481 til 500 msek	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med samme dose
	QTc større enn 500 msek	• Utsett Rozlytrek inntil QTc-intervallet bedres til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med samme dose dersom faktorer som forårsaket QT forlengelse er identifisert og korrigert • Gjenoppta behandling med redusert dose dersom andre faktorer som forårsaker QT forlengelse ikke er identifisert
	Torsade de pointes, polymorf ventrikulær takykardi, tegn / symptomer på alvorlig arytmi	• Seponer Rozlytrek permanent

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
Transaminase-forhøyelser	Grad 3	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til ≤ grad 1, eller til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med samme dose hvis bivirkningen går over innen 4 uker • Seponer Rozlytrek permanent hvis bivirkningen ikke går over innen 4 uker • Gjenoppta behandlingen med redusert dose ved gjentakende grad 3-hendelser som går over innen 4 uker
	Grad 4	• Utsett Rozlytrek inntil bedring til ≤ grad 1, eller til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med redusert dose hvis bivirkningen går over innen 4 uker • Seponer Rozlytrek permanent hvis bivirkningen ikke går over innen 4 uker • Seponer Rozlytrek permanent ved gjentakende grad 4-hendelser
	ALAT eller ASAT over 3 ganger ULN og samtidig totalbilirubin over 2 ganger ULN (ved fravær av kolestase eller hemolyse)	• Seponer Rozlytrek permanent
Anemi eller nøytropeni	Grad 3 eller 4	• Utsett Rozlytrek inntil forbedring til ≤ grad 2 eller til utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med samme eller redusert dose, etter klinisk behov
Andre klinisk relevante bivirkninger	Grad 3 eller 4	• Utsett Rozlytrek inntil bivirkningen går over eller bedres til grad 1 eller utgangsnivå • Gjenoppta behandlingen med samme eller redusert dose hvis bivirkningen går over innen 4 uker • Vurder permanent seponering av Rozlytrek hvis bivirkningen ikke går over innen 4 uker • Seponer Rozlytrek permanent ved gjentakende grad 4-hendelser
*Alvorlighetsgrad som definert av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versjon 4.0		

Sterke eller moderate CYP3A-hemmere
Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere hos voksne og pediatriske pasienter eldre enn 1 måned bør unngås (se pkt. 4.4).

Hos voksne, dersom samtidig bruk ikke kan unngås, bør bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere i kombinasjon med Rozlytrek begrenses til 14 dager. Rozlytrek-dosen bør reduseres som følger:

- 100 mg én gang daglig ved kombinasjon med sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5).
- 200 mg én gang daglig ved kombinasjon med moderate CYP3A-hemmere.

Etter seponering av sterke eller moderate CYP3A-hemmere som er administrert samtidig, kan Rozlytrek-dosen som ble brukt før oppstart av den sterke eller moderate CYP3A-hemmeren gjenopptas. En utvaskingsperiode kan være nødvendig for CYP3A-hemmere med lang halveringstid (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). For pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør leverfunksjon og bivirkninger overvåkes nøye (se Tabell 3).

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Entrektinib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av entrektinib hos pediatriske pasienter som er 1 måned gamle eller yngre har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Rozlytrek er til oral bruk.

Rozlytrek kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2), men bør ikke tas sammen med grapefrukt, grapefruktjuice eller Sevilla-appelsiner (se pkt. 4.5).

De filmdrasjerte granulatene bør drysses på en eller flere skjeer av myk mat (f.eks. eplemos, yoghurt, pudding) og tas innen 20 minutter etter blanding.

Pasienten bør drikke vann etter å ha tatt de filmdrasjerte granulatene for å sikre at legemidlet er fullstendig svelget.

Pasienter bør instrueres om ikke å knuse eller tygge de filmdrasjerte granulatene for å unngå en bitter smak.

Innholdet i en dosepose med filmdrasjerte granulater bør ikke deles for å lage en mindre dose.

Detaljerte instruksjoner om administrering av de filmdrasjerte granulatene er gitt i bruksanvisningen på slutten av pakningsvedlegget.

De filmdrasjerte granulatene er ikke egnet for enteral administrering på grunn av risiko for tilstopping av sonden. Se preparatomtalen for Rozlytrek harde kapsler for enteral administrering (f.eks. via gastrisk eller nasogastrisk sonde).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på tvers av tumortyper

Effekten av Rozlytrek er fastslått i enarmede studier med relativt små pasientpopulasjoner som hadde tumorer med *NTRK*-genfusjoner. Positive effekter av Rozlytrek er vist basert på total responsrate og varighet av respons i et begrenset antall tumortyper. Effekten kan være kvantitativt forskjellig avhengig av tumortype og samtidig forekommende genforandringer (se pkt. 5.1). På grunn av dette bør Rozlytrek bare brukes hvis det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer (f.eks. behandlinger der klinisk effekt ikke er blitt fastslått, eller hvis alle behandlingalternativer med fastslått klinisk effekt er utprøvd).

Kognitive forstyrrelser

Kognitive forstyrrelser, inkludert forvirring, endret mental status, svekket hukommelse og hallusinasjoner, er blitt rapportert i kliniske studier med Rozlytrek (se pkt. 4.8). En høyere andel pasienter over 65 år opplevde denne type hendelser enn yngre pasienter. Pasienter bør monitoreres for tegn på kognitive forandringer.

Basert på alvorlighetsgraden av de kognitive forstyrrelsene, bør Rozlytrek-behandling justeres som beskrevet i Tabell 3 under pkt. 4.2.

Pasienter bør informeres om muligheten for kognitive forandringer ved behandling med Rozlytrek. Dersom pasienter opplever kognitive forstyrrelser, bør de bli instruert til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene opphører (se pkt. 4.7).

Frakturer

Frakturer har blitt rapportert hos 29,7 % (27/91) av pediatriske pasienter behandlet med Rozlytrek i kliniske studier (se pkt. 4.8). Frakturer oppstod oftest hos pediatriske pasienter under 12 år. De var lokalisert i nedre ekstremitet (med en tilbøyelighet til å oppstå i femur, tibia, fot og fibula). Hos både voksne og pediatriske pasienter oppstod noen frakturer i forbindelse med et fall eller andre traumer mot det berørte området. Fraktur oppstod mer enn én gang hos fjorten pediatriske pasienter. Frakturer helet seg hos de fleste pediatriske pasienter (se pkt. 4.8). Hos fem pediatriske pasienter ble Rozlytrek-behandlingen midlertidig avbrutt på grunn av en fraktur. Seks pediatriske pasienter seponerte behandlingen på grunn av frakturer.

Pasienter med tegn eller symptomer på frakturer (f.eks. smerte, unormal gange, endringer i mobilitet, deformitet) bør undersøkes omgående.

Hyperurikemi

Hyperurikemi er observert hos pasienter behandlet med entrektinib. Serum urinsyrenivåer bør måles før oppstart med Rozlytrek og periodevis under behandlingen. Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på hyperurikemi. Behandling med urinsyresenkende legemidler bør settes i gang hvis det er klinisk indisert, og Rozlytrek holdes tilbake ved tegn og symptomer på hyperurikemi. Rozlytrek-dosen bør justeres basert på alvorlighetsgrad som beskrevet i Tabell 3 i pkt. 4.2.

Kongestiv hjertesvikt

Kongestiv hjertesvikt har blitt rapportert hos 5,4 % av pasientene på tvers av kliniske studier med Rozlytrek (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene ble observert hos pasienter med eller uten hjertesykdom i

anamnesen, og opphørte hos 63,0 % av disse pasientene etter oppstart av passende kliniske tiltak og/eller etter dosereduksjon/doseavbrudd med Rozlytrek.

Hos pasienter med symptomer eller kjente risikofaktorer for kongestiv hjertesvikt, bør venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (LVEF) kontrolleres før oppstart av behandling med Rozlytrek. Pasienter som mottar Rozlytrek bør overvåkes nøye, og pasienter med kliniske tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt, inkludert kortpustethet eller ødem, bør utredes og behandles som klinisk hensiktsmessig.

Basert på alvorlighetsgraden av kongestiv hjertesvikt, bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i Tabell 3 under pkt. 4.2.

Forlengelse av QTc intervall

Forlengelse av QTc-intervall er blitt observert hos pasienter behandlet med Rozlytrek i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Bruk av Rozlytrek bør unngås hos pasienter med baseline QTc-intervall lengre enn 450 ms, pasienter med medfødt langt QTc-tid-syndrom, og pasienter som bruker legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet.

Bruk av Rozlytrek bør unngås hos pasienter med ubalanse i elektrolyttverdier eller som har signifikant hjertesykdom, inkludert nylig hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt, ustabil angina og bradyarytmier. Dersom behandlende lege anser den potensielle nytten av Rozlytrek-behandling for pasienter med slike lidelser til å være større enn den potensielle risikoen, bør det utføres tilleggsmonitorering og en konsultasjon hos spesialist bør vurderes.

Undersøkelse av EKG og elektrolytter ved baseline og etter en måned med Rozlytrek-behandling anbefales. Periodisk monitorering av EKG og elektrolytter er anbefalt under Rozlytrek-behandling dersom klinisk indisert.

Basert på alvorlighetsgraden av QTc-forlengelse, bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i Tabell 3 under pkt. 4.2.

Fertile kvinner

Rozlytrek kan forårsake fosterskade når det administreres til gravide kvinner. Fertile kvinner skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling og i opptil 5 uker etter den siste dosen med Rozlytrek.

Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling med Rozlytrek og i 3 måneder etter siste dose (se pkt. 4.6 og 5.3).

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig bruk av en sterk eller moderat CYP3A-hemmer under behandling med Rozlytrek øker plasmakonsentrasjonen av entrektinib (se pkt. 4.5), noe som kan øke frekvensen eller alvorlighetsgraden av bivirkninger. Samtidig bruk av Rozlytrek og en sterk eller moderat CYP3A-hemmer bør unngås. For voksne pasienter, hvis bruk av en CYP3A-hemmer samtidig med Rozlytrek ikke kan unngås, bør Rozlytrek-dosen reduseres (se pkt. 4.2).

Under behandling med Rozlytrek bør inntak av Sevilla-appelsiner, grapefrukt og produkter som inneholder grapefrukt unngås.

Bruk av en sterk eller moderat CYP3A- eller P-gp-induktor samtidig med Rozlytrek reduserer plasmakonsentrasjoner av entrektinib (se pkt. 4.5). Dette bør unngås siden det kan redusere effekten av Rozlytrek.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 600 mg dose og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Entrektinibs effekt på andre legemidler

Entrektinibs effekt på CYP-substrater
Entrektinib er en svak hemmer av CYP3A4. Ved samtidig administrering av 600 mg entrektinib én gang daglig og oral midazolam (et følsomt CYP3A4-substrat) til pasienter, økte midazolam AUC med 50 %. Midazolam C_{max} ble redusert med 21 %. På grunn av økt risiko for bivirkninger bør forsiktighet utvises ved bruk av entrektinib sammen med følsomme CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk område (f.eks. cisaprid, ciklosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kinidin, takrolimus, alfentanil og sirolimus).

Entrektinibs effekt på P-glykoprotein (P-gp)-substrater
In vitro-data antyder at entrektinib har et hemmende potensial på P-glykoprotein (P-gp).

Administrering av en enkeltdose på 600 mg entrektinib samtidig med digoksin (et følsomt P-gp-substrat), økte digoksin C_{max} med 28 % og AUC med 18 %. Nyreclearance av digoksin var tilsvarende ved behandling med digoksin alene som når digoksin ble administrert samtidig med entrektinib. Dette indikerer at entrektinib har en minimal effekt på nyreclearance av digoksin.

Entrektinibs effekt på digoksinabsorpsjon er ikke vurdert som klinisk relevant. Det er ukjent om entrektinibs effekt kan være større på mer følsomme orale P-gp-substrater som dabigatraneteksilat.

Entrektinibs effekt på BCRP-substrater
Hemming av BCRP ble observert i *in vitro*-studier.
Klinisk relevans av denne hemmingen er ukjent, men forsiktighet bør utvises når følsomme orale BCRP-substrater (f.eks. metotreksat, mitoksantron, topotekan og lapatinib) administreres samtidig med entrektinib, på grunn av risiko for økt absorpsjon.

Entrektinibs effekt på andre transportersubstrater
In vitro-data indikerer at entrektinib har et svakt hemmende potensial på organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)1B1. Hvilken klinisk relevans denne hemmingen har er ukjent. På grunn av risiko for økt absorpsjon bør forsiktighet utvises når følsomme orale OATP1B1-substrater (f.eks. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, repaglinid og bosentan) er administrert samtidig med entrektinib.

Entrektinibs effekt på substrater av PXR-regulerte enzymer
In vitro-studier indikerer at entrektinib kan indusere pregnan X reseptor (PXR)-regulerte enzymer (f.eks. CYP2C-enzymer og UGT). Bruk av entrektinib samtidig med CYP2C8-, CYP2C9- eller CYP2C19-substrater (f.eks. repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan redusere eksponeringen for disse legemidlene.

Orale prevensjonsmidler
Det er foreløpig ukjent om entrektinib kan redusere effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som bruker systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler, anbefales derfor å benytte en barrieremetode i tillegg (se pkt. 4.6).

Effekt av andre legemidler på entrektinib

Basert på *in vitro*-data er CYP3A4 hovedenzymet som medierer metabolismen av entrektinib og dannelsen av dets aktive hovedmetabolitt M5.

Effekt av CYP3A- eller P-gp-induktorer på entrektinib
Samtidig administrering av en enkeltdose oral entrektinib og gjentatte orale doser med rifampicin, en sterk CYP3A-induktor, reduserte entrektinibs AUC_{inf} med 77 % og C_{max} med 56 %.

Samtidig administrering av entrektinib og CYP3A/P-gp-induktorer (inkludert, men ikke begrenset til, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, johannesurt [*Hypericum perforatum*], apalutamid og ritonavir, deksametason) bør unngås.

Hvis samtidig administrering av Rozlytrek og deksametason ikke kan unngås, bør doseanbefalinger for deksametason fastsettes av helsepersonell.

Effekt av CYP3A- eller P-gp-hemmere på entrektinib
Samtidig administrering av en enkeltdose oral entrektinib og itrakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte entrektinibs AUC_{inf} med 600 % og C_{max} med 173 %. Basert på fysiologisk basert farmakokinetisk (PBPK) modellering forventes en lignende effekt på barn helt ned til 2 år.

Samtidig administrering av sterke og moderate CYP3A-hemmere bør unngås (inkludert, men ikke begrenset til, ritonavir, sakinavir, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, grapefrukt eller Sevilla-appelsiner). Dersom samtidig bruk av sterke eller moderate hemmere av CYP3A4 ikke kan unngås, kreves en dosejustering av entrektinib (se pkt. 4.2).

Det er ikke forventet at legemidler som hemmer P-gp har en markant effekt på farmakokinetikken til entrektinib. Det bør likevel utvises forsiktighet ved samtidig behandling med sterke eller moderate P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoksamin og paroksetin) og entrektinib på grunn av risiko for økt entrektinib-eksponering (se pkt. 5.2).

Effekt av legemidler som øker gastrisk pH på entrektinib
Samtidig administrering av en enkeltdose på 600 mg entrektinib og en protonpumpehemmer (PPI), lansoprazol, reduserte entrektinibs AUC med 25 % og C_{max} med 23 %.

Ingen dosejustering er nødvendig når entrektinib administreres samtidig med protonpumpehemmere eller andre legemidler som øker gastrisk pH (f.eks. H_2-reseptorantagonister eller antacida).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner bør gjennomføre en graviditetstest under medisinsk tilsyn før oppstart av behandling med Rozlytrek.

Fertile kvinnelige pasienter skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling og i minst 5 uker etter den siste dosen av Rozlytrek.

Det er foreløpig ukjent om entrektinib kan redusere effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Kvinner som bruker systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler anbefales derfor å benytte en barrieremetode i tillegg.

Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling og i minst 3 måneder etter den siste dosen av Rozlytrek (se pkt. 5.3).

Graviditet

Det er ingen data på bruk av entrektinib hos gravide kvinner. Basert på dyrestudier og virkningsmekanismen kan entrektinib forårsake fosterskade når det blir gitt til gravide kvinner (se pkt. 4.4 og 5.3).

Rozlytrek er ikke anbefalt under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Kvinnelige pasienter som får Rozlytrek bør gjøres oppmerksomme på risiko for mulig skade på fosteret. Kvinnelige pasienter bør oppfordres til å kontakte lege ved graviditet.

Amming

Det er ukjent om entrektinib eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.
Amming skal opphøre ved behandling med Rozlytrek.

Fertilitet

Ingen dyrestudier er blitt utført for å undersøke hvilken effekt entrektinib har på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rozlytrek har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasienter opplever kognitive bivirkninger, synkope, tåkesyn eller svimmelhet under behandling med Rozlytrek, skal de rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene opphører (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) var fatigue, forstoppelse, diaré, svimmelhet, dysgeusi, ødem, økt vekt, anemi, økt kreatinin i blodet, kvalme, dysestesi, smerte, oppkast, feber, artralgi, økt aspartataminotransferase og dyspné, kognitive forstyrrelser, hoste og økt alaninaminotransferase. De hyppigste alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) var lungeinfeksjon (5,3 %), frakturer (4,1 %), dyspné (3,6 %), kognitiv svikt (2,9 %), pleuraeffusjon (2,5 %) og feber (2,5 %). Permanent seponering på grunn av en bivirkning forekom hos 6,0 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Tabell 4 oppsummerer bivirkninger (ADR) som forekom hos 762 voksne og 91 pediatriske pasienter som ble behandlet med Rozlytrek i tre kliniske studier hos voksne (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2) og en klinisk studie med pediatriske pasienter (STARTRK-NG) og en klinisk studie hos voksne og pediatriske pasienter (TAPISTRY). Median varighet av eksponeringen var 8,6 måneder.

Tabell 5 inkluderer pediatriske pasienter fra tre kliniske studier; STARTRK-NG, STARTRK-2 og TAPISTRY. Median varighet av eksponeringen var 11,1 måneder. Pediatriske data i beskrivelsen av utvalgte bivirkninger gjenspeiler eksponering for Rozlytrek i denne utvidede pediatriske sikkerhetspopulasjonen (n = 91). Sikkerhetsprofilen observert i den utvidede pediatriske populasjonen var i samsvar med den kjente pediatriske sikkerhetsprofilen fra den integrerte sikkerhetspopulasjonen i Tabell 4 nedenfor.

Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklassesystem. Følgende frekvenskategorier er brukt: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000). Innenfor hver organklasse er bivirkninger listet etter synkende frekvens.

Tabell 4: Bivirkninger som forekom hos voksne og pediatriske pasienter behandlet med Rozlytrek i kliniske studier (n = 853)

Organklassesystem	Bivirkning	Alle grader (%)	Frekvenskategori (Alle grader)	Grad ≥ 3 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon	15,7	Svært vanlige	2,7
	Lungeinfeksjon[1]	14,4	Svært vanlige	6,1*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	33,4	Svært vanlige	9,7
	Nøytropeni[2]	15,8	Svært vanlige	6,1
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektøkning	34,1	Svært vanlige	10,6
	Hyperurikemi	16,4	Svært vanlige	2,3
	Redusert appetitt	13,0	Svært vanlige	0,7
	Dehydrering	6,6	Vanlige	1,1
	Tumorlysesyndrom	0,2	Mindre vanlige	0,2*
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet[3]	36,5	Svært vanlige	1,9
	Dysgeusi	35,8	Svært vanlige	0,2
	Dysestesi[4]	24,9	Svært vanlige	0,4
	Kognitive lidelser[5]	23,3	Svært vanlige	3,6
	Perifer sensorisk nevropati[6]	16,2	Svært vanlige	1,1
	Hodepine	16,1	Svært vanlige	0,6
	Ataksi[7]	15,1	Svært vanlige	1,5
	Søvnforstyrrelser[8]	12,8	Svært vanlige	0,4
	Stemningslidelser[9]	9,4	Vanlige	0,6
	Synkope	5,0	Vanlige	3,5
Øyesykdommer	Tåkesyn[10]	11,7	Svært vanlige	0,2
Hjertesykdommer	Kongestiv hjertesvikt[11]	5,4	Vanlige	2,5*
	Elektrokardiogram QTc forlengelse	3,6	Vanlige	0,9
Karsykdommer	Hypotensjon[12]	15,9	Svært vanlige	2,3
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	23,8	Svært vanlige	4,9*
	Hoste	21,1	Svært vanlige	0,4
	Pleuraeffusjon	6,0	Vanlige	2,2
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	42,3	Svært vanlige	0,4
	Diaré	37,9	Svært vanlige	2,2
	Kvalme	30,0	Svært vanlige	0,6
	Oppkast	25,1	Svært vanlige	1,1
	Smerter i abdomen	11,6	Svært vanlige	0,6
	Dysfagi	10,7	Svært vanlige	0,6
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet ASAT	21,1	Svært vanlige	2,9
	Forhøyet ALAT	20,2	Svært vanlige	3,2
Hud- og underhudssykdommer	Utslett[13]	13,4	Svært vanlige	1,2
	Fotosensitivitetsreaksjon	1,9	Vanlige	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	21,0	Svært vanlige	0,7
	Myalgi	19,7	Svært vanlige	0,8
	Frakturer[14]	11,3	Svært vanlige	3,4
	Muskelsvakhet	10,4	Svært vanlige	1,3
Sykdommer i nyre og urinveier	Økt kreatinin i blod	31,5	Svært vanlige	1,2
	Urinretensjon[15]	10,4	Svært vanlige	0,6

Organklassesystem	Bivirkning	Alle grader (%)	Frekvenskategori (Alle grader)	Grad ≥ 3 (%)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue[16]	43,5	Svært vanlige	5,0
	Ødem[17]	34,3	Svært vanlige	1,8
	Smerte[18]	25,6	Svært vanlige	1,5
	Feber	23,8	Svært vanlige	0,9

* Grad 3 til 5, inkludert fatale bivirkninger (inkludert 4 hendelser med lungebetennelse, 3 hendelser med dyspné, 1 hendelse med hjertesvikt og 1 hendelse med tumorlysesyndrom).
[1] Lungeinfeksjon (bronkitt, nedre luftveisinfeksjon, lungeinfeksjon, lungebetennelse, luftveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon)
[2] Nøytropeni (nøytropeni, redusert antall nøytrofiler)
[3] Svimmelhet (svimmelhet, vertigo, postural svimmelhet)
[4] Dysestesi (parestesi, hyperestesi, hypoestesi, dysestesi)
[5] Kognitive lidelser (kognitiv lidelse, forvirringstilstand, svekket hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelse, amnesi, endringer i mental status, hallusinasjon, delirium, desorientering, hjernetåke, ADHD, synshallusinasjon, hørselshallusinasjon, mental svekkelse og psykisk lidelse)
[6] Perifer sensorisk nevropati (nevralgi, perifer nevropati, perifer motorisk nevropati, perifer sensorisk nevropati)
[7] Ataksi (ataksi, balanseforstyrrelse, gangforstyrrelser)
[8] Søvnforstyrrelser (hypersomni, insomni, søvnlidelse, somnolens)
[9] Stemningslidelser (angst, affektlabilitet, affektive lidelser, agitasjon, nedstemthet, eufori, humørforandringer, humørsvingninger, irritabilitet, depresjon, vedvarende depressiv lidelse, psykomotorisk retardasjon)
[10] Tåkesyn (diplopi, tåkesyn, nedsatt syn)
[11] Kongestiv hjertesvikt (akutt høyre ventrikkelsvikt, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kronisk høyre ventrikkelsvikt, redusert ejeksjonsfraksjon, lungeødem)
[12] Hypotensjon (hypotensjon, ortostatisk hypotensjon)
[13] Utslett (utslett, makulopapulært utslett, kløende utslett, erytematøst utslett, papulært utslett)
[14] Frakturer (fraktur i acetabulum, ankelfraktur, avulsjonsfraktur, bursitt, bruskskade, kragebensbrudd, kompresjonsfraktur, lårhalsbrudd, lårbensbrudd, fibulafraktur, fotfraktur, fraktur, korsbeinsfraktur, håndfraktur, hoftefraktur, humerusfraktur, fraktur i ilium, kjevebrudd, leddskade, ekstremitetsfraktur, underekstremitetsfraktur, lumbarvertebralfraktur, osteoporotisk fraktur, patologisk fraktur, bekkenbrudd, ribbeinsbrudd, spinal kompresjonsfraktur, ryggmargsbrudd, spondylolistese, sternale frakturer, stressfraktur, synovial ruptur, thoraxvertebral fraktur, tibiafraktur, ulnarfraktur, håndleddsbrudd)
[15] Urinretensjon (urinretensjon, urininkontinens, problemer med å starte eller opprettholde en urinstråle, vannlatingsplager, akutt vannlatingstrang)
[16] Fatigue (fatigue, asteni)
[17] Ødem (ansiktsødem, væskeretensjon, generalisert ødem, lokalt ødem, ødem, perifert ødem, perifer hevelse)
[18] Smerte (ryggsmerter, nakkesmerter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, muskel-skjelettsmerter, smerter i ekstremiteter)

Tabell 5: Bivirkninger som forekom hos pediatriske pasienter behandlet med Rozlytrek i kliniske studier (n = 91)

Organklassesystem	Frekvens	Spedbarn og småbarn[1] (n = 21)	Barn[2] (n = 55)	Ungdom[3] (n = 15)	Alle pediatriske pasienter (n = 91)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Lungeinfeksjon (28,6 %), Urinveisinfeksjon (23,8 %)	Urinveisinfeksjon (23,6 %), Lungeinfeksjon (16,4 %)		Urinveisinfeksjon (19,8 %), Lungeinfeksjon (17,6 %)
	Vanlige			Lungeinfeksjon (6,7 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi (61,9 %), Nøytropeni (47,6 %)	Anemi (34,5 %), Nøytropeni (27,3 %)	Anemi (33,3 %), Nøytropeni (33,3 %)	Anemi (40,7 %), Nøytropeni (33,0 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Vektøkning (23,8 %), Redusert appetitt (14,3 %)	Vektøkning (38,5 %), Redusert appetitt (29,1 %),	Vektøkning (53,3 %), Redusert appetitt (13,3 %),	Vektøkning (38,5 %), Redusert appetitt (23,1 %)

Organklassesystem	Frekvens	Spedbarn og småbarn[1] (n = 21)	Barn[2] (n = 55)	Ungdom[3] (n = 15)	Alle pediatriske pasienter (n = 91)
			Dehydrering (12,7 %)	Hyperurikemi (13,3 %)	
	Vanlige	Dehydrering (4,8 %), Hyperurikemi (4,8 %)	Hyperurikemi (3,6 %)		Dehydrering (8,8 %), Hyperurikemi (5,5 %)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige		Hodepine (32,7 %), Humørforstyrrelser (16,4 %), Søvnforstyrrelser (16,4 %), Svimmelhet (14,5 %), Ataksi (10,9 %)	Dysgeusi (20 %), Humørforstyrrelser (13,3 %), Kognitive lidelser (13,3 %), Dysestesi (13,3 %)	Hodepine (20,9 %), Humørforstyrrelser (14,3 %), Søvnforstyrrelser (13,2 %)
	Vanlige	Humørforstyrrelser (9,5 %), Søvnforstyrrelser (9,5 %), Kognitive lidelser (9,5 %), Ataksi (4,8 %), Perifer sensorisk nevropati (4,8 %), Synkope (4,8 %)	Kognitive lidelser (9,1 %), Dysgeusi (9,1 %), Dysestesi (5,5 %), Synkope (5,5 %), Perifer sensorisk nevropati (5,5 %)	Hodepine (6,7 %), Søvnforstyrrelser (6,7 %), Perifer sensorisk nevropati (6,7 %), Synkope (6,7 %)	Kognitive lidelser (9,9 %), Svimmelhet (8,8 %), Dysgeusi (8,8 %), Ataksi (7,7 %), Dysestesi (5,5 %), Perifer sensorisk nevropati (5,5 %), Synkope (5,5 %)
Øyesykdommer	Vanlige		Tåkesyn (7,3 %)	Tåkesyn (6,7 %)	Tåkesyn (5,5 %)
Hjertesykdommer	Vanlige	Kongestiv hjertesvikt (9,5 %), Elektrokardiogram QT forlenget (9,5 %)	Kongestiv hjertesvikt (5,5 %), Elektrokardiogram QT forlenget (5,5 %)		Kongestiv hjertesvikt (5,5 %), Elektrokardiogram QT forlenget (5,5 %)
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon (9,5 %)	Hypotensjon (7,3 %)	Hypotensjon (6,7 %)	Hypotensjon (7,7 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste (42,9 %)	Hoste (40 %)	Hoste (20 %), Dyspné (13,3 %)	Hoste (37,4 %)
	Vanlige	Dyspné (4,8 %)	Dyspné (9,1 %), Pleuraeffusjon (5,5 %)	Pleuraeffusjon (6,7 %)	Dyspné (8,8 %), Pleuraeffusjon (4,4 %)

Organklassesystem	Frekvens	Spedbarn og småbarn[1] (n = 21)	Barn[2] (n = 55)	Ungdom[3] (n = 15)	Alle pediatriske pasienter (n = 91)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Oppkast (47,6 %), Diaré (42,9 %), Forstoppelse (42,9 %)	Oppkast (43,6 %), Diaré (43,6 %), Forstoppelse (36,4 %), Kvalme (34,5 %), Smerter i abdomen (25,5 %)	Kvalme (40 %), Forstoppelse (33,3 %), Oppkast (20 %), Diaré (20 %), Smerter i abdomen (13,3 %)	Oppkast (40,7 %), Diaré (39,6 %), Forstoppelse (37,4 %), Kvalme (28,6 %), Smerter i abdomen (19,8 %)
	Vanlige	Smerter i abdomen (9,5 %), Kvalme (4,8 %)			
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Forhøyet ALAT (47,6 %), Forhøyet ASAT (42,9 %)	Forhøyet ASAT (29,1 %), Forhøyet ALAT (25,5 %)	Forhøyet ASAT (53,3 %), Forhøyet ALAT (46,7 %)	Forhøyet ASAT (36,3 %), Forhøyet ALAT (34,1 %)
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (38,1 %)	Utslett (21,8 %)		Utslett (22 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige		Frakturer (40 %), Artralgi (16,4 %)	Frakturer (20 %), Muskelsvakhet (13,3 %), Myalgi (13,3 %)	Frakturer (29,7 %), Artralgi (11,0 %)
	Vanlige	Frakturer (9,5 %)	Muskelsvakhet (7,3 %), Myalgi (7,3 %)	Artralgi (6,7 %)	Muskelsvakhet (6,6 %), Myalgi (6,6 %)
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Økt kreatinin i blod (19 %)	Økt kreatinin i blod (34,5 %), Urinretensjon (18,2 %)	Økt kreatinin i blod (46,7 %)	Økt kreatinin i blod (33 %), Urinretensjon (14,3 %)
	Vanlige	Urinretensjon (9,5 %)		Urinretensjon (6,7 %)	

Organklassesystem	Frekvens	Spedbarn og småbarn[1] (n = 21)	Barn[2] (n = 55)	Ungdom[3] (n = 15)	Alle pediatriske pasienter (n = 91)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber (61,9 %)	Feber (50,9 %), Fatigue (40 %), Smerte (30,9 %), Ødem (14,5 %)	Smerte (33,3 %), Feber (33,3 %), Fatigue (20 %)	Fatigue (28,6 %), Smerte (26,4 %), Feber (50,5 %), Ødem (11 %)
	Vanlige	Smerte (9,5 %), Ødem (9,5 %), Fatigue (4,8 %)			

% refererer til alle grader

[1]Spedbarn/småbarn (≥ 28 dager til < 24 måneder): Grad ≥ 3 reaksjoner rapportert var nøytropeni, vektøkning, lungeinfeksjon, anemi, forhøyet ASAT, smerter i abdomen og urinveisinfeksjon

[2]Barn (≥ 24 måneder til < 12 år): Grade ≥ 3 reaksjoner rapportert var nøytropeni, vektøkning, frakturer, lungeinfeksjon, anemi, forhøyet ALAT, synkope, forhøyet ASAT, ataksi, dyspné, smerter i abdomen, kongestiv hjertesvikt, fatigue, hodepine, smerte, feber, urinveisinfeksjon, artralgi, kognitive lidelser, forstoppelse, hoste, redusert appetitt, dehydrering, hypotensjon, muskelsvakhet, ødem og oppkast

[3]Ungdom (≥ 12 til < 18 års alder): Grade ≥ 3 reaksjoner rapportert var nøytropeni, vektøkning, fraktur, lungeinfeksjon og hodepine

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kognitive lidelser
Ulike kognitive symptomer er rapportert på tvers av kliniske studier (se pkt. 4.4). Disse inkluderer hendelser som kognitive lidelser (6,4 %), forvirringstilstander (6,2 %), nedsatt hukommelse (4,9 %), oppmerksomhetsforstyrrelser (4,1 %), amnesi (2,3 %), endringer i mental status (0,9 %), hallusinasjoner (0,8 %), delirium (0,8 %), desorientering (0,5 %), hjernetåke (0,4 %), ADHD (0,2 %), synshallusinasjoner (0,2 %), hørselshallusinasjoner (0,1 %), mental svikt (0,1 %) og mentale forstyrrelser (0,1 %). Hos 3,6 % av pasientene ble grad 3 kognitive lidelser rapportert. Hos voksne pasienter med sykdom i sentralnervesystemet (CNS) ved baseline var det en høyere frekvens av disse bivirkningene (30 %) sammenlignet med pasienter uten sykdom i sentralnervesystemet (CNS) ved baseline (22,6 %). Median tid til kognitive lidelser oppstod var 0,95 måneder. I den pediatriske populasjonen opplevde 2,2 % (2/91) av pasientene oppmerksomhetsforstyrrelser av alvorlighetsgrad 1 og 2,2 % (2/91) av pasientene opplevde oppmerksomhetsforstyrrelser av alvorlighetsgrad 2.

Frakturer
Frakturer oppstod hos 9,1 % (69/762) av voksne pasienter og hos 29,7 % (27/91) av pediatriske pasienter. Generelt var det utilstrekkelig vurdering av om tumor var involvert på frakturstedet, men radiologiske funn hos noen voksne pasienter indikerte muligens at tumor kunne være involvert. Hos både voksne og pediatriske pasienter var de fleste frakturer i hofte eller i nedre ekstremitet (f.eks. i femur eller tibial aksel), og noen frakturer oppstod i forbindelse med et fall eller andre traumer.

Median tid til fraktur oppstod var 8,11 måneder (variasjon: 0,26 måneder til 45,34 måneder) hos voksne. Behandling med Rozlytrek ble avbrutt hos 26,1 % av voksne som opplevde frakturer. 18 voksne pasienter fikk midlertidig avbrudd i behandling med Rozlytrek og 2 voksne pasienter seponerte behandlingen med Rozlytrek på grunn av frakturer. Rozlytrek-dosen ble redusert for 2 voksne pasienter på grunn av frakturer.

Totalt 52 frakturhendelser ble rapportert hos 27 pediatriske pasienter, hvorav 14 pasienter opplevde mer enn én forekomst av fraktur. Hos pediatriske pasienter forekom frakturer hovedsakelig hos pasienter under 12 år. Frakturene tilhelet hos 85,2 % (23/27) av pediatriske pasienter. Median tid til fraktur var 4,3 måneder (variasjon: 2,0 måneder til 28,65 måneder) hos pediatriske pasienter. Tolv

pasienter opplevde fraktur av grad 2 og 10 pasienter opplevde fraktur av grad 3. Syv av grad 3 frakturene var alvorlige. Rozlytrek ble midlertidig avbrutt hos 18,5 % (5/27) av pediatriske pasienter som opplevde frakturer. Seks pediatriske pasienter seponerte behandlingen med Rozlytrek på grunn av fraktur. Rozlytrek-dosen ble redusert for én pediatrisk pasient.

Ataksi
Ataksi (inkludert hendelser med ataksi, balanseforstyrrelser og forstyrrelser i gange) ble rapportert hos 15,1 % av pasientene. Median tid til ataksi oppstod var 0,5 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 65,48 måneder), og median varighet var 0,7 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 11,99 måneder). Hos de fleste pasientene (55,8 %) gikk ataksi over. Ataksirelaterte bivirkninger ble observert hyppigere hos eldre pasienter (24,2 %) sammenliknet med pasienter under 65 år (11,8 %).

Synkope
Synkope ble rapportert hos 5,0 % av pasientene. Hos noen pasienter ble det rapportert om synkope med samtidig hypotensjon, dehydrering eller QTc forlengelse. Hos andre pasienter ble det ikke rapportert om andre samtidige forhold.

Forlengelse av QTc-intervall
Blant de 853 pasientene som fikk entrektinib i ulike kliniske studier, opplevde 47 pasienter (7,2 %) med minst én EKG-vurdering etter baseline en forlengelse av QTcF-intervall på > 60 ms etter oppstart av entrektinib. 27 pasienter (4,1 %) hadde et QTcF-intervall på > 500 ms (se pkt. 4.4).

Perifer sensorisk nevropati
Perifer sensorisk nevropati ble rapportert hos 16,2 % av pasientene. Median tid til bivirkningen oppstod var 0,71 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 81,97 måneder). Median varighet var 0,9 måneder (variasjon: 0,07 måneder til 41 måneder). Hos 48,6 % av pasientene gikk perifer nevropati over.

Øyesykdommer
Øyesykdommer rapportert i kliniske studier inkluderte tåkesyn (9 %), nedsatt syn (1,9 %) og diplopi (1,8 %). Median tid til øyesykdommer oppstod var 1,9 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 49,61 måneder). Median varighet av øyesykdommer var 1,2 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 14,98 måneder). Hos 54 % av pasientene gikk øyesykdommen over.

<u>Pediatrisk populasjon</u>

Den samlede sikkerhetsprofilen til Rozlytrek hos den pediatriske populasjonen er generelt tilsvarende sikkerhetsprofilen hos voksne.

Sikkerheten til Rozlytrek hos pediatriske pasienter ble fastslått basert på data fra 91 pediatriske pasienter gjennom 3 kliniske studier (STARTRK-NG, STARTRK-2 og TAPISTRY). Av disse var 21 pasienter i alderen 28 dager til < 2 år, 55 pasienter var ≥ 2 til < 12 år gamle, 15 pasienter var ≥ 12 til < 18 år.

Bivirkninger og laboratorieavvik av alvorlighetsgrad 3 eller 4 som forekom hyppigere (med minst 5 % økt forekomst) hos pediatriske pasienter sammenlignet med voksne pasienter, var nøytropeni (19,8 % vs. 4,5 %), vektøkning (18,7 % vs 9,6 %), frakturer (11,0 % vs 2,5 %) og lungeinfeksjon (11,0 % vs 5,5 %). Ingen grad 5-hendelser ble observert hos de 91 pasientene i den pediatriske sikkerhetspopulasjonen. Hendelser av grad 3 til 4 som oppstod med en frekvens ≥ 5 %, var nøytropeni (19,8 %), vektøkning (18,7 %), frakturer (11 %), lungeinfeksjon (11 %) og anemi (8,8 %).

Sikkerhetsprofilen i hver aldersgruppe (spedbarn og småbarn, barn og ungdom) er lik den samlede sikkerhetsprofilen til Rozlytrek hos pediatriske pasienter.

<u>Eldre</u>

Blant de 853 pasientene som fikk entrektinib på tvers av de kliniske studiene, var 227 pasienter (26,6 %) 65 år eller eldre. 53 (6,2 %) var 75 år eller eldre. Den totale sikkerhetsprofilen til entrektinib hos eldre pasienter er tilsvarende sikkerhetsprofilen som er observert hos pasienter under 65 år. Bivirkninger som forekom hyppigere (med minst 5 % økt forekomst) hos eldre sammenliknet med pasienter under 65 år var svimmelhet (44,9 % mot 33,4 %), økt blodkreatinin (35,7 % mot 30 %), hypotensjon (19,8 % mot 14,5 %) og ataksi (24,2 % mot 11,8 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Pasienter som får overdosering bør monitoreres nøye, og støttebehandling bør initieres. Det finnes ingen kjente antidoter mot entrektinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX14

Virkningsmekanisme

Entrektinib er en hemmer av tropomyosin reseptor tyrosinkinaser TRKA, TRKB og TRKC (kodet av henholdsvis nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (*NTRK*)-genene *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3*), proto-onkogen tyrosin-proteinkinase ROS *(ROS1)* og anaplastisk lymfomkinase (ALK), med IC_{50}-verdier fra 0,1 til 2 nM. Den aktive hovedmetabolitten til entrektinib, M5, viste tilsvarende *in vitro* potens og aktivitet mot TRK, ROS1 og ALK.

Fusjonsproteiner som inkluderer *TRK*, *ROS1* eller *ALK* kinasedomener fremmer tumorigent potensiale ved hyperaktivering av nedstrøms signalveier. Dette fører til uhemmet celleproliferasjon. Entrektinib viste *in vitro* og *in vivo* hemming av kreftcellelinjer fra flere tumortyper med *NTRK*-, *ROS1*- og *ALK*-fusjonsgener, inkludert subkutane og intrakranielle tumorer.

Tidligere behandlinger med andre legemidler som hemmer de samme kinasene kan gi resistens mot entrektinib. Resistensmutasjoner i TRK-kinasedomenet identifisert etter seponering av entrektinib inkluderer mutasjoner i *NTRK1* (G595R, G667C) og *NTRK3* (G623R, G623E og G623K). Resistensmutasjoner i ROS1-kinasedomenet identifisert etter seponering av entrektinib inkluderer mutasjoner i G2032R, F2004C og F2004I.

De molekylære årsakene til primær resistens mot entrektinib er ikke kjent. Det er derfor ikke kjent om tilstedeværelse av samtidige onkogene drivere i tillegg til en *NTRK*-genfusjon påvirker effekten av TRK-hemming.

Klinisk effekt og sikkerhet

NTRK-genfusjonspositive solide tumorer

Effekt hos voksne pasienter
Effekten av Rozlytrek ble vurdert i en samlet undergruppe av voksne pasienter med inoperable eller metastatiske solide tumorer med en *NTRK*-genfusjon som var inkludert i en av tre multisenter, enarmede, åpne kliniske studier (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2) eller den multisenter,

multikohort, åpne kliniske studien TAPESTRY. For å bli inkludert i den samlede undergruppen måtte pasientene ha bekreftet *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer, målbar sykdom etter Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, og minst 12 måneders oppfølging etter den første tumorevalueringen etter oppstart av behandling. De måtte ikke ha fått noen tidligere behandling med en TRK-hemmer (pasienter med samtidige drivermutasjoner, der dette var kjent, ble ekskludert). Pasienter med primære CNS-tumorer ble vurdert separat ved bruk av «Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria» (RANO). Pasientene fikk Rozlytrek 600 mg oralt én gang daglig inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. De primære effektendepunktene var objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR) vurdert ved Blinded Independent Central Review (BICR) i henhold til RECIST v1.1.

Effekt ble vurdert hos 242 voksne pasienter inkludert i disse studiene med solide tumorer med en *NTRK*-genfusjon. Baseline demografiske og sykdomskarakteristika var: 47,5 % menn, median alder 58 år (variasjon: 19 år til 92 år), 37,2 % var 65 år eller eldre, 9,9 % var 75 år eller eldre, 49,4 % hvite kaukasiere, 36,5 % asiater og 3,3 % spanskættede eller latinamerikanere og 61,9 % ikke-røykere. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatus ved baseline var 0 (42,1 %), 1 (50 %) eller 2 (7,9 %). De fleste pasientene (95,5 %) hadde metastatisk sykdom [de vanligste stedene var lungene (62,8 %), lymfeknutene (49,2), lever (33,1 %), skjelett (31 %) og hjernen (16,5 %)]. 4,5 % av pasientene hadde lokalavansert sykdom. Henholdsvis 76,9 % og 52,5 % av pasientene hadde blitt behandlet med kirurgi og stråling for sin kreftsykdom. 71,5 % av pasientene hadde tidligere fått systemisk behandling mot kreft, inkludert kjemoterapi (61,6 %). 37,2 % av pasientene hadde ikke fått noen tidligere systemisk behandling for metastatisk sykdom. De vanligste kreftformene var lungekreft (24,8 %), sarkom (19 %), spyttkjertelsvulster (15,7 %), thyreoideakreft (13,6 %), kolorektalkreft (7 %) og brystkreft (7 %). Total median varighet av oppfølging var 35,1 måneder.

Effektresultater fra pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer er oppsummert i Tabell 6.

Tabell 6: Total effekt vurdert ved BICR hos voksne med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer

Effektendepunkt	**Rozlytrek** **n = 242**
Primære endepunkter *(BICR-vurdert; RECIST 1.1)*	
Objektiv responsrate (ORR)	
Antall med respons	152/242
ORR % (95 % KI*)	62,8 % (56,4, 68,9)
Komplett respons, n (%)	41 (16,9 %)
Delvis respons n (%)	111 (45,9 %)
Varighet av respons (DOR)**	
Antall (%) pasienter med hendelser	86/152 (56,6 %)
Median, måneder (95 % KI)	22 (16,6, 30,4)
6-måneders varig respons % (95 % KI)	85 % (80, 91)
9-måneders varig respons % (95 % KI)	78 % (71, 84)
12-måneders varig respons % (95 % KI)	69 % (62, 77)

*Konfidensintervall (KI) beregnet ved Clopper-Pearson-metode.
**Median og hendelsesfrie rater basert på Kaplan-Meier-estimater.

Objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR) etter tumortype hos voksne pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer er vist i Tabell 7 nedenfor.

Tabell 7: Effekt etter tumortype hos voksne med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer

Tumortype	Pasienter (n = 242)	ORR		DOR
		n (%)	95 % KI	Variasjon (måneder)
Sarkom	46	29 (63)	(47,6, 76,8)	2,8, 68,6*
Ikke-småcellet lungekreft	60	38 (63,3)	(49,9, 75,4)	3,1, 71,6
Spyttkjertelkreft (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8, 94)	2,8, 73,5*
Brystkreft (sekretorisk)	12	10 (83,3)	(51,6, 97,9)	5,5, 69,9*
Brystkreft (ikke-sekretorisk)	2	NE, PR	NA	4,2
Brystkreft (uten nærmere beskrivelse)	2	NE, NE	NA	NA
Brystkreft (duktal)	1	PD	NA	NA
Tyreoideakreft	33	20 (60,6)	(42,1, 77,1)	5,6, 60,7
Kolorektal kreft	17	6 (35,3)	(14,2, 61,7)	5,6*, 24*
Nevroendokrin kreft	8	5 (62,5)	(24,5, 91,5)	7,4, 31,1
Hode og hals	5	3 (60,0)	(14,7, 94,7)	4,0, 56,5*
Pankreaskreft	6	4 (66,7)	(22,3, 95,7)	5,6*, 12,9
Kreft av ukjent opphav	3	1 (33,3)	(0,8, 90,6)	9,1
Ovariekreft	1	Ikke CR/PD	NA	NA
Endometriekarsinom	1	PR	NA	38,2
Kolangiokarsinom	1	PR	NA	9,3
Gastrointestinal kreft(annen)	1	CR	NA	30,4
Gastrointestinal kreft (ikke-CRC)	1	PD	NA	NA
Nevroblastom	1	NE	NA	NA
Prostatakreft	1	PD	NA	NA
Peniskreft	1	PD	NA	NA
Binyrekreft	1	PD	NA	NA

*Sensurert

ORR: objektiv responsrate; DOR: varighet av respons; MASC: mammaanalogt sekretorisk karsinom; NA: ikke aktuelt på grunn av lite antall eller manglende respons; CRC: kolorektal kreft; CR: komplett respons; PR: delvis respons; PD: progressiv sykdom; NE: ikke estimerbar

På grunn av at *NTRK*-genfusjonspositiv kreft er sjeldent, ble pasientene studert på tvers av flere tumortyper, med et begrenset antall pasienter med noen tumortyper. Dette fører til usikkerhet i ORR-estimatet for hver enkelt tumortype. Det kan være at ORR i den totale populasjonen ikke reflekterer den forventede responsen for en spesifikk tumortype.

ORR hos 122 pasienter med omfattende molekylær karakterisering før Rozlytrek-behandling var 59,8 % (95 % KI: 50,6, 68,6), og av disse var ORR hos 97 pasienter med andre genforandringer i tillegg til *NTRK*-genfusjon 55,7 % (95 % KI: 45,2, 65,8). ORR hos 25 pasienter uten andre genforandringer var 76 % (95 % KI: 54,9, 90,6).

Intrakraniell respons

En BICR-vurdering resulterte i en undergruppe på 36 voksne pasienter med CNS-metastaser ved baseline, inkludert 20 pasienter med målbare CNS-lesjoner. Intrakraniell (IK) respons vurdert ved BICR i henhold til RECIST v1.1 ble rapportert hos 14 av disse 20 pasientene (7 med komplett respons og 7 med delvis respons). ORR var 70 % (95 % KI: 45,7, 88,1) og median DOR var 19,7 måneder (95 % KI: 7,4, 26,6). Fem av disse 20 pasientene hadde fått intrakraniell strålebehandling mot hjernen i løpet av de siste 2 månedene før oppstart av Rozlytrek-behandling.

Primær CNS-tumor
På tvers av de tre studiene ble 16 voksne pasienter med primære CNS-tumorer behandlet med Rozlytrek med minimum 12 måneders oppfølging. To av de 16 voksne pasientene hadde en objektiv respons i henhold til BICR evaluering ved bruk av RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology).

Effekt hos pediatriske pasienter
Effekten av Rozlytrek ble vurdert hos 44 pediatriske pasienter med solide svulster som har en NTRK-genfusjon og som var inkludert i STARTRK-NG eller TAPISTRY.

For å bli inkludert i analysen måtte pasientene ha bekreftet NTRK-genfusjonspositive solide svulster; minst 6 måneders oppfølging, ingen tidligere behandling med en TRK-hemmer, mottatt minst én dose entrektinib og hatt målbar eller evaluerbar sykdom ved baseline. Pasientene fikk Rozlytrek-doser fra 20 mg til 600 mg én gang daglig. Det primære effektendepunktet var bekreftet ORR evaluert ved BICR i henhold til RECIST v1.1 for ekstrakranielle svulster og i henhold til RANO for primære CNS-svulster. De sekundære effektmålene inkluderte varigheten av bekreftet respons evaluert ved BICR og tid til første bekreftede objektive respons (CR eller PR).

Demografi og sykdomskarakteristikk ved baseline var: 45,5 % gutter, median alder på 4 år (variasjon: 2 måneder til 15 år), 52,3 % hvite kaukasiske, 34,1 % asiatiske og 9,1 % spanskættede eller latinamerikanske, med en median BSA på 0,73 m^2 (variasjon: 0,2-1,9 m^2). Ved baseline hadde 23,8 % av pasientene metastatisk sykdom, 76,2 % av pasientene hadde lokalavansert sykdom, og 43,2 % av pasientene hadde ingen tidligere systemisk behandling for kreften. Flertallet av pasientene hadde fått behandling for sin kreftsykdom inkludert kirurgi (24 pasienter), strålebehandling (8 pasienter) og/eller systemisk behandling (25 pasienter). Stedene for metastatisk sykdom inkluderte andre (4 pasienter), hjerne (3 pasienter) og lunge (3 pasienter). 45,5 % av pasientene hadde primære CNS-svulster. Total median varighet av oppfølgingen var 24,2 måneder.

Effektresultater fra pasienter med NTRK-genfusjonspositive solide svulster er oppsummert i Tabell 8.

Tabell 8: Samlet effekt ved BICR hos pediatriske pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer

Effektendepunkt	Rozlytrek n = 44
Primære endepunkter **	
Objektiv responsrate (ORR)	
Antall med respons	32/44
ORR % (95 % KI***)	72,7 % (57,21, 85,04)
Komplett respons, n (%)	20 (45,5 %)
Delvis respons, n (%)	12 (27,3 %)
Sekundære endepunkter **	
Varighet av respons (DOR)*	
Antall (%) pasienter med hendelser	6/32 (18,8 %)
Median, måneder (95 % KI)	NE (25,4, NE)
6-måneders varig respons % (95 % KI)	97 % (90, 100)
9-måneders varig respons % (95 % KI)	97 % (90, 100)
12-måneders varig respons % (95 % KI)	84 % (70, 99)

NE = ikke estimerbar.
*Median og hendelsesfrie rater basert på Kaplan-Meier estimater.
**Inkluderer pasienter med målbar eller evaluerbar sykdom. BICR-analyse ved RECIST v1.1 for solide tumorer (24 pasienter) og med RANO-kriterier for primære CNS-tumorer (20 pasienter).
*** Konfidensintervall (KI) beregnet ved Clopper-Pearson-metode.

Objektiv responsrate og varighet av respons etter tumortype hos pediatriske pasienter med NTRK-genfusjonspositive solide tumorer er presentert i Tabell 9.

Tabell 9: Effekt etter tumortype hos pediatriske pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer

Tumortype	Pasienter (n = 44)	ORR		DOR
		n (%)	95 % KI	Variasjon (måneder)
Primær CNS	20	10 (50)	(27,2, 72,8)	5,5, 42,3*
Infantilt fibrosarkom	11	10 (90,9)	(58,7, 99,8)	5,7*, 24*
Spindelcelle	8	8 (100,0)	(63,1, 100)	5,4*, 23*
Sarkom (annet)	2	PR; Non-CR/Non-PD	NA	3,7*
Melanom	1	CR	NA	42,4*
Nyrekreft	1	PR	NA	9,2*
Tyroideakreft	1	CR	NA	11,1*

* Sensurert
ORR: objektiv responsrate; DOR: varighet av respons; KI: konfidensintervall; NA: ikke aktuelt på grunn av lite antall eller manglende respons; CR: komplett respons; PR: delvis respons; PD: progressiv sykdom

På grunn av at NTRK-genfusjonspositiv kreft er sjeldent, ble pasienter studert på tvers av flere tumortyper med et begrenset antall pasienter med noen tumortyper, noe som forårsaket usikkerhet i ORR-estimatet per tumortype. ORR i den totale populasjonen gjenspeiler kanskje ikke den forventede responsen i en spesifikk tumortype.

ROS1-positiv NSCLC

Effekten av Rozlytrek ble vurdert i en samlet undergruppe av pasienter med *ROS1*-postiv metastatisk NSCLC som fikk Rozlytrek 600 mg oralt én gang daglig, og som var inkludert i 1 av 3 enarmede multisenter, åpne kliniske studier (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2). For å bli inkludert i den samlede undergruppen måtte pasientene ha histologisk bekreftet, tilbakevendende eller metastatisk *ROS1*-positiv NSCLC, ECOG-funksjonsstatus ≤ 2, målbar sykdom per RECIST v1.1 og ≥ 6 måneder oppfølging. De måtte ikke ha mottatt tidligere behandling med en ROS1-hemmer. Alle pasientene ble undersøkt for CNS-lesjoner ved baseline.

De primære effektendepunktene var ORR og DOR vurdert ved BICR i henhold til RECIST v1.1. De sekundære effektendepunktene inkluderte PFS, OS, og hos pasienter med CNS-metastase ved baseline – IC-ORR og IC-DOR (også vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v.1.1).

Effekt ble vurdert hos 161 pasienter med *ROS1*-positiv NSCLC. Baseline demografiske og sykdomskarakteristika var: 35,4 % menn, median alder 54 år (variasjon: 20 år til 86 år), 24,2 % var eldre enn 65 år, 4,3 % var eldre enn 75 år, 44,1 % hvite kaukasiere, 45,3 % asiater, 4,3 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 2,6 % spanskættede eller latinamerikanere og 62,7 % ikke-røykere. ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (41 %), 1 (49,1 %) eller 2 (9,9 %). De fleste pasientene (98,1 %) hadde metastatisk sykdom [de vanligste lokasjonene var lymfeknuter (69,6 %), lunge (50,3 %) og hjerne (32,9 %)], 1,9 % av pasientene hadde lokalavansert sykdom. 37,3 % av pasientene hadde ikke mottatt tidligere systemisk behandling for metastatisk sykdom. *ROS1*-positivitet ble bestemt ved NGS hos 83 % av pasientene, ved FISH hos 9 % av pasientene og ved RT-PCR hos 8 % av pasientene. Median total varighet av oppfølging etter første dose var 15,8 måneder.

Effektresultater fra pasienter med *ROS1*-positive NSCLC er oppsummert i Tabell 10.

Tabell 10: Total effekt vurdert ved BICR hos pasienter med *ROS1*-positive NSCLC

Effektendepunkt	Rozlytrek n = 161
Primære endepunkter *(BICR-vurdert; RECIST 1.1)*	
Objektiv responsrate (ORR) Antall med respons ORR % (95 % KI***) Komplett respons, n (%) Delvis respons n (%)	 108/161 67,1 % (59,25, 74,27) 14 (8,7 %) 94 (58,4 %)
Varighet av respons (DOR) * Antall (%) pasienter med hendelser Variasjon (måneder) 6-måneders varig respons % (95 % KI) 9-måneders varig respons % (95 % KI) 12-måneders varig respons % (95 % KI)	 48/108 (44,4 %) 1,8**, 42,3** 83 % (76, 90) 75 % (67, 84) 63 % (53, 73)
Sekundære endepunkter *(BICR-vurdert; RECIST 1.1)*	
PFS* Antall (%) pasienter med hendelser 6-måneders PFS % (95 % KI) 9-måneders PFS % (95 % KI) 12-måneders PFS % (95 % KI)	82/161 (50,9 %) 77 % (70, 84) 66 % (58, 74) 55 % (47, 64)
Total overlevelse* Antall (%) pasienter med hendelser 6-måneders OS % (95 % KI) 9-måneders OS % (95 % KI) 12-måneders OS % (95 % KI)	 38/161 (23,6 %) 91 % (87, 96) 86 % (81, 92) 81 % (74, 87)
*Hendelsesfri-rater basert på Kaplan-Meier-estimater **Sensurert ***Konfidensintervall (KI) beregnet ved Clopper-Pearson-metode.	

Hos ROS1-positive NSCLC effekt-evaluerbare pasienter med ≥ 12 måneders oppfølging (94 pasienter), var ORR 73,4 % (95 % KI: 63,3, 82), median DOR var 16,5 måneder (95 % KI: 14,6, 28,6) og median PFS var 16,8 måneder (95 % KI: 12, 21,4).

Intrakraniell respons
En BICR-vurdering resulterte i en undergruppe av 46 *ROS1*-positive NSCLC-pasienter med CNS-metastaser ved baseline, inkludert 24 pasienter med målbare CNS-lesjoner. Intrakraniell respons vurdert ved BICR i henhold til RECIST v1.1 ble rapportert hos 19 av disse 24 pasientene (3 med komplett respons og 16 med delvis respons). ORR var 79,2 % (95 % KI 57,8, 92,9). Andelen pasienter (95 % KI) med DOR ≥ 6 måneder, ≥ 9 måneder og ≥ 12 måneder var henholdsvis 76 % (56, 97), 62 % (38, 86) og 55 % (29, 80) (Kaplan-Meier-estimater). Ni av disse 24 pasientene hadde fått intrakraniell strålebehandling mot hjernen i løpet av de siste 2 månedene før oppstart av Rozlytrek-behandling.

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametre for entrektinib og dets aktive hovedmetabolitt (M5) har blitt karakterisert hos pasienter med *NRTK*-genfusjonspositive solide tumorer og *ROS1*-positiv NSCLC, samt hos friske frivillige. Farmakokinetikken til entrektinib og M5 er lineær og ikke doseavhengig eller tidsavhengig. Steady-state oppnås innen en uke for entrektinib og to uker for M5 etter daglig administrering av Rozlytrek.

Entrektinib er et svakt P-gp-substrat basert på *in vitro* data. Det er ukjent akkurat hvor mye P-gp bidraget er *in vivo.* M5 er et P-gp-substrat. Entrektinib er ikke et BCRP-substrat, men M5 er et BCRP-substrat. Entrektinib og M5 er ikke substrater av OATP 1B1 eller OATP 1B3.

Absorpsjon

Etter oral administrering av en enkeltdose på 600 mg Rozlytrek til pasienter med *NTRK*-genfusjonpositiv og *ROS1*-positiv NSCLC etter måltid ble entrektinib hurtig absorbert. Tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) ble oppnådd var ca. 4 til 6 timer. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser ble steady-state oppnådd i løpet av 5 dager når entrektinib ble dosert 600 mg én gang daglig.

Det ble ikke observert noen klinisk signifikant effekt av mat på biotilgjengeligheten til entrektinib.

Hos friske voksne personer var AUC og C_{max} for den filmdrasjerte granulatformuleringen av Rozlytrek lik den for kapslene. Rozlytrek kapsler administrert som en suspensjon med vann eller melk, gitt oralt eller gjennom en gastrisk eller nasogastrisk sonde, resulterer i tilsvarende AUC og C_{max} som kapsler svelget hele.

Distribusjon

Entrektinib og dets aktive hovedmetabolitt M5 er i høy grad bundet til humane plasmaproteiner uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen. Proteinbindingen i humant plasma var tilsvarende for entrektinib og M5, hvor > 99 % var bundet ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Etter en enkeltdose med entrektinib var geometrisk gjennomsnittlig distribusjonvolum (Vz/F) 600 liter, noe som tyder på omfattende distribusjon av legemidlet. Entrektinib viste steady-state hjerne-plasma-konsentrasjonsforhold på 0,4 til 2,2 hos flere dyrearter (mus, rotter og hunder) ved klinisk relevante systemiske eksponeringer.

Biotransformasjon

Entrektinib metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4 (~76 %). Mindre bidrag fra flere andre CYP-er og UGT1A4 estimeres til < 25 % totalt. Den aktive metabolitten M5 (dannet av CYP3A4) og det direkte N-glukuronidkonjugatet M11 (dannet av UGT1A4) er de to identifiserte sirkulerende hovedmetabolittene.

Eliminasjon

Estimert gjennomsnittlig akkumulering i farmkokinetiske populasjonsanalyser ved steady-state etter administrering av 600 mg entrektinib én gang daglig var 1,89 (± 0,381) og 2,01 (± 0,437) for M5. Etter administrering av en enkeltdose [^{14}C]-merket entrektinib ble 83 % av radioaktiviteten utskilt i avføring (36 % av dosen som uforandret entrektinib og 22 % som M5) med minimal utskillelse i urinen (3 %).

Entrektinib og M5 står for ca. 73 % av radioaktiviteten i den systemiske sirkulasjonen ved C_{max} og ca. halvparten av total radioaktivitet ved AUC_{inf}.

Farmakokinetiske populasjonsanalyser estimerte tilsynelatende clearance CL/F til 19,6 liter/time og 52,4 liter/time for henholdsvis entrektinib og M5. Eliminasjonshalveringstiden for entrektinib og M5 ble estimert til å være henholdsvis 20 og 40 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Entrektinib har lineær farmakokinetikk i doseområdet 100 mg til 600 mg.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til entrektinib har blitt evaluert hos 78 pediatriske pasienter i alderen over 1 måned. Hos pasienter fra > 1 måned til ≤ 6 måneder var den administrerte dosen 250 mg/m^2; hos pasienter > 6 måneder var den administrerte dosen 300 mg/m^2 basert på fem BSA kategorier med en maksimal dose på 600 mg for barn med kroppsoverflate (BSA) ≥ 1.51 m^2.

Data fra farmakokinetiske populasjonsanalyser viser at hos pediatriske pasienter som er 6 år eller eldre resulterer 300 mg Rozlytrek én gang daglig for BSA området 0,81 m^2 til 1,10 m^2, 400 mg Rozlytrek én gang daglig for BSA området 1,11 m^2 til 1,50 m^2 og 600 mg Rozlytrek én gang daglig for BSA områder ≥ 1,51 m^2 i lignende systemisk eksponering som oppnås hos voksne behandlet med 600 mg Rozlytrek én gang daglig.

Data fra ikke-kompartmentelle analyser hos pasienter fra 1 måned til < 6 år viste at systemisk eksponering av summen av entrektinib og M5 hos pediatriske pasienter som fikk 250 mg/m^2 eller 300 mg/m^2 Rozlytrek én gang daglig var generelt lavere enn gjennomsnittlig systemisk eksponering hos voksne pasienter behandlet med 600 mg Rozlytrek én gang daglig. Den anbefalte dosen for denne aldersgruppen er basert på tilgjengelige effekt- og sikkerhetsdata.

Eldre

Det ble ikke sett noen forskjeller i eksponering av entrektinib hos pasienter eldre enn 65 år og yngre voksne basert på farmakokinetiske analyser.

Nedsatt nyrefunksjon

Ubetydelige mengder av entrektinib og den aktive metabolitten M5 utskilles uforandret i urinen (~3 % av dosen), noe som indikerer at nyreclearance spiller en liten rolle i eliminasjonen av entrektinib. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser, er ikke farmakokinetikken til entrektinib signifikant påvirket ved nedsatt nyrefunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til entrektinib er ukjent.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til entrektinib ble studert hos pasienter med mild (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon, sammenliknet med pasienter med normal leverfunksjon. Etter administrasjon av en enkelt oral dose på 100 mg entrektinib, viste den kombinerte AUC_{last} av entrektinib og M5 ingen relevant endring i gruppene med nedsatt leverfunksjon sammenliknet med gruppen med normal leverfunksjon. AUC_{last} geometrisk gjennomsnittlig ratio (90 % KI) var 1,30 (0,889, 1,89) for gruppen med lett, 1,24 (0,886, 1,73) for gruppen med moderat, og 1,39 (0,988, 1,95) for gruppen med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenliknet med gruppen med normal leverfunksjon. For ubundet entrektinib og M5, var $AUC_{last\ (fu)}$ geometrisk gjennomsnittlig ratio (90 % KI) 1,91 (1,21, 3,02) for gruppen med lett, 1,57 (1,06, 2,31) for gruppen med moderat, og 2,34 (1,57, 3,48) for gruppen med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenliknet med gruppen med normal leverfunksjon. Selv om effektene av nedsatt leverfunksjon på ubundet PK-parametre generelt fulgte en liknende retning som totale PK-parametre, bør resultatene tolkes med forsiktighet på grunn av den høye ikke-spesifikke bindingen i buffer og høy variasjon.

I tillegg ble det også observert at variasjonen i systemisk eksponering var høy og observerte eksponeringer overlappet på tvers av alle studiegruppene (se pkt. 4.2).

Effekter av kroppsvekt, avstamning og kjønn

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til entrektinib ble observert basert på kjønn, avstamning (asiatisk, afrikansk og hvite) og kroppsvekt (4 kg til 130 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Ingen studier av karsinogenitet har blitt utført for å fastslå karsinogent potensiale av entrektinib.

Gentoksisitet

Entrektinib var ikke mutasjonsfremkallende i *in vitro* bakteriell revers mutasjonsanalyse (Ames test), , men viste et potensiale for unormal kromosomsegregering (aneugenisitet) i dyrkede humane perifere blodlymfocytter. Entrektinib var ikke klastogent eller aneugenisk i *in vivo* mikronukleustest med rotter, og induserte ikke DNA-skader i en comet-test med rotter.

Redusert fertilitet

Dedikerte fertilitetsstudier har ikke blitt utført med dyr for å evaluere effekten av entrektinib. Det ble ikke observert noen negative effekter av entrektinib på reproduksjonsorganer hos hanner og hunner i toksikologiske studier med gjentatt dosering, der rotter og hunder ble eksponert for henholdsvis ca. 2,4 ganger og 0,6 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt human dose.

Reproduksjonstoksisitet

I embryo-føtale utviklingsstudier med rotter ble det observert maternell toksisitet (redusert økning av kroppsvekt og redusert matinntak) og føtale misdannelser (inkludert lukningsdefekter og misdannelser i ryggvirvler og ribben) med entrektinib 200 mg/kg/dag. Dette utgjør ca. 2 ganger human eksponering etter AUC ved anbefalt dose. Dose-responsavhengig redusert kroppsvekt hos fosteret (lav, middels og høy dose) og redusert ossifikasjon av skjelettet (middels og høy dose) ble observert ved eksponeringer tilsvarende < 2 ganger human eksponering etter AUC ved anbefalt dose.

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

Entrektinib-relaterte toksisiteter ble observert i sentralnervesystemet (CNS) (kramper, unormal gange, skjelving) i studier med gjentatte doser der voksne rotter og hunder og unge rotter ble eksponert for ≥ 0,2 ganger human eksponering målt som C_{max} ved anbefalt dose. Det ble observert toksisiteter i hud (skabb/ sår) og reduserte røde blodceller-parametre ved ≥ 0,1 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose. Hos voksne rotter og hunder ble effekter på leveren (økt ALAT og hepatocellulær nekrose) observert ved ≥ 0,6 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose. Hos hunder ble det også observert diaré ved ≥ 0,1 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose, og forlengelser av QT/QTc-intervallet ved ≥ 0,1 ganger human eksponering målt som C_{max} ved anbefalt dose.

Studie av toksisitet hos unge rotter

I en 13-ukers toksikologistudie med unge rotter, ble dyrene dosert daglig fra postnatal dag 7 til dag 97 (tilsvarer omtrent nyfødtalder til voksen alder hos mennesker). I tillegg til effekter på CNS, ble ptose, effekter på hud, reduserte RBC-parametre og effekt på vekst og utvikling observert i doserings- og restitusjonsperiodene. Dette inkluderte redusert økning av kroppsvekt og forsinket kjønnsmodning (ved ≥ 4 mg/kg/dag, ca. 0,1 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose). Avvik på

nevrologiske atferdsmessige målinger ble observert, inkludert avvik ved «functional observational battery» (FOB)-vurdering (nedsatt utover vending av foten når den settes ned, nedsatt gripestyrke i forlemmer og baklemmer som så ut til å manifestere seg ved en seinere alder), læringsevne og hukommelse (ved > 8 mg/kg/dag, ca. 0,2 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose) og redusert femurlengde (ved > 16 mg/kg/dag, ca. 0,3 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Granulatkjerner

Cellulose, mikrokrystallinsk (E 460)
Vinsyre (E 334)
Silika, kolloidalt vannfritt (E 551)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Natriumstearylfumarat
Mannitol (E 421)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering

Titandioksid (E 171)
Talkum
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)
Polyetylenglykol 3350
Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Rozlytrek filmdrasjerte granulater er pakket i en PET/Alu/PE-laminert foliedosepose. Hver eske inneholder 42 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Eventuelle ubrukte legemidler eller avfallsmateriale skal destrueres i henhold til lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1460/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. juli 2020
Dato for siste fornyelse: 7. juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelser til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	**Forfallsdato**
Effektstudier etter markedsføring (PAES): For ytterligere å kunne karakterisere effekten av entrektinib hos pasienter med sykdom i sentralnervesystemet ved baseline, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene av en randomisert, kontrollert studie versus krizotinib hos behandlingsnaive *ROS1* NSCLC pasienter. Det primære endepunktet skal være PFS i subgruppen av pasienter som har metastaser i sentralnervesystemet ved baseline. Den kliniske studierapporten skal sendes inn innen:	31. desember 2027

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	**Forfallsdato**
For ytterligere å bekrefte den histologi-uavhengige effekten av entrektinib hos voksne og pediatriske pasienter, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn en samlet analyse av et økt antall *NTRK* genfusjonspositive pasienter fra de pågående studiene STARTRK-2, STARTRK-NG, samt fra andre kliniske studier gjennomført i henhold til avtalt protokoll. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn resultater fra en interim sikkerhets- og effektanalyse av de *NTRK* effekt-evaluerbare voksne og pediatriske pasientene, inkludert ungdommer, som er tilgjengelig i henhold til integrert statistisk analyseplan.	31. mars 2027
For ytterligere å undersøke innvirkningen av tilstedeværelse/fravær av andre molekylære forandringer på effekten av entrektinib, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra tumor genprofilering i plasma og/eller vev ved baseline og progresjon når disse er tilgjengelige, sammen med assosiasjon til klinisk utfall per tumor histologi for pasientene fra den oppdaterte samlede analysen.	31. mars 2027

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 100 mg harde kapsler
entrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg entrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

30 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1460/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rozlytrek 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 100 mg harde kapsler
entrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg entrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

30 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 200 mg harde kapsler
entrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 200 mg entrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og azofargestoff paraoransje (E 110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1460/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rozlytrek 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 200 mg harde kapsler
entrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 200 mg entrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og azofargestoff paraoransje (E 110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

90 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 50 mg filmdrasjerte granulater i dosepose
entrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose med filmdrasjerte granulater inneholder 50 mg entrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat, filmdrasjert i dosepose

42 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal oppbevares ved høyst 30°C
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1460/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rozlytrek 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE

1. NAVN PÅ LEGEMIDLET OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Rozlytrek 50 mg filmdrasjerte granulater i dosepose
entrektinib
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ETTER VEKT, ETTER VOLUM ELLER ETTER ENHET

6. ANNET

Roche

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Rozlytrek 100 mg kapsler, harde
Rozlytrek 200 mg kapsler, harde
entrektinib

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Dette pakningsvedlegget er skrevet som om personen som tar legemidlet, leser det. Hvis du gir dette legemidlet til barnet ditt, må du erstatte "du" og "deg" med "barnet ditt" gjennom hele teksten.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rozlytrek er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rozlytrek
3. Hvordan du bruker Rozlytrek
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rozlytrek
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Rozlytrek er og hva det brukes mot

Hva Rozlytrek er

Rozlytrek er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet entrektinib.

Hva Rozlytrek brukes mot

Rozlytrek brukes til å behandle enten:
- voksne, ungdom og barn eldre enn 1 måned med solide kreftsvulster i ulike deler av kroppen som er forårsaket av en forandring i nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (*NTRK*)-genet, eller
- voksne med en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som er forårsaket av en forandring i *ROS1*-genet.

Dette legemidlet brukes ved solide kreftsvulster når:
- en test har vist at kreftcellene dine har en forandring i genet som kalles *NTRK* (se «Hvordan Rozlytrek virker» nedenfor), og
- kreften din har spredt seg i det berørte organet eller til andre organer i kroppen din, eller hvis det er sannsynlig at operasjon for å fjerne svulsten din kan føre til alvorlige komplikasjoner, og
- du ikke tidligere har fått behandling med legemidler kalt *NTRK*-hemmere
- andre behandlinger ikke har virket eller ikke er egnet for deg.

Dette legemidlet brukes dersom lungekreften (NSCLC) din:
- er *ROS1*-positiv – dette betyr at kreftcellene dine har en forandring i genet som kalles «*ROS1*» (se «Hvordan Rozlytrek virker» nedenfor), og
- er avansert – for eksempel, har spredt seg til andre deler av kroppen din (er metastatisk), og
- du ikke tidligere har fått behandling med legemidler som kalles *ROS1*-hemmere.

Hvordan Rozlytrek virker

Rozlytrek virker ved å blokkere virkningen av unormale enzymer. Disse enzymene er unormale på grunn av en forandring i *NTRK*- eller *ROS1*-genene som lager dem. De defekte enzymene hjelper kreftcellene med å vokse.

Rozlytrek kan forsinke eller stoppe kreftcellene i å vokse. Det kan også hjelpe til med å krympe kreftsvulsten.

2. Hva du må vite før du bruker Rozlytrek

Bruk ikke Rozlytrek

- dersom du er allergisk overfor entrektinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Dersom du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rozlytrek.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rozlytrek dersom:
- du har nylig opplevd hukommelsestap, forvirring, hallusinasjoner eller endring i mental status
- du har tidligere opplevd beinbrudd eller har lidelser som kan føre til økt risiko for beinbrudd, kalt osteoporose eller osteopeni
- du bruker legemidler for å redusere nivået av urinsyre i blodet
- du har hjertesvikt (hjertet har ikke evne til å pumpe nok blod og tilføre nok oksygen til kroppen) – tegn på dette kan inkludere hoste, kortpustethet og hevelse i bein og armer
- du har eller har hatt en hjertelidelse eller et problem med ledningsevnen i hjertet kalt forlenget QTc-intervall – dette vises på et elektrokardiogram (EKG) eller på lave nivåer av elektrolytter i blodet ditt
- du har et arvelig problem som kalles galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon.

Hvis noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din, apoteket eller sykepleieren før du tar Rozlytrek.

Andre legemidler og Rozlytrek

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Rozlytrek kan påvirke måten andre legemidler virker på. Enkelte andre legemidler kan også påvirke måten Rozlytrek virker på.

Du bør spesielt fortelle legen din eller apoteket hvis du bruker noen av følgende legemidler:
- legemidler mot soppinfeksjoner (antifungale midler) – slik som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- legemidler mot aids/hiv infeksjon – slik som ritonavir eller sakvinavir
- legemidler mot depresjon – slik som paroksetin, fluvoksamin, eller et plantebasert legemiddel mot depresjon – johannesurt

- legemidler som stopper kramper eller krampeanfall (antiepileptika) – slik som fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital
- legemidler mot tuberkulose – slik som rifampicin eller rifabutin
- legemidler til behandling av solide kreftsvulster og blodkreft – topotekan, lapatinib, mitoksantron, apalutamid eller metotreksat
- et legemiddel mot leddbetennelse eller autoimmun sykdom i ledd (revmatoid artritt) – metotreksat
- et legemiddel mot migrene - ergotamin
- et legemiddel mot sterke smerter - fentanyl
- et legemiddel mot psykisk sykdom (psykoser) eller Tourettes syndrom - pimozid
- et legemiddel mot uregelmessig hjerterytme - kinidin
- legemidler som forebygger blodpropp – warfarin eller dabigatraneteksilat
- legemidler mot gastrisk refluks (halsbrann) – cisaprid eller omeprazol
- legemidler som reduserer kolesterolnivået i blodet – atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin
- legemidler som hemmer immunforsvaret eller forhindrer kroppen i å avstøte et transplantert organ – sirolimus, takrolimus eller ciklosporin
- legemidler som reduserer blodsukkernivået – repaglinid eller tolbutamid
- legemidler mot høyt blodtrykk – bosentan, felodipin, nifedipin eller verapamil
- et legemiddel mot betennelse eller kvalme – deksametason.

Dersom noe av ovenstående gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din eller apoteket før du bruker Rozlytrek.

Inntak av Rozlytrek sammen med mat og drikke

Du skal ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt eller Sevilla-appelsiner når du behandles med dette legemidlet. Det kan øke mengden av legemidlet i blodet ditt til et skadelig nivå.

Graviditet, amming og fertilitet

Kvinner og prevensjon

Du må ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet fordi det kan skade barnet. Hvis du kan bli gravid, skal du bruke svært sikker prevensjon:
- under behandlingen, og
- i minst 5 uker etter å ha avsluttet behandlingen.

Det er ikke kjent om Rozlytrek kan redusere effekten av medikamentelle prevensjonsmidler (P-piller eller implantater med hormonelle prevensjonsmidler). Du bør i tillegg bruke en annen pålitelig prevensjonsmetode som en barrieremetode (f.eks. kondom).

Snakk med legen din om hvilken prevensjonsmetode som passer best for deg og din partner.

Menn og prevensjon

Din kvinnelige partner må ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet, fordi det kan skade barnet. Dersom din kvinnelige partner kan bli gravid, skal du bruke svært sikker prevensjon:
- under behandlingen, og
- i minst 3 måneder etter å ha avsluttet behandlingen.

Snakk med legen din om hvilken prevensjonsmetode som passer best for deg og din partner.

Graviditet

- Ikke ta Rozlytrek dersom du er gravid, da dette kan skade barnet.

- Snakk med legen din umiddelbart dersom du blir gravid når du bruker legemidlet eller i løpet av 5 uker etter å ha tatt den siste dosen.

Amming

Du skal ikke amme når du bruker dette legemidlet. Dette skyldes at det er ukjent om Rozlytrek skilles ut i morsmelk og dermed kan skade barnet.

Kjøring, sykling og bruk av maskiner

Rozlytrek kan påvirke din evne til å kjøre, sykle eller bruke maskiner. Rozlytrek kan gjøre at du:
- har tåkesyn
- føler deg trøtt, svimmel, eller besvimer (mister bevisstheten)
- opplever endringer i din mentale tilstand, føler deg forvirret eller ser ting som ikke er der (hallusinasjoner).

Du skal ikke kjøre, sykle eller bruke tunge maskiner før symptomene dine har blitt borte. Snakk med legen din eller apoteket om det er trygt for deg å kjøre, sykle eller bruke maskiner.

Rozlytrek inneholder:
- **laktose** - en type sukker. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
- **paraoransje (E 110) kun i 200 mg harde kapsler**. Dette er et fargestoff som kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Rozlytrek

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Voksne:

- Den anbefalte dosen er 3 kapsler på 200 mg én gang daglig (total mengde på 600 mg).
- Dersom du ikke føler deg bra, kan legen redusere dosen, avbryte behandlingen for en kort periode eller avbryte behandlingen din fullstendig.

Ungdom og barn eldre enn 1 måned:

- Barnets lege vil regne ut riktig dose som skal brukes – dette vil avhenge av barnets høyde og vekt.
- Barnets lege vil vurdere dosen og endre den etter behov.

Rozlytrek er også tilgjengelig som filmdrasjerte granulater i en dosepose for pasienter som ikke kan svelge kapsler, men som kan svelge myk mat.

Hvordan du skal ta Rozlytrek

Rozlytrek kan tas med eller uten mat.

Det er to måter legen din kan fortelle deg å ta Rozlytrek kapsler på:
- Svelg hver kapsel hel gjennom munnen. Ikke knus eller tygg kapslene.
- Ta den tilberedt som en oral suspensjon (med en oral sprøyte) eller gjennom en ernæringssonde, om nødvendig.

Les "Bruksanvisningen" på slutten av dette pakningsvedlegget

Les og følg **bruksanvisningen** på slutten av dette pakningsvedlegget nøye om hvordan du tar eller gir Rozlytrek. Den viser deg detaljer om hvordan du tilbereder, måler og tar eller gir Rozlytrek tilberedt som oral suspensjon:
- gjennom munnen, eller
- gjennom en ernæringssonde (som en gastrisk eller nasogastrisk sonde).

Dersom du kaster opp etter å ha tatt Rozlytrek

For hele kapsler

Dersom du kaster opp umiddelbart etter å ha tatt en dose Rozlytrek, ta en ny dose.

For kapsler administrert som en oral suspensjon

Hvis delvis eller fullstendig oppkast eller spytting oppstår umiddelbart etter at en administrert dose er gitt til pasienten, kontakt pasientens lege eller apotek for videre tiltak.

Dersom du tar for mye av Rozlytrek

Kontakt lege eller dra til sykehus umiddelbart dersom du tar mer Rozlytrek enn du skal. Ta med legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Rozlytrek

- Dersom det er mer enn 12 timer til neste dose, kan den glemte dosen tas så snart du husker det.
- Dersom det er mindre enn 12 timer til neste dose, hopp over den glemte dosen. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Rozlytrek

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å snakke med legen din først. Det er viktig å ta Rozlytrek hver dag så lenge legen forskriver det til deg.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet.

Alvorlige bivirkninger

Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende alvorlige bivirkningene. Legen din kan redusere dosen, avbryte behandlingen for en kort periode eller avbryte behandlingen din fullstendig dersom:
- du får hoste, kortpustethet eller hevelse i bein og armer (væskeretensjon) - dette kan være tegn på hjerteproblemer (kongestiv hjertesvikt).
- du føler deg forvirret, endrer humør, får hukommelsesproblemer eller ser ting som ikke er der (hallusinasjoner).
- du føler deg svimmel eller ør, eller føler at hjertet slår uregelmessig eller fort - dette kan være tegn på unormal hjerterytme.

- du opplever leddsmerter, skjelettsmerter, deformiteter eller endringer i evnen til å bevege deg, ettersom dette kan være tegn på frakturer
- du har nyreproblemer eller gikt (artritt) ettersom dette kan være et resultat av høye urinsyrenivåer i blodet ditt.

Snakk med legen din umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene ovenfor.

Andre bivirkninger

Snakk med legen din, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige: kan påvirke flere enn 1 av 10 personer:
- trøtthet
- smaksforandringer
- ustøhet eller svimmelhet
- tåkesyn
- hevelse
- diaré eller forstoppelse
- sykdomsfølelse/kvalme
- vanskeligheter med å svelge
- unormal kløende, kriblende eller brennende følelse ved berøring
- utslett
- kortpustethet
- hoste eller feber
- hodepine
- vektøkning
- oppkast
- muskelsmerter eller -svakhet
- smerter, inkludert ryggsmerter, nakkesmerter, muskel- og skjelettsmerter, smerter i armer og bein
- magesmerter
- leddsmerter
- unormal, ubehagelig følelse i armer og bein
- tap av muskelkoordinasjon, ustøhet når man går
- forstyrrelse i normalt søvnmønster
- lungeinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- manglende evne til å tømme blæra helt
- redusert appetitt
- lavt blodtrykk
- redusert antall av en type hvite blodceller som kalles nøytrofile
- mangel på nok røde blodceller (anemi)
- økte nivåer av visse leverenzymer i blodet (ASAT/ALAT)
- økt kreatininnivå i blodet (et stoff som normalt utskilles i urinen via nyrene)

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer:
- humørforandringer
- dehydrering
- væske rundt lungene
- besvimelse
- økt følsomhet for sollys på huden

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer:
- endret nivå av enkelte stoffer i blodet ditt på grunn av hurtig nedbryting av kreftceller - dette kan skade organer som nyre, hjerte og lever.

Snakk med legen din, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av de ovenstående bivirkningene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rozlytrek

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i originalemballasjen. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
- Etter tilberedning som en oral suspensjon skal legemidlet oppbevares ved høyst 30 °C og brukes innen 2 timer etter tilberedning.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rozlytrek

Virkestoffet er entrektinib.
Rozlytrek 100 mg: hver kapsel inneholder 100 mg entrektinib
Rozlytrek 200 mg: hver kapsel inneholder 200 mg entrektinib

Andre innholdsstoffer er:
- *Kapselinnhold:* vinsyre (E 334), laktose (se avsnitt 2 «Rozlytrek inneholder laktose»), hypromellose (E 464), krysspovidon (E 1202), mikrokrystallinsk cellulose (E 460), silika, kolloidalt vannfritt (E 551), magnesiumstearat (E 470b).
- *Kapselskall:* hypromellose (E 464), titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172, i Rozlytrek 100 mg kapsler), paraoransje FCF (E 110, i Rozlytrek 200 mg kapsler). Se avsnitt 2 «Rozlytrek inneholder paraoransje FCF (E 110)».
- *Trykkfarge:* skjellakk, propylenglykol, indigokarmin aluminiumslakk (E 132).

Hvordan Rozlytrek ser ut og innholdet i pakningen

Rozlytrek 100 mg harde kapsler er ugjennomsiktige, gule med ENT 100 i blått trykk på bunnen.

Rozlytrek 200 mg harde kapsler er ugjennomsiktige, oransje med ENT 200 i blått trykk på bunnen.

Kapslene leveres i bokser som inneholder enten:
- 30 harde kapsler med Rozlytrek 100 mg, eller
- 90 harde kapsler med Rozlytrek 200 mg.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

Ελλάδα
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 – 1 279 4500

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

7. Bruksanvisning

Rozlytrek
(entrektinib)
Kapsler til oral bruk
(administreres som hele kapsler eller som en oral suspensjon)

Denne bruksanvisningen inneholder informasjon om hvordan du tilbereder, tar og gir Rozlytrek kapsler.

Rozlytrek kapsler kan svelges hele eller tilberedes som en suspensjon og tas eller gis gjennom munnen eller gjennom gastrisk- eller nasogastrisk sonde.

Før start

Les bruksanvisningen før du tar eller gir Rozlytrek kapsler.

- Spør helsepersonell om å vise deg hvordan du bruker Rozlytrek før behandlingen startes.
- Spør helsepersonell hvis du har ytterligere spørsmål om bruken av Rozlytrek.

Viktig informasjon du trenger å vite før du tilbereder og tar eller gir Rozlytrek

- Helsepersonell bør vise deg hvordan du skal tilberede og ta eller gi en dose Rozlytrek kapsler. Ta eller gi alltid Rozlytrek kapsler nøyaktig slik helsepersonell forteller deg.
- **Ikke** gi Rozlytrek til noen andre før du har blitt vist hvordan du skal tilberede og ta eller gi Rozlytrek.
- Vask hendene før og etter bruk av Rozlytrek. **Ikke** berør øynene, nesen eller munnen under tilberedningen av den orale suspensjonen.
- Sjekk utløpsdatoen og legemidlet for skade før bruk. **Ikke** bruk hvis utløpt eller skadet.
- For hele kapsler, hvis du kaster opp umiddelbart etter å ha tatt en dose Rozlytrek, ta en ny dose.
- For kapsler administrert som en oral suspension, hvis delvis eller fullstendig oppkast eller spytting oppstår umiddelbart etter at en administrert dose er gitt til pasienten, kontakt pasientens lege eller apotek for videre tiltak.
- Den orale suspensjonen skal administreres innen 2 timer etter tilberedning.

Administrering av Rozlytrek som en hel kapsel gjennom munnen

Helsepersonell vil bestemme den riktige daglige dosen av Rozlytrek for deg eller barnet ditt.

- Svelg hele kapsler, med eller uten mat, med litt drikkevann, som anvist av helsepersonell.
- Ikke knus eller tygg kapslene.

Administrering av Rozlytrek som en flytende suspensjon – oralt eller via gastrisk/nasogastrisk sonde

Hvis du eller barnet ditt ikke kan svelge kapsler hele, kan Rozlytrek kapslene tilberedes som en suspensjon (i vann eller melk) og tas eller gis gjennom munnen eller gjennom en ernæringssonde.

Helsepersonell vil fortelle deg antall kapsler du skal bruke og nøyaktig mengden væske (vann eller melk) som skal blandes med kapselinnholdet for å tilberede suspensjonen, OG den eksakte mengden suspensjon (ml) du skal trekke opp for å få den forskrevne dosen Rozlytrek som skal tas eller gis.

Tabell 1 viser den forskrevne dosen, antall og styrken av kapsler som trengs, mengden vann eller melk som skal blandes med kapselinnholdet for å tilberede suspensjonen, OG mengden suspensjon du skal trekke opp for å få den forskrevne dosen Rozlytrek som skal tas eller gis.

Det kan hende du må måle opp en mindre mengde suspensjon enn du tilberedte for å ta eller gi riktig forskrevet dose av Rozlytrek.

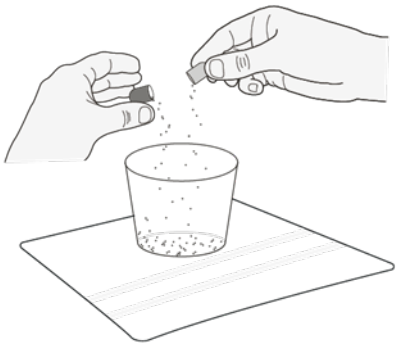
Tabell 1. Tilberedning av Rozlytrek kapsler som suspensjon

Forskrevet dose av Rozlytrek som skal gis	Antall 100 mg eller 200 mg kapsler som trengs	Mengden vann eller melk som skal blandes med kapselinnholdet for å tilberede suspensjonen	Mengden suspensjon du skal trekke opp for å få den forskrevne dosen Rozlytrek som skal tas eller gis.
20 mg	Én 100 mg	5 ml	1 ml
30 mg	Én 100 mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	Én 100 mg	5 ml	2 ml
50 mg	Én 100 mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	Én 100 mg	5 ml	3 ml
70 mg	Én 100 mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	Én 100 mg	5 ml	4 ml
90 mg	Én 100 mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	Én 100 mg	5 ml	5 ml
110 mg	Én 200 mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	Én 200 mg	10 ml	6 ml
130 mg	Én 200 mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	Én 200 mg	10 ml	7 ml
150 mg	Én 200 mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	Én 200 mg	10 ml	10 ml
300 mg	Tre 100 mg	15 ml	15 ml
400 mg	To 200 mg	20 ml	20 ml
600 mg	Tre 200 mg	30 ml	30 ml

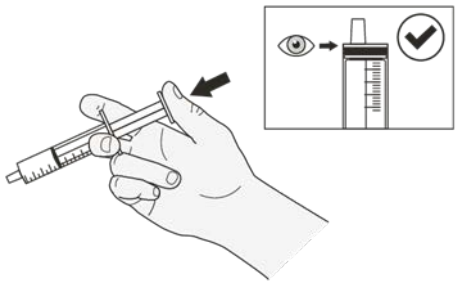
For å tilberede suspensjonen trenger du:

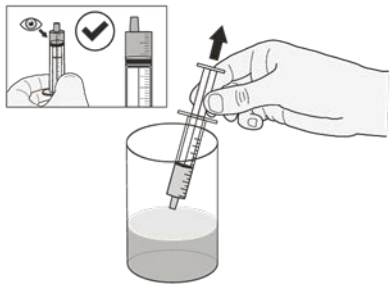
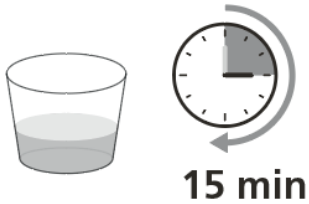
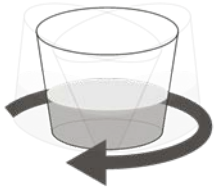
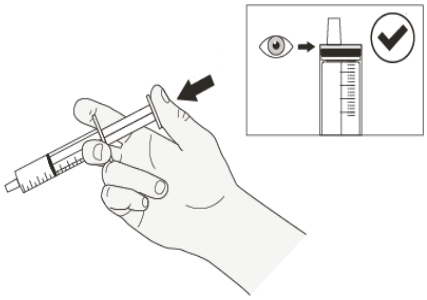
- Antall kapsler angitt av helsepersonell
- En ren, tom kopp (ikke inkludert i pakningen)
- En kopp romtemperert drikkevann eller melk (under 30 °C)
- En oral sprøyte (levert av apoteket) med 0,5 ml graderingsmerker
- Et papirhåndkle

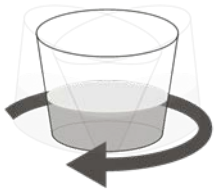
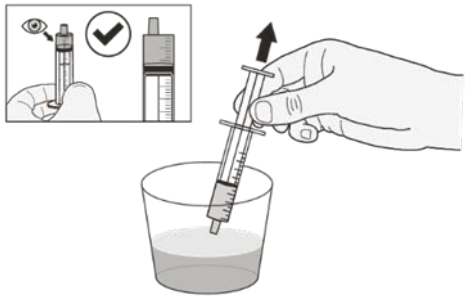
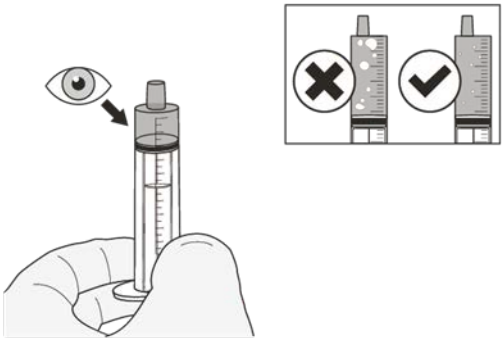
Tilberedning av en suspensjon av Rozlytrek

<table>
<tr><td colspan="2">Trinn 1. Vask hendene.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Trinn 2. Tell antall kapsler du trenger, i henhold til instrukser fra helsepersonell, for å tilberede suspensjonen.</td></tr>
<tr><td>Trinn 3. Plasser en ren, tom kopp på et papirhåndkle.</td><td rowspan="4"> 
Figur A</td></tr>
<tr><td>Trinn 4. Kakk/bank på kapselen for å løsne innholdet inni.</td></tr>
<tr><td>Trinn 5. Hold kapselen over den rene koppen for å unngå søl.</td></tr>
<tr><td>Trinn 6. Åpne kapselen ved å trykke forsiktig inn på kapselen og forsiktig vri begge sider fra hverandre.

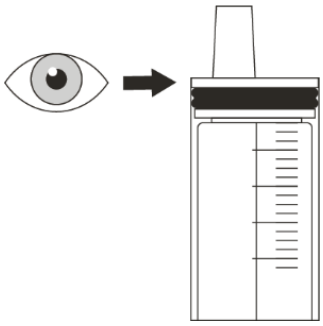
Hell innholdet i den rene koppen (Figur A).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Trinn 7. Bank på begge sider av kapselskallet og kontroller at alt innholdet har gått ned i koppen.

• Hvis innholdet i kapselen søles utenfor koppen, tøm koppens innhold og bruk en annen kapsel. Gå til Trinn C1 for rengjøringsinstruksjoner og begynn på nytt fra Trinn 1.</td></tr>
<tr><td>Trinn 8. Skyv sprøytestempelet helt ned for å fjerne eventuell luft i oralsprøyten (Figur B).</td><td> 
Figur B</td></tr>
</table>

Trinn 9. Ta koppen med romtemperert drikkevann eller melk (under 30 °C). Bruk sprøyten til å trekke opp det nøyaktige volumet* av romtemperert drikkevann eller melk fra koppen (**Figur C**). **Helsepersonell vil fortelle deg hvor mye væske du skal bruke.* **Ikke** bruk noen annen type væske.	 **Figur C**
Trinn 10. Tilsett drikkevannet eller melken fra sprøyten til koppen med kapselinnholdet (**Figur D**).	 **Figur D**
Trinn 11. La blandingen stå i 15 minutter (**Figur E**). **Merk:** Det er viktig å gjøre dette for å få en jevn blanding, ellers kan det hende du ikke får riktig dose.	 **Figur E**
Trinn 12. Snurr suspensjonen flere ganger for å blande legemidlet jevnt i væsken (**Figur F**). **Merk**: Suspensjonen vil være uklar hvis du har brukt vann.	 **Figur F**
Trinn 13. Skyv stempelet på sprøyten helt ned for å fjerne eventuell luft i sprøyten (**Figur G**).	 **Figur G**

Trinn 14. Snurr medisinkoppen igjen før du plasserer sprøyten i koppen (**Figur H**).	 **Figur H**
Trinn 15. Plasser umiddelbart sprøyten i koppen og trekk stempelet sakte tilbake og trekk ut det nøyaktige volumet av suspensjonen for å få den forskrevne dosen av Rozlytrek (**Figur I**). • Helsepersonell vil fortelle deg hvor mye suspensjon du skal trekke opp for den forskrevne dosen. • **Ikke** vent med å trekke opp suspensjonen. Hvis den står for lenge kan legemidlet sette seg i bunnen, og du får kanskje ikke riktig dose.	 **Figur I**
Trinn 16. Kontroller mengden i sprøyten (**Figur J**). Med spissen av sprøyten pekende opp, kontroller at: • du har trukket opp riktig mengde suspensjon • det ikke er noen store bobler **Merk:** Hvis du ikke har trukket opp riktig volum, eller hvis det er store bobler inni: • plasser sprøyten ned i koppen igjen • skyv legemidlet tilbake i koppen • trekk deretter opp legemidlet igjen (start ved Trinn 15) Rist sprøyten raskt. Gi Rozlytrek umiddelbart etter at den er trukket opp i sprøyten. Hvis det ikke tas **innen 2 timer**, kast legemidlet fra sprøyten. Gå til Trinn C1 for rengjøringsinstruksjoner og begynn deretter på Trinn 2 for å blande en ny dose.	 **Figur J**

Administrering gjennom munnen

Trinn A1. La pasienten sitte oppreist når du gir en dose Rozlytrek gjennom munnen (**Figur K**). Plasser den orale sprøyten inn i munnen med spissen langs et av kinnene. Skyv stempelet sakte helt ned. **Merk**: Å gi Rozlytrek for fort kan føre til kvelning.	 **Figur K**
Trinn A2. Kontroller at det ikke er legemiddel igjen i den orale sprøyten (**Figur L**). Hvis suspensjon er igjen i den orale sprøyten, gjenta Trinn A1.	 **Figur L**
Trinn A3. Gi litt vann rett etter å ha gitt den forskrevne dosen Rozlytrek. Ved sterk ettersmak kan barnet ammes eller gis melk.	

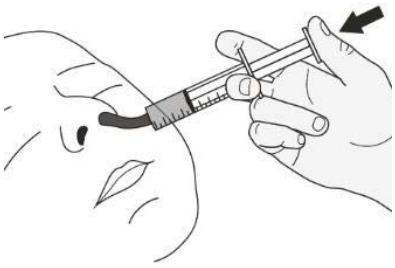
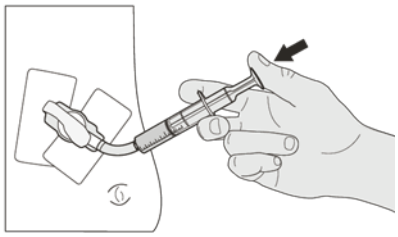
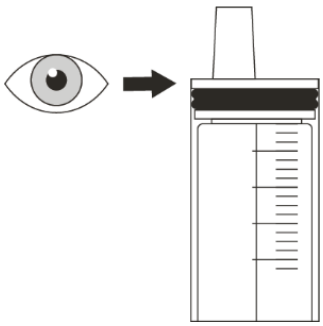
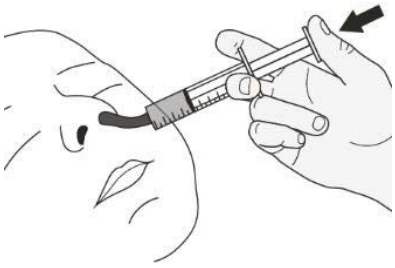
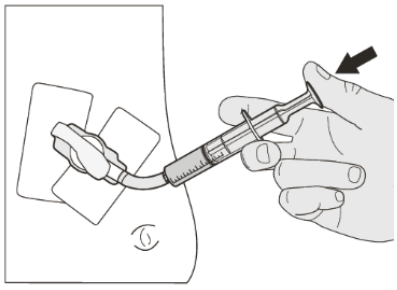
Administrering gjennom en gastrisk eller nasogastrisk sonde

Du kan ta eller gi suspensjonen gjennom en nasogastrisk eller gastrisk sonde som er satt inn av helsepersonell. Sjekk produsentens instruksjoner for størrelse og dimensjon av sonden. Sørg for at sondestørrelsen er minst 8 French eller høyere for å forhindre tilstopping av sonden hvis alikvotene (suspensjonsmengdene) er 3 ml eller mer.

For å ta eller gi Rozlytrek doser på 3 ml eller høyere, del dosen og gi den i minst 2 deler. Skyll sonden med samme mengde vann eller melk etter å ha gitt hver del.

Nyfødte og barn med væskerestriksjoner kan kreve minimale skyllevolumer på 1 ml til 3 ml for å administrere Rozlytrek. Alikvotene bør justeres tilsvarende. Sonden skal skylles med vann eller melk etter at Rozlytrek er gitt.

Snakk med helsepersonell dersom du har noen spørsmål.

Trinn B1 Plasser sprøytespissen inn i nasogastrisk/gastrisk sonde. Trykk stempelet sakte helt ned for å gi hele dosen Rozlytrek (**Figur M1 og M2**).	 **Figur M1**	 **Figur M2**
Trinn B2 Kontroller at det ikke er legemiddel igjen i sprøyten (**Figur N**).	 **Figur N**	
Trinn B3 Skyll den nasogastriske/gastriske sonden med vann eller melk* rett etter å ha gitt den forskrevne dosen (**Figur O1 og O2**). **Helsepersonell vil fortelle deg hvor mye vann eller melk du skal skylle med.*	 **Figur O1**	 **Figur O2**

Trinn C1

- Vask hendene og alle gjenstandene som ble brukt til å gi Rozlytrek.
- Fjern sprøytestempelet fra sprøytehylsen.
- Bruk kun rent vann til å skylle sprøytedelene og koppen som ble brukt til å tilberede suspensjonen. La alle gjenstander tørke før neste bruk.
- Sett sprøytestempelet tilbake i sprøytehylsen når det er tørt.
- Eventuelt ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale, inkludert gjenværende suspensjon (ikke administrert) skal kastes i henhold til lokale krav. Gjenværende suspensjon (ikke administrert) skal ikke kastes i avløpsvann.
- Spør apoteket hvordan du kaster legemidler du ikke lenger bruker. Disse tiltakene vil bidra til å beskytte miljøet.

Oppbevaring av Rozlytrek

- Oppbevares ved høyst 30 °C i originalemballasjen og hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
- Kast Rozlytrek hvis den utsettes for temperaturer høyere enn 30 °C.
- Etter tilberedning av oral suspensjon, skal suspensjonen oppbevares ved høyst 30 °C. Brukes innen 2 timer etter tilberedning.
- Oppbevar alltid Rozlytrek utilgjengelig for barn.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Rozlytrek 50 mg filmdrasjerte granulater i dosepose
entrektinib

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Dette pakningsvedlegget er skrevet som om personen som tar legemidlet, leser det. Hvis du gir dette legemidlet til barnet ditt, må du erstatte "du" og "deg" med "barnet ditt" gjennom hele teksten.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rozlytrek er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rozlytrek
3. Hvordan du bruker Rozlytrek
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rozlytrek
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Rozlytrek er og hva det brukes mot

Hva Rozlytrek er

Rozlytrek er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet entrektinib.

Hva Rozlytrek brukes mot

Rozlytrek brukes til å behandle enten:
- voksne, ungdom og barn eldre enn 1 måned med solide kreftsvulster i ulike deler av kroppen som er forårsaket av en forandring i nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (*NTRK*)-genet, eller
- voksne med en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som er forårsaket av en forandring i *ROS1*-genet.

Dette legemidlet brukes ved solide kreftsvulster når:
- en test har vist at kreftcellene dine har en forandring i genet som kalles *NTRK* (se «Hvordan Rozlytrek virker» nedenfor), og
- kreften din har spredt seg i det berørte organet eller til andre organer i kroppen din, eller hvis det er sannsynlig at operasjon for å fjerne svulsten din kan føre til alvorlige komplikasjoner, og

- du ikke tidligere har fått behandling med legemidler kalt *NTRK*-hemmere
- andre behandlinger ikke har virket eller ikke er egnet for deg.

Dette legemidlet brukes dersom lungekreften (NSCLC) din:
- er *ROS1*-positiv – dette betyr at kreftcellene dine har en forandring i genet som kalles «*ROS1*» (se «Hvordan Rozlytrek virker» nedenfor), og
- er avansert – for eksempel, har spredt seg til andre deler av kroppen din (er metastatisk), og
- du ikke tidligere har fått behandling med legemidler som kalles *ROS1*-hemmere.

Hvordan Rozlytrek virker

Rozlytrek virker ved å blokkere virkningen av unormale enzymer. Disse enzymene er unormale på grunn av en forandring i *NTRK*- eller *ROS1*-genene som lager dem. De defekte enzymene hjelper kreftcellene med å vokse.

Rozlytrek kan forsinke eller stoppe kreftcellene i å vokse. Det kan også hjelpe til med å krympe kreftsvulsten.

2. Hva du må vite før du bruker Rozlytrek

Bruk ikke Rozlytrek

- dersom du er allergisk overfor entrektinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Dersom du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rozlytrek.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rozlytrek dersom:
- du har nylig opplevd hukommelsestap, forvirring, hallusinasjoner eller endring i mental status
- du har tidligere opplevd beinbrudd eller har lidelser som kan føre til økt risiko for beinbrudd, kalt osteoporose eller osteopeni
- du bruker legemidler for å redusere nivået av urinsyre i blodet
- du har hjertesvikt (hjertet har ikke evne til å pumpe nok blod og tilføre nok oksygen til kroppen) – tegn på dette kan inkludere hoste, kortpustethet og hevelse i bein og armer
- du har eller har hatt en hjertelidelse eller et problem med ledningsevnen i hjertet kalt forlenget QTc-intervall – dette vises på et elektrokardiogram (EKG) eller på lave nivåer av elektrolytter i blodet ditt
- du har et arvelig problem som kalles galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon.

Hvis noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din, apoteket eller sykepleieren før du tar Rozlytrek.

Andre legemidler og Rozlytrek

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Rozlytrek kan påvirke måten andre legemidler virker på. Enkelte andre legemidler kan også påvirke måten Rozlytrek virker på.

Du bør spesielt fortelle legen din eller apoteket hvis du bruker noen av følgende legemidler:
- legemidler mot soppinfeksjoner (antifungale midler) – slik som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- legemidler mot aids/hiv infeksjon – slik som ritonavir eller sakvinavir

- legemidler mot depresjon – slik som paroksetin, fluvoksamin, eller et plantebasert legemiddel mot depresjon – johannesurt
- legemidler som stopper kramper eller krampeanfall (antiepileptika) – slik som fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital
- legemidler mot tuberkulose – slik som rifampicin eller rifabutin
- legemidler til behandling av solide kreftsvulster og blodkreft – topotekan, lapatinib, mitoksantron, apalutamid eller metotreksat
- et legemiddel mot leddbetennelse eller autoimmun sykdom i ledd (revmatoid artritt) – metotreksat
- et legemiddel mot migrene - ergotamin
- et legemiddel mot sterke smerter - fentanyl
- et legemiddel mot psykisk sykdom (psykoser) eller Tourettes syndrom - pimozid
- et legemiddel mot uregelmessig hjerterytme - kinidin
- legemidler som forebygger blodpropp – warfarin eller dabigatraneteksilat
- legemidler mot gastrisk refluks (halsbrann) – cisaprid eller omeprazol
- legemidler som reduserer kolesterolnivået i blodet – atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin
- legemidler som hemmer immunforsvaret eller forhindrer kroppen i å avstøte et transplantert organ – sirolimus, takrolimus eller ciklosporin
- legemidler som reduserer blodsukkernivået – repaglinid eller tolbutamid
- legemidler mot høyt blodtrykk – bosentan, felodipin, nifedipin eller verapamil
- et legemiddel mot betennelse eller kvalme – deksametason.

Dersom noe av ovenstående gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din eller apoteket før du bruker Rozlytrek.

Inntak av Rozlytrek sammen med mat og drikke

Du skal ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt eller Sevilla-appelsiner når du behandles med dette legemidlet. Det kan øke mengden av legemidlet i blodet ditt til et skadelig nivå.

Graviditet, amming og fertilitet

Kvinner og prevensjon

Du må ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet fordi det kan skade barnet. Hvis du kan bli gravid, skal du bruke svært sikker prevensjon:
- under behandlingen, og
- i minst 5 uker etter å ha avsluttet behandlingen.

Det er ikke kjent om Rozlytrek kan redusere effekten av medikamentelle prevensjonsmidler (P-piller eller implantater med hormonelle prevensjonsmidler). Du bør i tillegg bruke en annen pålitelig prevensjonsmetode som en barrieremetode (f.eks. kondom).

Snakk med legen din om hvilken prevensjonsmetode som passer best for deg og din partner.

Menn og prevensjon

Din kvinnelige partner må ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet, fordi det kan skade barnet. Dersom din kvinnelige partner kan bli gravid, skal du bruke svært sikker prevensjon:
- under behandlingen, og
- i minst 3 måneder etter å ha avsluttet behandlingen.

Snakk med legen din om hvilken prevensjonsmetode som passer best for deg og din partner.

Graviditet

- Ikke ta Rozlytrek dersom du er gravid, da dette kan skade barnet.
- Snakk med legen din umiddelbart dersom du blir gravid når du bruker legemidlet eller i løpet av 5 uker etter å ha tatt den siste dosen.

Amming

Du skal ikke amme når du bruker dette legemidlet. Dette skyldes at det er ukjent om Rozlytrek skilles ut i morsmelk og dermed kan skade barnet.

Kjøring, sykling og bruk av maskiner

Rozlytrek kan påvirke din evne til å kjøre, sykle eller bruke maskiner. Rozlytrek kan gjøre at du:
- har tåkesyn
- føler deg trøtt, svimmel, eller besvimer (mister bevisstheten)
- opplever endringer i din mentale tilstand, føler deg forvirret eller ser ting som ikke er der (hallusinasjoner).

Du skal ikke kjøre, sykle eller bruke tunge maskiner før symptomene dine har blitt borte. Snakk med legen din eller apoteket om det er trygt for deg å kjøre, sykle eller bruke maskiner.

Rozlytrek inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 600 mg dose og er så godt som "natriumfritt". Se avsnitt 6.

3. Hvordan du bruker Rozlytrek

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Voksne:

- Den anbefalte dosen er 12 doseposer én gang daglig (total mengde er 600 mg). Hver enkelt dosepose inneholder 50 mg.
  Dersom du ikke føler deg bra, kan legen redusere dosen, avbryte behandlingen for en kort periode eller avbryte behandlingen din fullstendig.

Ungdom og barn eldre enn 1 måned:

- Barnets lege vil regne ut riktig dose som skal brukes – dette vil avhenge av barnets høyde og vekt.
- Barnets lege vil vurdere dosen og endre den etter behov.

Rozlytrek er også tilgjengelig som harde kapsler for pasienter som er i stand til å svelge kapsler hele. Kapsler kan også tilberedes som en oral suspensjon for pasienter som ikke klarer å svelge myk mat eller trenger å bruke en ernæringssonde.

Hvordan du skal ta Rozlytrek

Ta Rozlytrek filmdrasjerte granulater gjennom munnen – drysset på myk mat.

- **Ikke** del innholdet i en dosepose med filmdrasjerte granulater for å tilberede en mindre dose.
- Filmdrasjerte granulater bør drysses på en eller flere skjeer med myk mat (som eplemos, yoghurt eller pudding) og tas innen 20 minutter etter blanding.

- **Ikke** knus eller tygg filmdrasjerte granulater. Dette for å unngå en bitter smak.
- Drikk vann etter å ha tatt legemidlet.
- Filmdrasjerte granulater skal ikke brukes med en ernæringssonde – de kan blokkere slangen.

Les "Bruksanvisningen" på slutten av dette pakningsvedlegget

Les og følg "**Bruksanvisningen**" på slutten av dette pakningsvedlegget nøye om hvordan du tar eller gir Rozlytrek. Her finner du detaljer om hvordan du tilbereder en dose med filmdrasjerte granulater og myk mat.

Dersom du kaster opp etter å ha tatt Rozlytrek

Hvis delvis eller fullstendig oppkast eller spytting oppstår umiddelbart etter at en administrert dose er gitt til pasienten, kontakt pasientens lege eller apotek for videre tiltak.

Dersom du tar for mye av Rozlytrek

Kontakt lege eller dra til sykehus umiddelbart dersom du tar mer Rozlytrek enn du skal. Ta med legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Rozlytrek

- Dersom det er mer enn 12 timer til neste dose, kan den glemte dosen tas så snart du husker det.
- Dersom det er mindre enn 12 timer til neste dose, hopp over den glemte dosen. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Rozlytrek

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å snakke med legen din først. Det er viktig å ta Rozlytrek hver dag så lenge legen forskriver det til deg.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet.

Alvorlige bivirkninger

Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende alvorlige bivirkningene. Legen din kan redusere dosen, avbryte behandlingen for en kort periode eller avbryte behandlingen din fullstendig dersom:

- du får hoste, kortpustethet eller hevelse i bein og armer (væskeretensjon) - dette kan være tegn på hjerteproblemer (kongestiv hjertesvikt).
- du føler deg forvirret, endrer humør, får hukommelsesproblemer eller ser ting som ikke er der (hallusinasjoner).
- du føler deg svimmel eller ør, eller føler at hjertet slår uregelmessig eller fort - dette kan være tegn på unormal hjerterytme.
- du opplever leddsmerter, skjelettsmerter, deformiteter eller endringer i evnen til å bevege deg, ettersom dette kan være tegn på frakturer
- du har nyreproblemer eller gikt (artritt) ettersom dette kan være et resultat av høye urinsyrenivåer i blodet ditt.

Snakk med legen din umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene ovenfor.

Andre bivirkninger

Snakk med legen din, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige: kan påvirke flere enn 1 av 10 personer:
- trøtthet
- smaksforandringer
- ustøhet eller svimmelhet
- tåkesyn
- hevelse
- diaré eller forstoppelse
- sykdomsfølelse/kvalme
- vanskeligheter med å svelge
- unormal kløende, kriblende eller brennende følelse ved berøring
- utslett
- kortpustethet
- hoste eller feber
- hodepine
- vektøkning
- oppkast
- muskelsmerter eller -svakhet
- smerter, inkludert ryggsmerter, nakkesmerter, muskel- og skjelettsmerter, smerter i armer og bein
- magesmerter
- leddsmerter
- unormal, ubehagelig følelse i armer og bein
- tap av muskelkoordinasjon, ustøhet når man går
- forstyrrelse i normalt søvnmønster
- lungeinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- manglende evne til å tømme blæra helt
- redusert appetitt
- lavt blodtrykk
- redusert antall av en type hvite blodceller som kalles nøytrofile
- mangel på nok røde blodceller (anemi)
- økte nivåer av visse leverenzymer i blodet (ASAT/ALAT)
- økt kreatininnivå i blodet (et stoff som normalt utskilles i urinen via nyrene)

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer:
- humørforandringer
- dehydrering
- væske rundt lungene
- besvimelse
- økt følsomhet for sollys på huden

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer:
- endret nivå av enkelte stoffer i blodet ditt på grunn av hurtig nedbryting av kreftceller - dette kan skade organer som nyre, hjerte og lever.

Snakk med legen din, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av de ovenstående bivirkningene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det

nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rozlytrek

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og doseposen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevar de filmdrasjerte granulatene i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
- Etter tilsetning til myk mat, bruk innen 20 minutter etter tilberedning.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rozlytrek

Virkestoffet er entrektinib. Hver dosepose inneholder 50 mg entrektinib.

Andre innholdsstoffer er:
- *Granulatkjerne:* mikrokrystallinsk cellulose (E 460), vinsyre (E 334), silika, kolloidalt vannfritt (E 551), krysskarmellosenatrium (E 468), natriumstearylfumarat, mannitol (E 421), magnesiumstearat (E 470b)
- *Filmdrasjering:* titandioksid (E 171), talkum, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172), polyetylenglykol 3350, polyvinylalkohol (delvis hydrolysert)

Hvordan Rozlytrek ser ut og innholdet i pakningen

Rozlytrek 50 mg filmdrasjerte granulater er brunoransje eller gråoransje granulater pakket i en dosepose. Hver eske inneholder 42 doseposer.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

7. Bruksanvisning

Rozlytrek
(entrektinib)
Filmdrasjerte granulater til oral bruk

Denne bruksanvisningen inneholder informasjon om hvordan du tilbereder, tar og gir Rozlytrek filmdrasjerte granulater.

Før start

Les bruksanvisningen før du tar eller gir Rozlytrek filmdrasjerte granulater.

- Spør helsepersonell om å vise deg hvordan du bruker Rozlytrek før behandlingen startes.
- Spør helsepersonell hvis du har ytterligere spørsmål om bruken av Rozlytrek.

Viktig informasjon du trenger å vite før du tilbereder og tar eller gir Rozlytrek

- Helsepersonell bør vise deg hvordan du skal tilberede og ta eller gi en daglig dose av Rozlytrek filmdrasjerte granulater. Ta eller gi alltid Rozlytrek filmdrasjerte granulater nøyaktig slik helsepersonell forteller deg.
- **Ikke** ta eller gi Rozlytrek til noen andre før du har blitt vist hvordan du skal tilberede og ta eller gi Rozlytrek.
- Vask hendene dine før og etter bruk av Rozlytrek.
- Sjekk utløpsdatoen og legemidlet for skade før bruk. **Ikke** bruk hvis utløpt eller skadet.
- Hvis delvis eller fullstendig oppkast eller spytting oppstår umiddelbart etter at en administrert dose er gitt til pasienten, kontakt pasientens lege eller apotek for videre tiltak.
- Gis innen 20 minutter etter blanding.

Dosering av Rozlytrek filmdrasjerte granulater

Helsepersonell vil bestemme den riktige dosen av Rozlytrek for deg eller barnet ditt.

- Hver dosepose inneholder 50 mg Rozlytrek.
- **Ikke** del innholdet i en dosepose med filmdrasjerte granulater for å tilberede en mindre dose.
- Ta Rozlytrek filmdrasjerte granulater gjennom munnen – drysset på myk mat. De filmdrasjerte granulatene bør drysses på en eller flere skjeer av myk mat (som eplemos, yoghurt eller pudding) og tas innen 20 minutter etter blanding.
- **Ikke** knus eller tygg de filmdrasjerte granulatene. Dette for å unngå en bitter smak.
- Drikk vann etter å ha tatt legemidlet.
- Filmdrasjerte granulater **skal ikke** brukes med en ernæringssonde – de kan blokkere slangen.

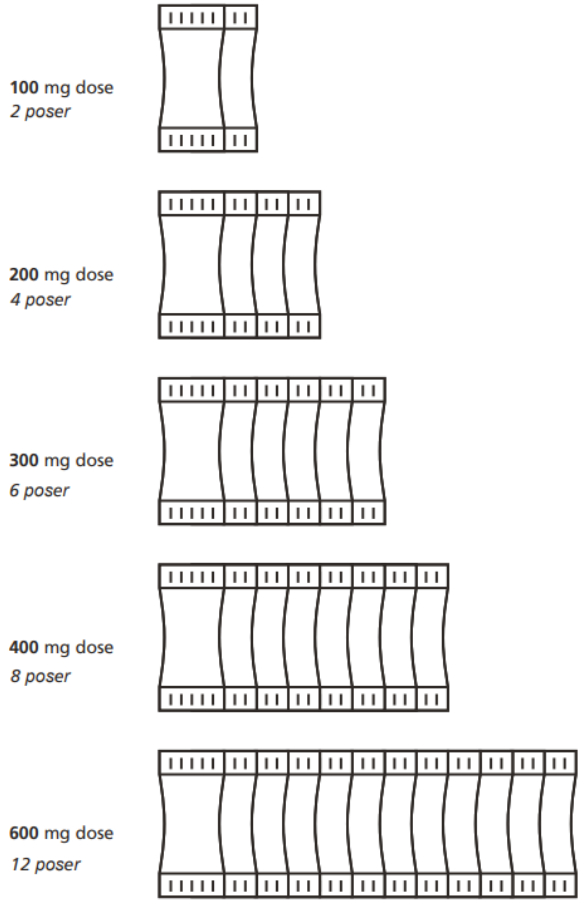
Forberedelser for å gi Rozlytrek

Trinn 1. Vask hendene.

Trinn 2. For å gi en dose, trenger du:

- antallet doseposer som trengs for den forskrevne dosen
- et papirhåndkle eller en ren tallerken
- en ren skje
- myk mat (for eksempel eplemos, yoghurt eller pudding)

Trinn 3. Tell antall doseposer (50 mg hver) som du trenger for å gi den forskrevne dosen (**Figur A**).

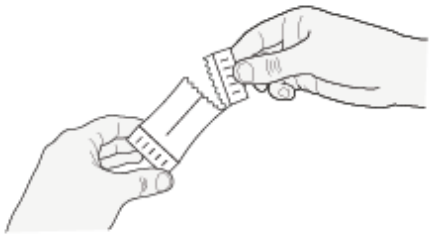


Figur A

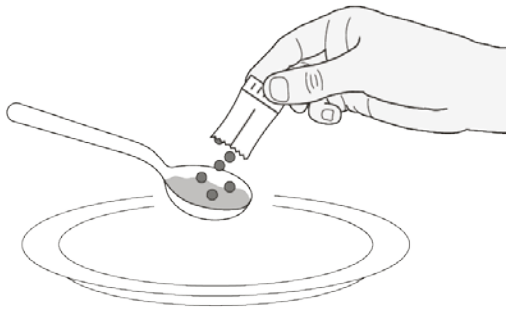
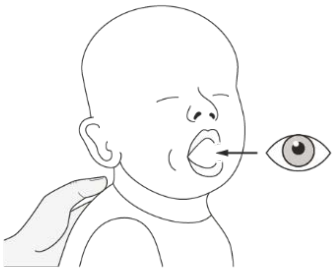
Trinn 4. Kakk/bank på doseposen for å sikre at de filmdrasjerte granulatene er på den ene siden av doseposen.

Hold siden av doseposen hvor de filmdrasjerte granulatene har samlet seg og åpne doseposen for hånd eller med saks (**Figur B**).

Merk: Pass på at du ikke klipper i de filmdrasjerte granulatene med saksen.



Figur B

Trinn 5. Ta en skje av den myke maten og hold skjeen over et papirhåndkle eller over en ren tallerken. Dryss det forskrevne antallet doseposer på skjeen med myk mat (**Figur C**). Kakk/bank på doseposene for å sikre at alle filmdrasjerte granulater er drysset på maten. **Merk**: Du må kanskje bruke mer enn 1 skje med myk mat for å gi den forskrevne dosen.	 **Figur C**
Trinn 6. Ta eller gi skjeen med mat med de pådryssede filmdrasjerte granulatene med en gang (**Figur D**). Ta eller gi skjeen med myk mat innen 20 minutter etter at du har drysset på de filmdrasjerte granulatene dersom du ikke kan ta eller gi den umiddelbart. **Merk: Ikke** knus eller tygg de filmdrasjerte granulatene. Dette for å unngå en bitter smak. Hvis du lar de filmdrasjerte granulatene ligge for lenge i den myke maten, kan det løse opp drasjeringen og forårsake en bitter smak. Hvis skjeen med pådryssede filmdrasjerte granulater ikke tas **innen 20 minutter**, kast den myke maten med granulatene på og tilbered en ny dose (start ved **Trinn 2**).	 **Figur D**
Trinn 7. Gi pasienten litt vann etter å ha gitt Rozlytrek for å sikre at alle de filmdrasjerte granulatene svelges (**Figur E**). Pasienter kan få et hvilket som helst måltid eller drikke etter å ha fått Rozlytrek for å forbedre smaken.	 **Figur E**
Trinn 8. Sjekk munnen for å forsikre deg om at alle de filmdrasjerte granulatene ble ordentlig svelget (**Figur F**). Hvis ikke alle de filmdrasjerte granulatene ble svelget, gi litt vann.	

	Figur F
Trinn 9. Vask hendene og gjenstandene som ble brukt til å gi Rozlytrek. Kast engangsgjenstandene i henhold til lokale krav.	

Oppbevaring av Rozlytrek

- Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar de filmdrasjerte granulatene i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
- Kast Rozlytrek hvis den utsettes for temperaturer høyere enn 30 °C.
- Oppbevar alltid Rozlytrek utilgjengelig for barn.