

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rozlytrek 100 mg hårda kapslar
Rozlytrek 200 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rozlytrek 100 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 100 mg entrectinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje 100 mg hård kapsel innehåller 65 mg laktos.

Rozlytrek 200 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 200 mg entrectinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 130 mg laktos och 0,6 mg av azofärgämnet para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Rozlytrek 100 mg hårda kapslar

Storlek 2 (18 mm lång), hård kapsel med gul ogenomskinlig underdel och överdel med ENT 100 tryckt i blått på underdelen.

Rozlytrek 200 mg hårda kapslar

Storlek 0 (21,7 mm lång), hård kapsel med orange ogenomskinlig underdel och överdel med ENT 200 tryckt i blått på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rozlytrek som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas (*NTRK*) genfusion,

- som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet, och
- som inte tidigare har fått en *NTRK*-hämmare
- som inte har några tillfredsställande behandlingsalternativ (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Rozlytrek som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med *ROS1*-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med *ROS1*-hämmare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Rozlytrek ska initieras av en läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer.

Patienturval

NTRK-genfusionspositiva solida tumörer

En validerad metod krävs för selektering av patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer. *NTRK*-genfusionspositiv status måste fastställas innan behandling med Rozlytrek initieras (se avsnitt 5.1).

ROS1-positiv icke-småcellig lungcancer

En validerad metod krävs för selektering av patienter med *ROS1*-positiv NSCLC. *ROS1*-positiv status måste fastställas innan behandling med Rozlytrek initieras (se avsnitt 5.1).

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen för vuxna är 600 mg entrectinib en gång dagligen.

Pediatrik population

Den rekommenderade dosen för barn från 12 års ålder och äldre är entrectinib 300 mg/m² kroppsyta en gång dagligen (se tabell 1).

Tabell 1: Rekommenderad dosering för pediatrika patienter

Kroppsyta	Dos en gång dagligen
1,11 m ² till 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51m ²	600 mg

Behandlingstid

Det rekommenderas att patienter behandlas med Rozlytrek tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår.

Försenade eller missade doser

Om en planerad dos av Rozlytrek missas, kan patienten ta denna dos om inte nästa dosering ska ske inom 12 timmar. Om kräkningar inträffar omedelbart efter en dos av Rozlytrek, kan patienten ta en ny dos.

Dosjusteringar

Hantering av biverkningar kan kräva tillfälligt uppehåll, dosreduktion eller avbrytande av behandling med Rozlytrek, vid händelse av specificerade biverkningar (se tabell 4) eller baserat på förskrivarens bedömning av säkerhet och tolerabilitet för patienten.

Vuxna

För vuxna kan dosen av Rozlytrek minskas upp till 2 gånger, baserat på tolerabilitet (se tabell 2). Behandling med Rozlytrek ska avbrytas permanent om patienten inte kan tolerera en dos på 200 mg en gång dagligen.

Tabell 2: Dosreduktionsschema för vuxna patienter

Dosreduktionsschema	Dosnivå
Rekommenderad dos	600 mg en gång dagligen
Första dosreduktion	400 mg en gång dagligen
Andra dosreduktion	200 mg en gång dagligen

Pediatrik population

För pediatrika patienter som är 12 år eller äldre kan dosen av Rozlytrek minskas upp till 2 gånger, baserat på tolerabilitet (se tabell 3).

För vissa patienter krävs ett intermittent doseringsschema för att uppnå den rekommenderade minskade totala pediatrika veckodosen. Rozlytrekbehandling ska avbrytas permanent om patienten inte kan tolerera den lägsta reducerade dosen.

Tabell 3: Dosreduktionsschema för pediatrika patienter

Åtgärd	Kroppsyta på 1,11 m ² till 1,50 m ² (en gång/dag)	Kroppsyta ≥ 1,51m ² (en gång/dag)
Rekommenderad dos	400 mg	600 mg
Första dosreduktion	300 mg	400 mg
Andra dosreduktion	200 mg, 5 dagar per vecka*	200 mg
*5 dagar varje vecka: Måndag, onsdag, fredag, lördag och söndag		

Rekommendationer för dosjusteringar av Rozlytrek för vuxna och pediatrika patienter i händelse av specificerade biverkningar finns i tabell 4 (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Tabell 4: Rekommenderad dosjustering av Rozlytrek för biverkningar hos vuxna och pediatrika patienter

Biverkning	Svårighet*	Dosjustering
Hjärtsvikt	Symtomatisk vid medel till måttlig aktivitet eller ansträngning, inklusive där intervention är indicerat (grad 2 eller 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Avstå från Rozlytrek tills återhämtning till mindre än eller motsvarande grad 1 • Återuppta med reducerad dos
	Svår med symtom vid vila, minimal aktivitet eller ansträngning eller där intervention är indicerat (grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Avstå från Rozlytrek tills återhämtning till mindre än eller motsvarande grad 1 • Återuppta med reducerad dos eller avsluta behandlingen enligt vad som är kliniskt lämpligt
Kognitiva störningar	Intolerabel, men måttliga förändringar som påverkar aktiviteter i dagliga livet (intolerabel grad 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Avstå från Rozlytrek tills återhämtning till mindre än eller motsvarande grad 1 eller till utgångsvärdet • Återuppta med samma dos eller reducerad dos, enligt kliniskt behov
	Svåra förändringar som begränsar aktiviteter i dagliga livet (grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Avstå från Rozlytrek tills återhämtning till mindre än eller motsvarande grad 1 eller till utgångsvärdet • Återuppta behandling med reducerad dos
	Brådskande intervention indicerat för händelse (grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Vid långvariga, svåra eller intolerabla händelser, avsluta Rozlytrek enligt vad som är kliniskt lämpligt
Hyperurikemi	Symtomatisk eller grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Initiera uratsänkande medicinering • Avstå från Rozlytrek tills symtomen förbättrats • Återuppta Rozlytrek med samma eller reducerad dos
QT intervalls-förlängning	QTc 481 till 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Avstå från Rozlytrek tills återhämtning till utgångsvärdet • Återuppta behandling med samma dos
	QTc större än 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Avstå från Rozlytrek tills QTc intervall återgått till utgångsvärdet • Återuppta behandlingen med samma dos om faktorer som orsakar QT-förlängning har identifierats och korrigerats • Återuppta behandling med reducerad dos om andra faktorer som orsakar QT-förlängning <u>inte</u> har identifierats
	Torsade de pointes; polymorf ventrikeltakykardi; tecken/symtom på allvarlig arytm	<ul style="list-style-type: none"> • Avsluta Rozlytrek permanent

Biverkning	Svårighet*	Dosjustering
Förhöjda transaminaser	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Avstå från Rozlytrek tills återhämtning till mindre än eller motsvarande grad 1 eller återgång till utgångsvärdet • Återuppta behandling med samma dos om förbättring inträffar inom 4 veckor • Avsluta behandling permanent om biverkningen inte försvinner inom 4 veckor • Återuppta behandlingen med reducerad dos vid återkommande grad 3 händelser som försvinner inom 4 veckor
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Avstå från Rozlytrek tills återhämtning till mindre än eller motsvarande grad 1 eller till utgångsvärdet • Återuppta behandlingen med reducerad dos om förbättring inträffar inom 4 veckor • Avsluta behandling permanent om biverkningen inte försvinner inom 4 veckor • Avsluta behandlingen permanent vid återkommande grad 4 händelser
	ALAT eller ASAT överstigande 3 gånger det övre normalvärdet (ULN) med samtidigt totalbilirubin överstigande 2 gånger det övre normalvärdet (ULN) (vid avsaknad av kolestas eller hemolys)	<ul style="list-style-type: none"> • Avsluta Rozlytrek permanent
Anemi eller neutropeni	Grad 3 eller 4	<ul style="list-style-type: none"> • Avstå från Rozlytrek tills återhämtning till mindre än eller motsvarande grad 2 eller till utgångsvärdet • Återuppta behandlingen med samma dos eller reducerad dos, enligt kliniskt behov
Andra kliniskt relevanta biverkningar	Grad 3 eller 4	<ul style="list-style-type: none"> • Avstå från Rozlytrek tills biverkningen försvinner eller förbättras eller återhämtning till grad 1 eller till utgångsvärdet • Återuppta behandlingen med samma eller reducerad dos om förbättring inträffar inom 4 veckor • Överväg att permanent avsluta behandlingen om biverkningen inte försvinner inom 4 veckor • Avsluta behandlingen permanent vid återkommande grad 4 händelser
*Svårighetsgrad definierad av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.0		

Starka eller måttliga CYP3A-hämmare

Samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A-hämmare hos vuxna och pediatrika patienter som är 12 år eller äldre bör undvikas (se avsnitt 4.4).

För vuxna, om samtidig användning inte kan undvikas, ska användning av starka eller måttliga CYP3A-hämmare tillsammans med Rozlytrek begränsas till 14 dagar och Rozlytrekdosen minskas enligt följande:

- 100 mg en gång dagligen vid användning med starka CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5)
- 200 mg en gång dagligen vid användning tillsammans med måttliga CYP3A-hämmare.

Efter avslutad samtidig behandling med starka eller måttliga CYP3A-hämmare kan Rozlytrekdosen som togs innan den starka eller måttliga CYP3A-hämmaren initierades återupptas. En wash-out period kan krävas för CYP3A4-hämmare med en lång halveringstid (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos patienter ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med mild (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) eller svår (Child-Pugh C) leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). Patienter med svår leverfunktionsnedsättning ska övervakas noggrant avseende leverfunktion och biverkningar (se tabell 4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion. Entrectinib har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av entrectinib hos barn under 12 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Rozlytrek är avsett för oral användning. De hårda kapslarna ska sväljas hela och får inte öppnas eller lösas upp eftersom innehållet i kapseln har en mycket bitter smak. Rozlytrek kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2) men ska inte tas tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Effekt för olika tumörtyper

Nyttan med Rozlytrek har fastställts i enarmade kliniska prövningar som omfattar en relativt liten andel patienter vars tumörer uppvisar *NTRK*-genfusioner. Positiva effekter av Rozlytrek har visats baserat på övergripande responsfrekvens och responsduration hos ett begränsat antal tumörtyper. Effekten kan vara kvantitativt olika beroende på tumörtyp, såväl som på samtidiga genomiska förändringar (se avsnitt 5.1). Av dessa anledningar ska Rozlytrek endast användas om det inte finns några tillfredsställande behandlingsalternativ (dvs. för vilka klinisk nytta inte har fastställts eller där sådana behandlingsalternativ har uttömts).

Kognitiva störningar

Kognitiva störningar, inklusive förvirring, förändringar i mental status, försämrat minne och hallucinationer rapporterades i kliniska prövningar med Rozlytrek (se avsnitt 4.8). Patienter över 65 år upplevde en högre incidens av dessa händelser än yngre patienter. Patienterna ska övervakas för tecken på kognitiva förändringar.

Baserat på svårighetsgraden av den kognitiva störningen bör Rozlytrekbehandlingen modifieras enligt beskrivning i tabell 4 i avsnitt 4.2.

Patienterna ska informeras om risken för kognitiva förändringar med Rozlytrekbehandling. Patienterna ska instrueras att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen försvinner om de upplever kognitiva störningar (se avsnitt 4.7).

Frakturer

Frakturer har rapporterats hos 25,0% (19/76) pediatrika patienter som behandlats med Rozlytrek i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Skelettfakturer inträffade främst hos pediatrika patienter yngre än 12 år och var lokaliserade till de nedre extremiteterna (företrädesvis i lårben, skenben, fot och vadben). Hos både vuxna och pediatrika patienter uppkom några frakturer i samband med fall eller annat trauma mot det drabbade området. Tretton pediatrika patienter hade mer än en förekomst av en fraktur och 3 pediatrika patienter gjorde uppehåll i Rozlytrekbehandlingen på grund av en fraktur. Majoriteten av frakturerna som de pediatrika patienterna upplevde läkte. Fem pediatrika patienter avslutade behandlingen på grund av frakturer.

Patienter med tecken eller symtom på frakturer (t.ex. smärta, onormal gång, förändringar i rörlighet, deformitet) ska omgående utvärderas.

Hyperurikemi

Hyperurikemi har observerats hos patienter som behandlats med entrectinib. Urinsyranivån i serum bör bedömas innan behandling med Rozlytrek inleds och regelbundet under behandlingen. Patienter bör kontrolleras för tecken och symtom på hyperurikemi. Behandling med uratsänkande läkemedel bör sättas in om kliniskt indicerat och uppehåll med Rozlytrek bör göras vid tecken och symtom på hyperurikemi. Rozlytrekdosen bör modifieras baserat på svårighetsgraden enligt beskrivning i tabell 4 i avsnitt 4.2.

Hjärtsvikt

Hjärtsvikt har rapporterats hos färre än 5% av patienterna i kliniska prövningar med Rozlytrek (se avsnitt 4.8). Dessa reaktioner observerades hos patienter med eller utan hjärtsjukdom i anamnesen och försvann hos 70% av dessa patienter efter att lämplig klinisk behandling inleddes och/eller dosreducering eller uppehåll av Rozlytrek.

För patienter med symtom eller kända riskfaktorer för hjärtsvikt bör vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) utvärderas innan behandling med Rozlytrek inleds. Patienter som behandlas med Rozlytrek ska noggrant övervakas och de med kliniska tecken och symtom på hjärtsvikt, inklusive andfåddhet eller ödem, ska utvärderas och behandlas på kliniskt lämpligt sätt.

Baserat på svårighetsgraden av hjärtsvikt, bör behandling med Rozlytrek modifieras enligt beskrivning i tabell 4 i avsnitt 4.2.

QTc-intervallförlängning

QTc-intervallförlängning har observerats hos patienter behandlade med Rozlytrek i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8).

Användning av Rozlytrek bör undvikas hos patienter med ett QTc-intervall längre än 450 ms vid behandlingsstart (utgångsvärde), hos patienter med medfött långt QTc-syndrom och hos patienter som tar läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet.

Rozlytrek bör undvikas hos patienter med rubbningar i elektrolytbalansen eller som har signifikant hjärtsjukdom, inkluderande nylig hjärtinfarkt, hjärtsvikt, instabil angina och bradyarytmi. Om behandlande läkare anser att fördelarna med Rozlytrek hos en patient med något av dessa tillstånd överväger de potentiella riskerna, bör utökad övervakning utföras och konsultation med en specialist ska övervägas.

Bedömning av EKG och elektrolyter vid behandlingsstart (utgångsvärde) och efter 1 månads behandling med Rozlytrek rekommenderas. Regelbunden övervakning av EKG och elektrolyter rekommenderas också under hela behandlingen med Rozlytrek när det är kliniskt indicerat.

Baserat på svårighetsgraden av QTc-förlängning ska Rozlytrekbehandlingen modifieras enligt beskrivning i tabell 4 i avsnitt 4.2.

Fertila kvinnor

Rozlytrek kan orsaka fosterskada när det ges till en gravid kvinna. Fertila kvinnor måste använda mycket effektiva preventivmedel under behandling och upp till 5 veckor efter den sista dosen Rozlytrek.

Manliga patienter med fertila kvinnliga partners måste använda mycket effektiva preventivmedel under behandling med Rozlytrek och i 3 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Läkemedelsinteraktioner

Samtidig administrering av Rozlytrek med en stark eller måttlig CYP3A-hämmare ökar plasmakoncentrationerna av entrectinib (se avsnitt 4.5), vilket kan öka frekvensen eller svårighetsgraden av biverkningar. Hos vuxna och pediatrika patienter 12 år och äldre bör samtidig behandling med Rozlytrek och en stark eller måttlig CYP3A-hämmare undvikas. Om samtidig behandling inte kan undvikas hos vuxna bör Rozlytrekdosen reduceras (se avsnitt 4.2).

Under behandling med Rozlytrek bör förtäring av grapefrukt och produkter som innehåller grapefrukt undvikas.

Samtidig behandling av Rozlytrek med en stark eller måttlig CYP3A- eller P-gp-inducerare minskar plasmakoncentrationerna av entrectinib (se avsnitt 4.5), vilket kan minska effekten av Rozlytrek, och bör därför undvikas.

Laktosintolerans

Rozlytrek innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Para-orange (E110)

Rozlytrek 200 mg hårda kapslar innehåller para-orange (E110), vilket kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Entrectinibs effekt på andra läkemedel

Effekt av entrectinib på CYP-substrat

Entrectinib är en svag hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av entrectinib 600 mg en gång dagligen med oralt midazolam (ett känsligt CYP3A-substrat) hos patienter ökade midazolam AUC med 50% men minskade midazolam C_{\max} med 21%. Försiktighet rekommenderas när entrectinib administreras tillsammans med känsliga CYP3A4-substrat med ett smalt terapeutiskt intervall (t.ex. cisaprid, ciklosporin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, kinidin, takrolimus, alfentanil och sirolimus) på grund av den ökade risken för biverkningar.

Effekt av entrectinib på P-gp-substrat

In vitro-data tyder på att entrectinib har en hämmande potential gentemot P-glykoprotein (P-gp).

Samtidig administrering av en singeldos med 600 mg entrectinib med digoxin (ett känsligt P-gp-substrat) ökade digoxin C_{\max} med 28% och AUC med 18%. Renal clearance för digoxin var likartad mellan behandlingar med enbart digoxin och digoxin administrerad tillsammans med entrectinib, vilket indikerar minimal effekt av entrectinib på renal clearance av digoxin.

Effekten av entrectinib på digoxins absorption anses inte kliniskt relevant men det är inte känt huruvida effekten av entrectinib kan vara större på mer känsliga orala P-gp-substrat såsom dabigatranetexilat.

Effekt av entrectinib på BCRP-substrat

Inhibering av BCRP observerades i *in vitro*-studier.

Den kliniska betydelsen av denna inhibering är inte känd men försiktighet rekommenderas när känsliga orala BCRP-substrat (t.ex. metotrexat, mitoxantron, topotekan, lapatinib) ges samtidigt med entrectinib på grund av risken för ökad absorption.

Effekt av entrectinib på andra transportörs substrat

In vitro-data indikerar att entrectinib har en svag hämmande potential gentemot organiska anjontransportpolypeptider (OATP)1B1. Den kliniska betydelsen av denna hämning är inte känd men försiktighet rekommenderas när känsliga orala OATP1B1-substrat (t.ex. atrovastatin, pravastatin, rosuvastatin repaglinid, bosentan) ges samtidigt med entrectinib på grund av risken för ökad absorption.

Effekt av entrectinib på substrat till PXR-reglerande enzymer

In vitro-studier tyder på att entrectinib kan inducera pregnan X-receptor (PXR)-reglerande enzymer (t.ex. CYP2C-familjen och UGT). Samtidig administrering av entrectinib med CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19 substrat (t.ex. repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan minska deras exponering.

Orala preventivmedel

Det är för närvarande inte känt om entrectinib kan minska effektiviteten av systemiskt verkande hormonella preventivmedel. Därför rekommenderas kvinnor som använder systemiskt verkande hormonella preventivmedel att lägga till en barriärmetod (se avsnitt 4.6).

Andra läkemedels effekt på entrectinib

Baserat på *in vitro*-data, är CYP3A4 det dominerande enzymet som medierar metabolism av entrectinib och bildandet av dess viktigaste aktiva metabolit M5.

Effekt av CYP3A- eller P-gp-inducerare på entrectinib

Samtidig administrering av flera orala doser av rifampin, en stark CYP3A-inducerare, med en oral singeldos av entrectinib minskade entrectinib AUC_{inf} med 77% och C_{\max} med 56%.

Samtidig administrering av entrectinib med CYP3A-/P-gp-inducerare (inklusive, men inte begränsat till, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, Johannesört – *Hypericum perforatum*, apalutamid, ritonavir) bör undvikas.

Effekt av CYP3A- eller P-gp-hämmare på entrectinib

Samtidig administrering av itraconazol, en stark CYP3A4-hämmare, med en singeldos av entrectinib ökade AUC_{inf} med 600% och C_{max} med 173%.

Samtidig administrering av starka och måttliga CYP3A-hämmare (inklusive, men inte begränsat till, ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, grapefrukt eller promerans) bör undvikas. Om samtidig användning av starka eller måttliga hämmare av CYP3A4 är oundviklig krävs dosjustering av entrectinib (se avsnitt 4.2).

Även om en markant effekt av hämmande P-gp-läkemedel på entrectinibs farmakokinetik inte förväntas, rekommenderas försiktighet när behandling med starka eller måttliga P-gp-hämmare (t.ex. verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoxamin, paroxetin) administreras tillsammans med entrectinib på grund av risken för ökad exponering av entrectinib (se avsnitt 5.2).

Effekt av läkemedel som ökar pH i magsäcken på entrectinib

Samtidig behandling med en protonpumpshämmare (PPI), lansoprazol med en 600 mg singeldos av entrectinib minskade entrectinibs AUC med 25% och C_{max} med 23%.

Inga dosjusteringar krävs när entrectinib administreras tillsammans med PPI eller andra läkemedel som ökar pH i magsäcken (t.ex. H₂-receptorantagonister eller antacida).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Fertila kvinnliga patienter bör ha utfört ett graviditetstest under medicinsk övervakning innan behandling med Rozlytrek inleds.

Kvinnliga patienter i fertil ålder måste använda mycket effektiva preventivmedel under behandling och i minst 5 veckor efter den sista dosen av Rozlytrek.

Det är för närvarande inte känt om entrectinib kan minska effektiviteten av systemiskt verkande hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5). Därför rekommenderas kvinnor som använder systemiskt verkande hormonella preventivmedel att lägga till en barriärmetod.

Manliga patienter med fertila kvinnliga partners måste använda mycket effektiva preventivmedel under behandling och i minst 3 månader efter den sista dosen av Rozlytrek (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användning av entrectinib hos gravida kvinnor. Baserat på djurstudier och dess verkningsmekanism, kan entrectinib orsaka fosterskada när det administreras till en gravid kvinna (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Rozlytrek rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Kvinnliga patienter som får Rozlytrek ska informeras om den potentiella risken för fosterskada. Kvinnliga patienter ska uppmanas att kontakta läkaren om de blir gravida.

Amning

Det är okänt om entrectinib eller dess metaboliter utsöndras i mänsklig bröstmjölk. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med Rozlytrek.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts för att utvärdera effekten av entrectinib (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rozlytrek har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska instrueras att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen försvunnit om de upplever kognitiva biverkningar, synkope, dimsyn eller yrsel under behandling med Rozlytrek (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) var trötthet, förstoppning, dysgeusi, ödem, yrsel, diarré, illamående, dysestesi, dyspné, anemi, viktökning, förhöjt blodkreatinin, smärta, kognitiva störningar, kräkning, hosta och feber. De vanligast förekommande allvarliga biverkningarna ($\geq 2\%$) var infektion i lungorna (5,2%), dyspné (4,6%), kognitiv störning (3,8%), pleural vätskeutgjutning (3,0%) och frakturer (3,8%). Permanent avbrytande av behandling på grund av en biverkning förekom hos 4,6% av patienterna.

Tabell över biverkningar

Tabell 5 och 6 sammanfattar biverkningarna som förekom hos vuxna och pediatrika patienter behandlade med Rozlytrek i tre kliniska studier på vuxna (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) och en klinisk studie på pediatrika patienter (STARTRK-NG). Mediandurationen för exponering var 5,5 månader.

Biverkningar är listade efter MedDRA-klassificering av organsystem. Följande frekvenskategorier har använts: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje organsystem är biverkningarna presenterade enligt fallande frekvens.

Tabell 5: Biverkningar som förekommit hos vuxna och pediatrika patienter behandlade med Rozlytrek i kliniska prövningar (n=504)

Klassificering av organsystem	Biverkning	Alla grader (%)	Frekvens-kategori (all grader)	Grad ≥ 3 (%)
Infektioner och infestationer	Infektion i lungorna ¹	13,1	Mycket vanliga	6,0*
	Urinvägsinfektion	12,7	Mycket vanliga	2,6
Blodet och lymfsystemet	Anemi	28,2	Mycket vanliga	9,7
	Neutropeni ²	11,3	Mycket vanliga	4,4
Metabolism och nutrition	Viktökning	26,4	Mycket vanliga	7,3
	Minskad aptit	11,9	Mycket vanliga	0,2
	Hyperurikemi	9,1	Vanliga	1,8
	Uttorkning	7,9	Vanliga	1,0
	Tumörlyssyndrom	0,2	Mindre vanliga	0,2*
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi	42,3	Mycket vanliga	0,4
	Yrsel ³	39,7	Mycket vanliga	1,2
	Dysestesi ⁴	29,0	Mycket vanliga	0,2
	Kognitiva störningar ⁵	24,2	Mycket vanliga	4,4
	Huvudvärk	17,5	Mycket vanliga	1,0
	Perifer sensorisk neuropati ⁶	15,7	Mycket vanliga	1,0
	Ataxi ⁷	15,7	Mycket vanliga	0,8
	Sömnstörningar ⁸	13,5	Mycket vanliga	0,4
	Humörstörningar ⁹	9,1	Vanliga	0,6
	Synkope	4,6	Vanliga	3,0
Ögon	Dimsyn ¹⁰	11,9	Mycket vanliga	0,4
Hjärtat	Hjärtsvikt ¹¹	3,0	Vanliga	2,2
	Elektrokardiogram: QTc-förlängning	2,0	Vanliga	0,6
Blodkärl	Hypotension ¹²	16,5	Mycket vanliga	2,4
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	27,0	Mycket vanliga	5,8*
	Hosta	21,4	Mycket vanliga	0,6
	Pleural vätskeutgjutning	6,9	Vanliga	2,8
Magtarmkanalen	Förstoppning	42,9	Mycket vanliga	0,4
	Diarré	33,5	Mycket vanliga	2,6
	Illamående	32,1	Mycket vanliga	0,8
	Kräkning	23,2	Mycket vanliga	1,2
	Buksmärtor	11,1	Mycket vanliga	0,6
	Dysfagi	10,1	Mycket vanliga	0,4
Lever och gallvägar	Förhöjt ASAT	17,5	Mycket vanliga	3,6
	Förhöjt ALAT	16,1	Mycket vanliga	3,4
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ¹³	11,5	Mycket vanliga	1,4
	Fotosensitivitetsreaktion	2,8	Vanliga	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	19,6	Mycket vanliga	0,6
	Artralgi	19,0	Mycket vanliga	0,6
	Muskelsvaghet	12,3	Mycket vanliga	1,2
	Frakturer ^{14, 15}	10,5	Mycket vanliga	3,3
Njurar och urinvägar	Förhöjt serumkreatinin	25,4	Mycket vanliga	0,6
	Urinretention ¹⁶	10,9	Mycket vanliga	0,6

Klassificering av organsystem	Biverkning	Alla grader (%)	Frekvens-kategori (all grader)	Grad ≥ 3 (%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ¹⁷	45,0	Mycket vanliga	5,0
	Ödem ¹⁸	37,3	Mycket vanliga	1,4
	Smärta ¹⁹	24,4	Mycket vanliga	1,6
	Feber	20,0	Mycket vanliga	0,8
<p>*Grad 3 till 5, inklusive fatala biverkningar (inkluderande 2 biverkningar i form av pneumoni, 2 biverkningar i form av dyspné och 1 biverkning i form av tumörlyssyndrom).</p> <p>¹ Infektion i lungorna (bronkit, nedre luftvägsinfektion, lunginfektion, pneumoni, luftvägsinfektion, övre luftvägsinfektion)</p> <p>² Neutropeni (neutropeni, minskat antal neutrofiler)</p> <p>³ Yrsel (yrsel, vertigo, postural yrsel)</p> <p>⁴ Dysestesi (parestesi, hyperestesi, hypoestesi, dysestesi)</p> <p>⁵ Kognitiva störningar (kognitiva störningar, förvirringstillstånd, uppmärksamhetsstörning, försämrat minne, amnesi, förändringar i mentalt status, hallucination, delirium, 'synhallucination' och psykisk störning)</p> <p>⁶ Perifer sensorisk neuropati (neuralgi, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati)</p> <p>⁷ Ataxi (ataxi, balansrubbnings, gångrubbnings)</p> <p>⁸ Sömnstörningar (hypersomni, insomni, sömnstörning, somnolens)</p> <p>⁹ Humörstörningar (ångest, påverkad labilitet, affektiva störningar, agitation, nedstämdhet, euforiskt humör, förändrat humör, humörsvängningar, irritabilitet, depression, kvarstående depressiv störning, psykomotorisk retardation)</p> <p>¹⁰ Dimsyn (diplopi, dimsyn, försämrad syn)</p> <p>¹¹ Hjärtsvikt (akut svikt i höger kammare, hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, kronisk svikt i höger kammare, minskad ejektionsfraktion, lungödem)</p> <p>¹² Hypotension (hypotension, ortostatisk hypotension)</p> <p>¹³ Hudutslag (hudutslag, makulopapulärt utslag, kliande utslag, erytematösa utslag, papulära utslag)</p> <p>¹⁴ Frakturer (ankelfraktur, femoral nackfraktur, femurfraktur, fibulafraktur, fotfraktur, fraktur, humerusfraktur, käkfraktur, underbensfraktur, patologisk fraktur, revbensfraktur, spinalkompressionsfraktur, spinal fraktur, stressfraktur, tibiafraktur, vristfraktur)</p> <p>¹⁵ Data baserad på 798 säkerhetsutvärderade patienter från 2 aug 2022 data cut-off</p> <p>¹⁶ Urinretention (urinretention, urininkontinens, urineringssvårigheter, miktionsstörningar, brådskande urinrängningar)</p> <p>¹⁷ Trötthet (trötthet, asteni)</p> <p>¹⁸ Ödem (ansiktsödem, vätskeansamling, generaliserat ödem, lokaliserat ödem, ödem, perifert ödem, perifer svullnad)</p> <p>¹⁹ Smärta (ryggsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta över bröstet, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteter)</p>				

Tabell 6: Biverkningar som förekommit hos pediatrika patienter behandlade med Rozlytrek i kliniska studier

Klassificering av organsystem	Frekvens	Ungdomar ¹ (n=7)	Alla pediatrika patienter (n=32)
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga		Urinvägsinfektion (18,8%), Infektion i lungorna (12,5%),
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi (57,1%), Neutropeni (42,9%)	Anemi (59,4%), Neutropeni (43,8%)
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Viktökning (57,1%), Minskad aptit (14,3%)	Viktökning (50%), Minskad aptit (31,3%), Uttorkning (25%)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Dysgeusi (42,9%), Dysetesi (28,6%), Humörstörningar (28,6%), Kognitiva störningar (14,3%), Huvudvärk (14,3%), Synkope (14,3%), Perifer sensorisk neuropati (14,3%), Sömnstörningar (14,3%)	Huvudvärk (31,3%), Dysgeusi (21,9%), Humörstörningar (28,1%), Ataxi (15,6%), Sömnstörningar (13,3%), Yrsel (12,5%), Perifer sensorisk neuropati (12,5%)
Ögon	Mycket vanliga	Dimsyn (14,3%)	
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotension (14,3%)	Hypotension (18,8%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Dyspné (28,6%), Hosta (28,6%)	Dyspné (18,8%), Hosta (50%), Pleural vätskeutgjutning (12,5%)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående (71,4%), Buksmäta (28,6%), Förstoppning (28,6%)	Illamående (46,9%), Buksmäta (28,1%), Förstoppning (43,8%), Kräkning (34,4%), Diarré (37,5%)
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjt ASAT (57,1%), Förhöjt ALAT (42,9%)	Förhöjt ASAT (50%), Förhöjt ALAT (50%)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga		Hudutslag (25%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Frakturer ² (15,4%), Artralgi (14,3%), Myalgi (14,3%)	Frakturer ² (25,0%)
	Mycket vanliga	Muskelsvaghet (28,6%)	Muskelsvaghet (18,8%)
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Förhöjt blodkreatinin (57,1%)	Förhöjt blodkreatinin (43,8%), Urinretention (21,9%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet (42,9%), Smärta (57,1%), Feber (57,1%)	Trötthet (43,8%), Smärta (46,9%), Feber (56,3%), Ödem (18,8%)

% avser alla grader

¹Ungdomar (12 till <18 års ålder): Rapporterade biverkningar av grad ≥ 3 var neutropeni och huvudvärk

²Data baserad på 76 säkerhetsutvärderade pediatrika patienter, inklusive 13 ungdomar, från 2 aug 2022 data cut-off

Beskrivning av utvalda biverkningar

Kognitiva störningar

Ett antal olika kognitiva symtom rapporterades i kliniska provningar (se avsnitt 4.4). Dessa inkluderade händelser rapporterades som kognitiva störningar (6,3%), förvirringstillstånd (7,3%), uppmärksamhetsstörning (3,8%), minnesstörning (4,2%), amnesi (2,8%), förändringar av mental status (1,2%), hallucinationer (1,0%), delirium (0,8%), visuell hallucination (0,4%) och psykisk störning (0,2%). Kognitiva störningar av grad 3 rapporterades hos 4,4% av patienterna. Vuxna patienter som hade CNS-sjukdom vid behandlingsstart hade en högre frekvens av dessa biverkningar (29,7%) jämfört med dem utan CNS-sjukdom (23,1%). Mediantiden till debut av kognitiva störningar var 0,92 månader.

Frakturer

9,0% (65/722) av vuxna patienter och 25,0% (19/76) av pediatrika patienter fick frakturer. Generellt var det otillräcklig bedömning av tumörens engagemang vid stället för frakturen. Radiologiska avvikelser som eventuellt tyder på tumörens engagemang rapporterades emellertid hos vissa vuxna patienter. Hos både vuxna och pediatrika patienter var de flesta frakturerna höftfrakturer eller frakturer i nedre extremiteterna (t.ex. femur- eller tibiaskäftet) och några frakturer uppkom i samband med fall eller annat trauma.

Mediantiden till frakturen var 8,1 månader (intervall: 0,26 månader till 45,34 månader) hos vuxna. Uppehåll av Rozlytrek gjordes hos 26,2% av vuxna patienter som fick frakturer. Sjutton vuxna patienter gjorde uppehåll i behandlingen med Rozlytrek och ingen avbröt behandlingen på grund av frakturer.

Totalt 47 händelser i form av frakturer rapporterades hos de 19 pediatrika patienterna. Mediantiden till frakturen var 4,3 månader (intervall: 2,0 månader till 28,65 månader) hos pediatrika patienter. Uppehåll av Rozlytrek gjordes hos 15,8% (3/19) av pediatrika patienter som fick frakturer. Nio frakturer var av grad 2 och åtta frakturer var av grad 3. Sex av grad 3 frakturerna var allvarliga. Det fanns inga rapporter om tumörens engagemang vid stället för frakturen.

Ataxi

Ataxi (inkluderande händelser med ataxi, balansrubbingar och gångrubbingar) rapporterades hos 15,7% av patienterna. Mediantiden till debut av ataxi var 0,4 månader (intervall: 0,03 månader till 28,19 månader) och mediandurationen var 0,7 månader (intervall: 0,03 månader till 11,99 månader). Majoriteten av patienterna (67,1%) återhämtade sig från ataxi. Ataxirelaterade biverkningar observerades oftare hos äldre patienter (23,8%) jämfört med patienter under 65 år (12,8%).

Synkope

Synkope rapporterades hos 4,6% av patienterna. Hos vissa patienter rapporterades synkope med samtidig hypotension, dehydrering eller QTc-förlängning och hos andra patienter rapporterades inga andra samtidiga relaterade tillstånd.

Förlängt QTc-intervall

Av de 504 patienterna som fick entrectinib i kliniska provningar uppvisade 17 (4,0%) patienter vid åtminstone en EKG-granskning vid behandlingsstart, förlängt QTcF-intervall på >60 ms efter start av entrectinib och 12 (2,8%) av patienterna hade ett QTcF-intervall på ≥ 500 ms (se avsnitt 4.4).

Perifer sensorisk neuropati

Perifer sensorisk neuropati rapporterades hos 15,7% av patienterna. Mediantiden till debut var 0,49 månader (intervall 0,03 månader till 20,93 månader) och mediandurationen var 0,8 månader (intervall: 0,07 månader till 6,01 månader). Majoriteten (55,7%) av patienterna återhämtade sig från perifer neuropati.

Ögon

Ögonbesvär som rapporterades i kliniska prövningar inkluderade dimsyn (8,5%), diplopi (2,6%) och synnedsättning (1,6%). Mediantiden till debut av ögonbesvär var 1,9 månader (intervall: 0,03 månader till 21,59 månader). Mediandurationen av ögonbesvären var 1 månad (intervall 0,03 månader till 14,49 månader). Majoriteten (61,7%) av patienterna återhämtade sig från ögonbiverkningarna.

Pediatrisk population

Den övergripande säkerhetsprofilen av Rozlytrek i den pediatriiska populationen liknar säkerhetsprofilen hos vuxna.

Säkerheten av Rozlytrek hos pediatriiska patienter har fastställts baserat på extrapolering av data från tre öppna enarmade kliniska prövningar hos vuxna patienter med solida tumörer med en *NTRK*-genfusion (ALKA, STARTRK-1 och STARTRK-2) och data från 32 pediatriiska patienter (30 patienter inkluderade i STARTRK-NG och 2 patienter inkluderade i STARTRK-2). Av dessa var 2 patienter yngre än 2 år gamla, 23 patienter var 2 till 11 år gamla och 7 patienter var 12 till 17 år gamla.

Biverkningar och laboratorieavvikelse av svårighetsgrad 3 eller 4 som förekom oftare (med minst 5% ökad incidens) hos pediatriiska patienter jämfört med vuxna patienter var neutropeni (28,1% jämfört med 3,4%), viktökning (21,9% jämfört med 6,9%), huvudvärk (6,3% jämfört med 0,6%) och benfrakturer (10,5% jämfört med 1,9%).

Det finns begränsat med säkerhetsdata från ungdomar, säkerhetsprofilen hos ungdomar är emellertid likartad med den övergripande säkerhetsprofilen för Rozlytrek. Biverkningar av grad ≥ 3 som rapporterades hos ungdomar var neutropeni och huvudvärk.

Äldre

Av de 504 patienterna som fick entrectinib i kliniska prövningar var 130 (25,8%) 65 år eller äldre och 34 (6,7%) var 75 år eller äldre. Den övergripande säkerhetsprofilen av entrectinib hos äldre patienter liknar säkerhetsprofilen som observerats hos patienter yngre än 65 år. Biverkningar som förekom oftare hos äldre jämfört med patienter yngre än 65 år var yrsel (48,5% jämfört med 36,6%), förhöjt serumkreatinin (31,5% jämfört med 23,3%) och hypotension (21,5% jämfört med 14,7%), ataxi (23,8% jämfört med 12,8%).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdosering bör patienten övervakas noggrant och stödjande vård inledas. Det finns inga kända antidoter mot entrectinib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: anti-neoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX14

Verkningsmekanism

Entrectinib är en hämmare av tropomyosin tyrosinkinaserreceptorerna TRKA, TRKB och TRKC (kodade av neurotrofa tyrosinreceptorkinas [*NTRK*]-generna *NTRK1*, *NTRK2* respektive *NTRK3*),

proto-onkogen tyrosin-proteinkinasa ROS (*ROS1*) och anaplastisk lymfomkinasa (ALK) med IC₅₀ värden på 0,1 till 2 nM. Den viktigaste aktiva metaboliten av entrectinib, M5, visade liknande *in vitro*-potens och aktivitet mot TRK, ROS1 och ALK.

Fusionsproteiner som inkluderar TRK, ROS1 eller ALK-kinasdomäner är tumörgenererande genom hyperaktivering av nedströms signaleringsvägar som leder till obegränsad cellproliferation. Entrectinib visade *in vitro* och *in vivo* inhibering av cancercellinjer från flera tumörtyper, inklusive subkutana och intrakraniella tumörer, med *NTRK*, *ROS1* och *ALK* fusionsgener.

Tidigare behandlingar med andra läkemedel som hämmar samma kinaser kan ge resistens mot entrectinib. Resistensmutationer i TRK-kinasdomänen som identifierades efter avbrytande av entrectinib inkluderar *NTRK1* (G595R, G667C) och *NTRK3* (G623R, G623E och G623K). Resistensmutationer i ROS1-kinasdomänen som identifierats efter att entrectinib avslutats inkluderar G2032R, F2004C och F2004I.

De molekylära orsakerna till primär resistens mot entrectinib är inte kända. Det är därför inte känt om närvaro av en annan gen som driver tumörtillväxt i tillägg till en *NTRK*-genfusion påverkar effekten av TRK-inhibering.

Klinisk effekt och säkerhet

NTRK-genfusionspositiva solida tumörer

Effekt hos vuxna patienter

Effekten av Rozlytrek utvärderades i en poolad subgrupp av vuxna patienter med inoperabel eller metastaserande solida tumörer med en *NTRK*-genfusion som inkluderades i en av tre multicenter enarmade, öppna kliniska studier (ALKA, STARTRK-1 och STARTRK-2). För att inkluderas i den poolade subgruppen krävdes att patienterna hade bekräftade *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer; mätbar sjukdom per Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1; minst 12 månaders uppföljning från den första tumörbedömningen efter att behandlingen inletts och ingen tidigare behandling med en TRK-inhibitor (patienter med annan genmutation som driver tumörtillväxt som var kända exkluderades). Patienter med primära CNS-tumörer bedömdes separat med hjälp av Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria (RANO). Patienterna fick Rozlytrek 600 mg oralt en gång dagligen tills oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression. De primära effektmåten var objektiv responsfrekvens (Objective response rate (ORR)) och responsduration (Duration of Response (DOR)) som utvärderades av Blinded Independent Central Review (BICR) enligt RECIST v1.1.

Effekten utvärderades hos 150 vuxna patienter med solida tumörer med en *NTRK*-genfusion som inkluderats i dessa studier. Demografin och sjukdomskaraktistik var vid behandlingsstart: 49,3% män, medianålder 59 år (intervall 21 år till 88 år), 38% var 65 år eller äldre och 12% var 75 år eller äldre, 58,7% vita kaukasier, 26% asiater, 5,4% latinamerikaner och 63% hade aldrig rökt. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status var vid behandlingsstart 0 (41,3%), 1 (50%) eller 2 (8,7%). De flesta patienterna (95,3%) hade metastaserande sjukdom [de vanligaste lokaliseringarna var lungor (60,7%), lymfkörtlar (54,7%), skelett (27,3%), lever (36%) och hjärnan (20%)], 4,7% av patienterna hade lokalt avancerad sjukdom. 81,3% av patienterna hade opererats och 60,7% av patienterna hade strålbehandlats för sin cancer. 77,3% av patienterna hade fått tidigare systemisk behandling för sin cancer inklusive kemoterapi (69,3%) och 34% av patienterna hade inga tidigare systemiska behandlingar mot metastaserad sjukdom. De vanligaste cancerformerna var sarkom (21,3%), lungcancer (20,7%), tumörer i spottkörtlarna (17,3%), tyreoidcancer (10,7%), kolorektalcancer (7,3%) och bröstcancer (6%). De flesta patienterna (87,3%) hade en *NTRK*-genfusion som upptäcktes med next-generation sequencing (NGS) och 12,7% hade en *NTRK*-genfusion som upptäcktes med andra nukleinsyrabaserade tester. Den totala mediandurationen av uppföljningen var 30,6 månader.

Effektresultat från patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer sammanfattas i tabell 7.

Tabell 7: Total effekt enligt BICR hos vuxna med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer

Effektmått	Rozlytrek n=150
Primära effektmått (bedömd av BICR; RECIST 1.1)	
Objektiv responsfrekvens	92/150
Antalet responders	61,3% (53,0, 69,2)
ORR% (95% KI)	
Komplett respons, n (%)	25 (16,7%)
Partiell respons, n (%)	67 (44,7%)
Responsduration*	
Antalet (%) patienter med händelser	50/92 (54,3%)
Median, månader (95% KI)	20 (13,2, 31,1)
6-månader responsduration % (95% KI)	83% (75, 91)
9-månader responsduration % (95% KI)	77% (68, 86)
12-månader responsduration % (95% KI)	66% (56, 76)
Konfidensintervall (KI) beräknad med Clopper-Pearson metoden.	
*Median och percentiler baserade på Kaplan-Meier skattningar	

Objektiv responsfrekvens och responsduration per tumörtyp hos vuxna patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer presenteras i tabell 8 nedan.

Tabell 8: Effekt per tumörtyp, hos vuxna med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer

Tumörtyp	Patienter (n=150)	ORR		DOR
		n (%)	95% KI	Intervall (månader)
Sarkom	32	19 (59,4)	(40,6, 76,3)	2,8, 44,6*
Icke-småcellig lungcancer	31	20 (64,5)	(45,4, 80,8)	3,7, 58,8*
Spottkörtel (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1, 95,6)	2,8, 49,7*
Bröstcancer (sekretorisk)	6	5 (83,3)	(35,9, 99,6)	5,5, 53,4*
Bröstcancer (icke-sekretorisk)	2	NE, PR	NA	4,2
Bröstcancer (UNS)	1	NE	NA	NA
Tyreoidcancer	16	10 (62,5)	(35,4, 84,8)	5,6, 44,2*
Kolorektalcancer	11	3 (27,3)	(6,0, 61,0)	1,9*, 20,0
Neuroendokrin cancer	5	2 (40,0)	(5,3, 85,3)	11,1, 31,1
Huvud- och hals	5	3 (60,0)	(14,7, 94,7)	4,0, 32,6*
Pankreascancer	4	3 (75,0)	(19,4, 99,4)	7,1, 12,9
Okänd primär cancer	3	1 (33,3)	(0,8, 90,6)	9,1
Ovarialcancer	1	Ej CR/PD	NA	NA
Endometrialt karcinom	1	PR	NA	38,2
Kolangiokarcinom	1	PR	NA	9,3
Gastrointestinal cancer (övrig)	1	CR	NA	30,4
Neuroblastom	1	NE	NA	NA
Prostatacancer	1	PD	NA	NA
Peniscancer	1	PD	NA	NA
Binjurecancer	1	PD	NA	NA

* Censurerade
 ORR: Objektiv responsfrekvens (Objective Response Rate); DOR: Responsduration (Duration of Response); MASC: mammary analogue secretory carcinoma; NA: ej applicerbart på grund av lågt antal eller utebliven respons; UNS: utan närmare specification; CR: komplett respons (Complete Response); PR: partiell respons (Partial Response); PD: progressiv sjukdom (Progressive Disease); NE: inte uppskattningsbar (Not Estimable)

På grund av att *NTRK*-genfusionspositiv cancer är sällsynt studerades patienter bland flera tumörtyper med ett begränsat antal patienter med vissa tumörtyper, vilket orsakade en osäkerhet i uppskattningen av objektiv responsfrekvens per tumörtyp. Objektiv responsfrekvens i den totala populationen kanske inte återspeglar det förväntade svaret i en specifik tumörtyp.

Objektiv responsfrekvens hos 78 patienter som hade bred molekyllär karakterisering innan Rozlytrekbehandling var 53,8% [42,2, 65,2]; av dessa var objektiv responsfrekvens hos 61 patienter som hade andra genomiska förändringar i tillägg till *NTRK*-genfusion 47,5% [34,6, 60,7] och objektiv responsfrekvens hos 17 patienter utan andra genomiska förändringar var 76,5% [50,1, 93,2].

Intrakraniellt svar

En utvärdering av BICR resulterade i en subgrupp på 22 vuxna patienter med CNS-metastaser vid behandlingsstart, inklusive 13 patienter med mätbara CNS-lesioner. Intrakraniell (IC) effekt utvärderad av BICR enligt RECIST v1.1 rapporterades hos 9 av dessa 13 patienter (3 CR och 6 PR), för en ORR av 69,2% (95% KI 38,6, 90,9) och median DOR av 17,2 månader (95% KI: 7,4, NE). Fem av dessa 13 patienter hade fått intrakraniell strålbehandling mot hjärnan inom 2 månader före behandling med Rozlytrek startade.

Primär CNS-tumör

I de tre studierna behandlades 12 vuxna patienter med primära CNS-tumörer med Rozlytrek och med minst 12 månaders uppföljning. En av de 12 vuxna patienterna hade en objektiv respons bedömd av BICR enligt RANO.

Effekt hos pediatrika patienter

Effekten av Rozlytrek hos pediatrika patienter 12 år och äldre baserades på extrapolering av data från tre öppna enarmade kliniska prövningar hos vuxna patienter med solida tumörer med en *NTRK*-genfusion (ALKA, STARTRK-1 och STARTRK-2) och effekt- och farmakokinetiska data hos pediatrika patienter som inkluderats i STARTRK-NG. Den bästa totala responsen enligt utvärdering av BICR hos 5 pediatrika patienter (alla patienter var yngre än 12 år och hade mer än 6 månaders uppföljning; 3 patienter hade solida tumörer och 2 patienter hade primära CNS-tumörer) visade 2 med komplett respons (epitelioid glioblastom och infantil fibrosarkom) och 3 med partiell respons (höggradigt gliom, infantil fibrosarkom och metastaserande melanom). Responsen hos 4 av 5 pediatrika patienter pågick vid tidpunkten för data cut-off (se avsnitt 4.2).

ROS1-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Effekten av Rozlytrek utvärderades i en poolad subgrupp av patienter med *ROS1*-positiv metastaserad NSCLC som fick Rozlytrek 600 mg oralt en gång dagligen och inkluderades i en av tre multicenter enarmade, öppna kliniska prövningar (ALKA, STARTRK-1 och STARTRK-2). För att inkluderas i den poolade subgruppen krävdes att patienterna hade histologiskt bekräftad, återfall eller metastaserad, *ROS1*-positiv NSCLC, ECOG performance status ≤ 2 , mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1, ≥ 6 månaders uppföljning och ingen tidigare behandling med en *ROS1*-hämmare. Alla patienter bedömdes för CNS-lesioner vid behandlingsstart.

De primära effektmått var ORR och DOR, utvärderad av BICR enligt RECIST v1.1. De sekundära effektmått omfattade PFS, OS och hos patienter som uppvisade CNS-metastaser vid behandlingsstart - IC-ORR och IC-DOR (också utvärderad av BICR med RECIST v1.1).

Effekten bedömdes hos 161 patienter med *ROS1*-positiv NSCLC. Populationens demografi och sjukdomskaraktäristika vid behandlingsstart var: 35,4% män, medianålder 54 år (intervall 20 år till 86 år), 24,2% var äldre än 65 år och 4,3% var äldre än 75 år, 44,1% vit kaukasisk, 45,3% asiatisk, 4,3% svart, 2,6% latinamerikaner och 62,7% hade aldrig rökt. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status vid behandlingsstart var 0 (41%), 1 (49,1%) eller 2 (9,9%). De flesta patienterna (98,1%) hade metastaserande sjukdom [de vanligaste ställena var lymfkörtlar (69,6%), lungor (50,3%) och hjärna (32,9%)], 1,9% av patienterna hade lokalt avancerad sjukdom och 37,3% av patienterna hade inga tidigare systemiska terapier mot metastaserad sjukdom. *ROS1*-positivitet fastställdes med NGS hos 83% av patienterna, med FISH hos 9% av patienterna och med RT-PCR hos

8% av patienterna. Den totala mediandurationen av uppföljningen från mottagande av den första dosen var 15,8 månader.

Effektresultat från patienter med *ROS1*-positiv icke-småcellig lungcancer sammanfattas i tabell 9.

Tabell 9: Total effekt enligt BICR hos patienter med *ROS1*-positiv NSCLC

Effektmått	Rozlytrek n= 161
Primära effektmått (BICR-utvärderad, RECIST 1.1)	
Objektiv responsfrekvens	
Antalet responders	108/161
ORR% (95% KI)	67,1% (59,25, 74,27)
Komplett respons, n (%)	14 (8,7%)
Partiell respons, n (%)	94 (58,4%)
Responsduration*	
Antalet (%) patienter med händelser	48/108 (44,4%)
Intervall (månader)	1,8 ^{**} , 42,3 ^{**}
6-månader responsduration % (95% KI)	83% (76, 90)
9-månader responsduration % (95% KI)	75% (67, 84)
12-månader responsduration % (95% KI)	63% (53, 73)
Sekundära effektmått (BICR-utvärderad, RECIST 1.1)	
PFS	
Antalet (%) patienter med händelser	82/161 (50,9%)
6 månader PFS % (95% KI)	77% (70, 84)
9 månader PFS % (95% KI)	66% (58, 74)
12 månader PFS % (95% KI)	55% (47, 64)
Överlevnad*	
Antalet (%) patienter med händelser	38/161 (23,6%)
6 månader OS % (95% KI)	91% (87, 96)
9 månader OS % (95% KI)	86% (81, 92)
12 månader OS % (95% KI)	81% (74, 87)
NE= inte uppskattningsbar. Konfidensintervall (KI) beräknad med Clopper-Pearsons metod. **"Event-free rates" baserade på Kaplan-Meier uppskattningar. **Censurerade	

Hos patienter med *ROS1*-positiv NSCLC som var utvärderbara avseende effekt med ≥ 12 månaders uppföljning (n=94) var ORR 73,4% (95% KI: 63,3, 82), median DOR var 16,5 månader (95% KI: 14,6, 28,6) och median PFS var 16,8 månader (95% KI: 12, 21,4).

Intrakraniell respons

En BICR-bedömning resulterade i en subgrupp på 46 patienter med *ROS1*-positiv NSCLC med CNS-metastaser vid behandlingsstart inklusive 24 patienter med mätbara CNS-lesioner. Intrakraniell effekt bedömd av BICR enligt RECIST v1.1 rapporterades hos 19 av dessa 24 patienter (3 CR och 16 PR) för en ORR på 79,2% (95% KI, 57,8, 92,9). Den procentuella andelen av patienter (95% KI) med DOR ≥ 6 månader, ≥ 9 månader och ≥ 12 månader var 76% (56, 97), 62% (38, 86) respektive 55% (29, 80) (uppskattning enligt Kaplan-Meier). Nio av dessa 24 patienter hade fått intrakraniell strålbehandling mot hjärnan inom 2 månader innan behandling med Rozlytrek startade.

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har fått ett "villkorat godkännande" för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Rozlytrek för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling med *NTRK*-genfusionspositiva lokalt avancerade eller metastaserande solida tumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska parametrarna för entrectinib och dess huvudsakliga aktiva metabolit (M5), har karakteriserats hos patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer och *ROS1*-positiv NSCLC och friska individer. Farmakokinetiken av entrectinib och M5 är linjär och är inte dosberoende eller tidsberoende. För entrectinib uppnås steady state inom en vecka och för M5 inom två veckor efter daglig administrering av Rozlytrek.

Entrectinib är ett svagt P-gp-substrat baserat på *in vitro* data. Det exakta bidraget *in vivo* av P-gp är inte känt. M5 är ett P-gp-substrat. Entrectinib är inte ett substrat för BCRP men M5 är ett substrat för BCRP. Entrectinib och M5 är inte substrat för OATP 1B1 eller OATP 1B3.

Absorption

Efter oral administrering av Rozlytrek 600 mg som engångsdos till patienter med *NTRK*-genfusionspositiv och *ROS1*-positiv NSCLC vid matintag, absorberades entrectinib snabbt och nådde tid-till-maximal plasmakoncentration (T_{max}) efter ungefär 4 till 6 timmar. Baserat på farmakokinetisk populationsanalys uppnåddes steady state inom 5 dagar för entrectinib vid en dosering av 600 mg en gång dagligen.

Ingen kliniskt signifikant effekt av mat observerades på entrectinibs biotillgänglighet.

Distribution

Entrectinib och dess huvudsakliga aktiva metabolit M5 är starkt bundna till humana plasmaproteiner oberoende av läkemedelskoncentrationen. I humanplasma, hade entrectinib och M5 liknande proteinbindning med > 99% bundet vid en kliniskt relevant koncentration.

Efter en oral singeldos av entrectinib, var det geometriska medelvärdet för distributionsvolymen (V_z / F) 600 l, vilket tyder på en omfattande distribution av läkemedlet. Entrectinib visade vid steady state koncentrationsförhållanden mellan hjärna och plasma på 0,4 – 2,2 hos flera olika djurarter (möss, råttor och hundar) vid kliniskt relevanta systemiska exponeringar.

Metabolism

Entrectinib metaboliseras övervägande av CYP3A4 (~ 76%). Mindre bidrag från flera andra CYP och UGT1A4 uppskattades till totalt <25%. Den aktiva metaboliten M5 (bildad av CYP3A4) och det direkta N-glukuronidkonjugatet, M11, (bildad av UGT1A4) är identifierade som de två cirkulerande huvudmetaboliterna.

Eliminering

Den populationsfarmakokinetiska modellen uppskattade att medelvärdet för ackumulering vid steady state efter administrering av entrectinib 600 mg en gång dagligen var 1,89 ($\pm 0,381$) och 2,01 ($\pm 0,437$) för M5. Efter administrering av en singeldos av [^{14}C]-märkt entrectinib utsöndrades 83% av radioaktiviteten i feces (36% av dosen var oförändrat entrectinib och 22% som M5) med minimal utsöndring i urin (3%).

Entrectinib och M5 står för cirka 73% av radioaktiviteten i systemisk cirkulation vid C_{max} , och ungefär hälften av den totala radioaktiviteten i AUC_{inf} .

Populationsfarmakokinetisk analys uppskattade att skenbart clearance CL/F var 19,6 l/h för entrectinib och 52,4 l/h för M5. Eliminationshalveringstiderna för entrectinib och M5 uppskattades till 20 respektive 40 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Entrectinib har en linjär farmakokinetik i dosintervallet 100 mg to 600 mg.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Pediatrik population

Data erhållen från populationsfarmakokinetiska analyser hos pediatrika patienter som är 12 år och äldre visar att en dos på 400 mg Rozlytrek en gång dagligen för ett intervall av kroppsytta på 1,11-1,50 m² och en dos på 600 mg Rozlytrek en gång dagligen för en kroppsytta på $\geq 1,51$ m² resulterar i en liknande systemisk exponering som uppnåts hos vuxna som behandlats med 600 mg Rozlytrek, en gång dagligen.

Äldre

Inga skillnader i exponeringen av entrectinib noterades hos patienter äldre än 65 år och yngre vuxna baserat på farmakokinetisk analys.

Nedsatt njurfunktion

Försumbar mängd av entrectinib och den aktiva metaboliten M5 utsöndras oförändrad i urin (~ 3% av dosen) vilket indikerar att njurclearance spelar en mindre roll vid elimineringen av entrectinib. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser påverkas farmakokinetiken för entrectinib inte signifikant vid nedsatt njurfunktion. Effekten av svårt nedsatt njurfunktion på entrectinibs farmakokinetik är inte känd.

Nedsatt leverfunktion

Entrectinibs farmakokinetik studerades hos personer med mild (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) och svår (Child-Pugh C) leverfunktionsnedsättning i förhållande till personer med normal leverfunktion. Efter administrering av en enstaka oral dos av 100 mg entrectinib visade den kombinerade AUC_{last} av entrectinib och M5 ingen relevant förändring hos grupperna med nedsatt leverfunktion jämfört med gruppen med normal funktion. AUC_{last} geometrisk medelkvot (90% KI) var 1,30 (0,889, 1,89) för gruppen med mild, 1,24 (0,886, 1,73) för gruppen med måttlig och 1,39 (0,988, 1,95) för gruppen med svår leverfunktionsnedsättning jämfört med gruppen med normal leverfunktion. För obundet entrectinib och M5 var $AUC_{last(fu)}$ geometrisk medelkvot (90% KI) 1,91 (1,21, 3,02) för gruppen med mild, 1,57 (1,06, 2,31) för gruppen med måttlig och 2,34 (1,57, 3,48) för gruppen med svårt nedsatt leverfunktion jämfört med gruppen med normal leverfunktion. Även om effekten av nedsatt leverfunktion på obundna farmakokinetiska parametrar generellt följde en liknande profil som samtliga farmakokinetiska parametrar, bör resultaten tolkas med försiktighet på grund av hög ospecifik bindning i buffert och hög variabilitet.

Dessutom observerades också att variabiliteten i systemisk exponering var hög och observerade exponeringar överlappade över studiegrupperna (se avsnitt 4.2).

Effekter på ålder, kroppsvikt, etnicitet och kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken av entrectinib observerades baserat på ålder (4 år till 86 år), kön, etnicitet (asiat, svart och vit) och kroppsvikt (32 kg till 130 kg).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts för att fastställa den carcinogena potentialen av entrectinib.

Gentoxicitet

Entrectinib var inte mutagen *in vitro* i det bakteriella omvända mutationstestet (Ames), men visade en potential för onormal kromosomsegregation (aneugenicitet) i odlade humana perifera blodlymfocyter. Entrectinib var inte clastogent eller aneugent i *in vivo* mikronukleusanalysen av råttor och inducerade inte DNA-skada i en kometanalys hos råttor.

Nedsatt fertilitet

Särskilda fertilitetsstudier på djur har inte utförts för att utvärdera effekten av entrectinib. Inga biverkningar av entrectinib på de manliga eller kvinnliga reproduktionsorganen observerades i de toxikologiska studierna vid upprepad dosering hos råttor och hund vid ungefär 2,4 gånger respektive 0,6 gånger den humana exponeringen av AUC vid rekommenderad human dos.

Reproduktionstoxicitet

I en embryo-fetal utvecklingsstudie på råttor, observerades maternell toxicitet (minskad kroppsviktsökning och matkonsumtion) och fostermissbildningar (inklusive kroppsfröslutningsdefekter och missbildningar av kotorna och revbenen), vid 200 mg/kg/dag av entrectinib som utgör ungefär 2 gånger human exponering av AUC vid rekommenderad dos. Dosresponsberoende lägre fostervikt (låg, mellan och hög dos) och minskad benbildning i skelettet (mellan och hög dos) observerades vid exponeringar motsvarande <2 gånger den humana exponeringen av AUC vid den rekommenderade dosen.

Undersökningar av toxicitet vid upprepad dosering

Entrectinibrelaterade toxiciteter vid upprepade doseringsstudier på vuxna råttor och hundar samt juvenila råttor observerades i CNS (kramper, gångrubbing, tremor) vid $\geq 0,2$ gånger den humana exponeringen av C_{max} vid den rekommenderade dosen, hudtoxicitet (skabb/sår) och minskade röda blodkroppar vid $\geq 0,1$ gånger den humana exponeringen av AUC vid den rekommenderade dosen. Hos vuxna råttor och hundar observerades effekter på lever (förhöjt ALAT och hepatoceullär nekros) vid $\geq 0,6$ gånger den humana exponeringen av AUC vid den rekommenderade dosen. I hundar observerades också diarré vid $\geq 0,1$ gånger den humana exponeringen av AUC vid den rekommenderade dosen och förlängning av QT/QTc-intervall vid $\geq 0,1$ gånger den humana exponeringen av C_{max} vid den rekommenderade dosen.

Toxikologisk studie av juvenila råttor

I en 13-veckors toxikologisk studie av juvenila råttor doserades djuren dagligen, från postnatal dag 7 till dag 97 (ungefär likvärdigt med nyfödda till vuxen hos människor). Förutom CNS-toxicitet, ptos och hudtoxicitet, observerades minskade röda blodkroppar och effekter på tillväxt och utveckling i doserings- och återhämtningsfaserna inklusive minskad kroppsviktsökning och försenad könsmognad (vid ≥ 4 mg/kg/dag, ungefär 0,1 gånger den humana exponeringen av AUC vid den rekommenderade dosen). Utvärdering av brister i neurobeteende inkluderande funktionellt observationsbatteri (minskad fotspridning vid landning, minskad greppstyrka i fram- och bakben som tycktes uppkomma i senare ålder) och inlärning samt minne (vid ≥ 8 mg/kg/dag, ungefär 0,2 gånger den humana exponeringen av AUC vid den rekommenderade dosen) samt minskad lårbenslängd (vid ≥ 16 mg/kg/dag, ungefär 0,3 gånger den humana exponeringen av AUC vid rekommenderad dos) observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Vinsyra
Laktos
Hypromellos
Krospovidon
Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal kiseldioxid, vattenfri
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172 - 100 mg hård kapsel)
Para-orange (E110 - 200 mg hård kapsel)

Tryckfärg

Shellack
Propylenglykol
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Rozlytrek 100 mg hårda kapslar

HDPE-burkar innehållande 30 hårda kapslar med barnskyddande säkerhetsförsegling och silikagel som torkmedel integrerat i locket.

Rozlytrek 200 mg hårda kapslar

HDPE-burkar innehållande 90 hårda kapslar med barnskyddande säkerhetsförsegling och silikagel som torkmedel integrerat i locket.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 31 juli 2020
Datum för den senaste förnyelsen: 30 maj 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärd:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter godkännandet för försäljning (PAES): För att ytterligare karakterisera effekten av entrectinib hos patienter med CNS-sjukdom vid behandlingsstart, ska innehavaren av godkännandet för försäljning vidta och lämna in resultaten från en randomiserad kontrollerad studie jämfört med krizotinib hos tidigare obehandlade patienter med <i>ROS1</i> NSCLC. Det primära effektmåttet ska vara PFS i subgruppen av patienter med CNS-metastaser vid behandlingsstart. Den kliniska studierapporten ska lämnas in senast:	31 december 2027

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14.7 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att ytterligare bekräfta den histologiberoende effekten av entrectinib hos vuxna och pediatrika patienter, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en poolad analys av ett ökat urval av <i>NTRK</i> -fusionspositiva patienter från de pågående studierna STARTRK-2, STARTRK-NG och ytterligare kliniska prövningar enligt ett överenskommet protokoll. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in resultaten av en interim säkerhets- och effektivitetsanalys av de <i>NTRK</i> -effektutvärderbara vuxna och pediatrika patienterna inklusive ungdomar som är tillgängliga enligt integrerad statistisk analysplan.	31 mars 2027
För att ytterligare undersöka påverkan av närvaron/frånvaron av annan molekyllär förändring på effekten av entrectinib ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten från tumör genomisk profilering från plasma och/eller vävnad när möjligt vid behandlingsstart och progression tillsammans med kliniska utfall associerat per tumörhistologi för patienterna från den uppdaterade poolade analysen.	31 mars 2027

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rozlytrek 100 mg hårda kapslar
entrectinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 100 mg entrectinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

30 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1460/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rozlytrek 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN

ETIKETT TILL BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rozlytrek 100 mg hårda kapslar
entrectinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 100 mg entrectinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

30 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Barille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rozlytrek 200 mg hårda kapslar
entrectinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 200 mg entrectinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och azofärgämnet para-orange (E 110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

90 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1460/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rozlytrek 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN

ETIKETT TILL BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rozlytrek 200 mg hårda kapslar
entrectinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 200 mg entrectinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och azofärgämnet para-orange (E 110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

90 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Barille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Rozlytrek 100 mg hårda kapslar

Rozlytrek 200 mg hårda kapslar

entrectinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rozlytrek är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rozlytrek
3. Hur du tar Rozlytrek
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rozlytrek ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rozlytrek är och vad det används för

Vad är Rozlytrek

Rozlytrek är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen entrectinib.

Vad Rozlytrek används för

Rozlytrek används för att behandla antingen:

- vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer (cancer) i olika delar av kroppen som orsakas av en förändring i den så kallade neurotrofisk tyrosinreceptorkinas (NTRK)-genen, eller
- vuxna med en typ av lungcancer som kallas "icke-småcellig lungcancer" (NSCLC) som orsakats av en förändring i den så kallade *ROS1*-genen.

NTRK-genfusionspositiv cancertumör

Används när:

- ett test har visat att dina cancerceller har en förändring i generna som kallas "NTRK" och har spridit sig inom det drabbade organet eller till andra organ i din kropp eller om kirurgi för att ta bort cancer troligen skulle leda till svåra komplikationer (se "Hur Rozlytrek fungerar" nedan) och
- du inte har fått behandling med läkemedel som kallas NTRK-hämmare
- andra behandlingar inte har fungerat eller inte är lämpliga för dig.

ROS1-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Används om din lungcancer:

- är ”ROS1-positiv” – det innebär att dina cancerceller har en förändring i en gen som kallas ”ROS1” (se ”Hur Rozlytrek fungerar” nedan),
- är framskriden – till exempel har spridit sig till andra delar av din kropp (metastaserat) och
- du inte har fått behandling med läkemedel som kallas ROS1-hämmare.

Hur Rozlytrek fungerar

Rozlytrek fungerar genom att blockera effekten av de onormala enzymer som uppstår på grund av en förändring i *NTRK*- eller *ROS1*-generna som bildar dem. De felaktiga enzymerna stimulerar cancercellerna att växa.

Rozlytrek kan bromsa eller stoppa tillväxten av cancer. Det kan också hjälpa till att krympa din cancer.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rozlytrek

Ta inte Rozlytrek

- om du är allergisk mot entrectinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du är osäker, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Rozlytrek.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Rozlytrek om:

- du nyligen har upplevt minnesförlust, förvirring, hallucinationer eller förändringar i ditt mentala tillstånd
- du tidigare har haft benfrakturer eller tillstånd som kan öka risken för att du bryter benen, kallas för ”osteoporos” eller ”osteopeni”
- du tar läkemedel som sänker urinsyranivåerna i ditt blod
- du har hjärtsvikt (ditt hjärta kan inte pumpa tillräckligt med blod för att ge syre till kroppen) – tecken kan inkludera hosta, andfåddhet och svullnad av ben och armar
- du har eller har haft hjärtsjukdomar eller problem med störningar i hjärtats retledningssystem som kallas ”förlängt QTc-intervall” – detta ses på ett ”elektrokardiogram” (EKG), eller låga nivåer av elektrolyter (kalium, magnesium, kalcium eller fosfor) i ditt blod
- du har ett ärftligt tillstånd som kallas ”galaktosintolerans”, ”total laktasbrist” eller ”glukos-galaktosmalabsorption”.

Andra läkemedel och Rozlytrek

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta beror på att Rozlytrek kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Rozlytrek fungerar.

Tala särskilt om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- läkemedel mot svampinfektioner (antimykotika) - såsom ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- läkemedel som används för att behandla AIDS/hiv-infektion – såsom ritonavir eller sakvinavir
- ett växtbaserat läkemedel mot lätt nedstämdhet – Johannesört
- läkemedel som används för att stoppa kramper och epileptiska anfall (läkemedel mot epilepsi) – såsom fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital
- läkemedel mot tuberkulos – såsom rifampicin, rifabutin

- läkemedel som används för att behandla cancer (solida tumörer) och cancer i blodet – topotekan, lapatinib mitoxantron, apalutamid, metotrexat
- ett läkemedel mot inflammation i lederna eller autoimmuna ledsjukdomar (reumatoid artrit) - metotrexat
- ett läkemedel mot migränhuvudvärk - ergotamin
- ett läkemedel för att lindra svår smärta - fentanyl
- ett läkemedel mot psykisk sjukdom (psykos) eller ofrivilliga rörelser och ljud, även kallat Tourettes syndrom - pimozid
- ett läkemedel mot oregelbunden hjärtrytm - kinidin
- läkemedel för att förhindra bildning av blodproppar – warfarin, dabigatran etexilat
- läkemedel mot sura uppstötningar (halsbränna) – cisaprid, omeprazol
- läkemedel som sänker kolesterol i blodet – atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin
- läkemedel som hämmar ditt immunförsvar eller förhindrar kroppen från att avstöta ett transplanterat organ – sirolimus, takrolimus, ciklosporin
- läkemedel mot depression – paroxetin, fluvoxamin
- läkemedel för att minska blodsockernivåerna – repaglinid, tolbutamid
- läkemedel mot högt blodtryck – bosentan, felodipin, nifedipin, verapamil.

Om något av ovanstående gäller för dig (eller om du är osäker) tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Rozlytrek.

Rozlytrek med mat och dryck

Drick inte grapefruktjuice och ät inte grapefrukt eller pomerans under tiden du behandlas med Rozlytrek. Det kan öka mängden av läkemedlet i ditt blod till en skadlig nivå.

Graviditet, amning och fertilitet

Kvinnor och preventivmedel

Du ska inte bli gravid medan du tar detta läkemedel eftersom det kan skada barnet. Om du kan bli gravid, måste du använda ett mycket effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 5 veckor efter avslutad behandling.

Det är inte känt om Rozlytrek kan minska effekten av preventivmedel (p-piller eller hormonella preventivmedelsimplantat). Du ska använda ett annat säkert preventivmedel mot graviditet såsom en barriärmetod (t.ex. kondom) så att du inte blir gravid under tiden du tar Rozlytrek och under 5 veckor efter att du avslutat behandlingen.

Tala med din läkare om rätt preventivmedel för dig och din partner.

Män och preventivmedel

Din kvinnliga partner får inte bli gravid medan du tar detta läkemedel eftersom det kan skada barnet. Om din kvinnliga partner kan bli gravid, måste du använda ett mycket effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 3 månader efter avslutad behandling. Tala med din läkare om rätt preventivmedel för dig och din partner.

Graviditet

- Ta inte Rozlytrek om du är gravid. Detta beror på att det kan skada ditt barn.
- Om du blir gravid när du tar detta läkemedel eller under 5 veckor efter att du tagit din sista dos, tala med din läkare omedelbart.

Amning

Amma inte medan du tar detta läkemedel. Detta beror på att det inte är känt om Rozlytrek kan passera över i bröstmjölken och därför kan skada ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Rozlytrek kan påverka din förmåga att köra ett fordon och använda maskiner. Rozlytrek kan göra att du:

- får dimsyn
- känner dig yr
- svimmar (medvetlöshet)
- känner dig trött
- får förändringar av ditt mentala tillstånd, känner dig förvirrad eller ser saker som inte är där (hallucinationer).

Om detta händer ska du inte köra något fordon, cykla eller använda tunga maskiner förrän symtomen försvunnit. Tala med din läkare eller apotekspersonal om huruvida du kan köra eller använda maskiner.

Rozlytrek innehåller:

- **laktos** (en typ av socker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.
- **para-orange (E110) endast i 200 mg hårda kapslar**. Detta är ett färgämne som kan ge allergiska reaktioner.

3. Hur du tar Rozlytrek

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Vuxna

- Den rekommenderade dosen är 3 kapslar med 200 mg en gång dagligen (total mängd 600 mg).
- Om du inte mår bra kan din läkare ibland sänka dosen, avbryta behandlingen en kort tid eller avsluta behandlingen helt och hållet.

Barn

- Rozlytrek kan användas av barn från 12 års ålder och äldre.
- Din läkare kommer att räkna ut rätt dos som ska användas – det beror på barnets längd och vikt.

Hur du tar

Ta Rozlytrek med eller utan föda. Svälj varje kapsel hel. Kapslarna får inte öppnas eller lösas upp eftersom innehållet i kapseln har en mycket bitter smak.

Om du kräks efter att ha tagit Rozlytrek

Om du kräks direkt efter att ha tagit en dos med Rozlytrek, ta ytterligare en dos.

Om du har tagit för stor mängd av Rozlytrek

Om du tar mer Rozlytrek än vad du borde, tala med en läkare eller uppsök genast sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel.

Om du har glömt att ta Rozlytrek

- Om din nästa dos ska tas om mer än 12 timmar, ta den missade dosen så snart du kommer ihåg.
- Om det är mindre än 12 timmar till din nästa dos, hoppa över den missade dosen. Ta sedan din nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Om du slutar att ta Rozlytrek

Sluta inte ta detta läkemedel utan att först prata med din läkare. Det är viktigt att ta Rozlytrek varje dag så länge som din läkare ordinerat det för dig.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel.

Allvarliga biverkningar

Tala genast om för din läkare om du märker något av följande efter att ha tagit Rozlytrek. Din läkare kan sänka din dos, avbryta behandlingen under en kort tid eller avsluta behandlingen helt och hållet:

- du har hosta, andfåddhet och svullnad i ben eller armar (vätskeansamling). Detta kan vara tecken på hjärtproblem
- du känner dig förvirrad, har förändrat humör, minnesproblem eller hallucinationer (ser saker som inte finns där)
- du känner dig yr eller vimmelkantig eller känner att dina hjärtslag är oregelbundna eller snabba eftersom detta kan vara ett tecken på onormal hjärtrytm
- du får ledsmärta, smärta i skelettet, missbildningar eller förändringar i hur du rör dig eftersom det kan vara ett tecken på frakturer
- du får njurproblem eller ledinflammation (artrit), eftersom det kan bero på förhöjda nivåer av urinsyra i ditt blod

Andra biverkningar

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer:

- känna sig trött
- förstoppning
- förändrad smak
- känna sig ostadig eller yr
- svullnad
- diarré
- illamående
- onormal känsla vid beröring som känns som en kliande, stickande eller brännande känsla
- brist på röda blodkroppar (anemi)
- andfåddhet

- viktuppgång
- förhöjda kreatininnivåer i blodet (en substans som normalt utsöndras via njurarna till urinen)
- kräkning
- hosta
- feber
- muskelvärk
- smärta inklusive ryggsmärta, smärta i nacke, smärta i muskler och skelett, smärta i armar och ben
- värk i mage eller leder
- smärta i skelettet, missbildningar eller förändringar i hur du rör dig (skelettfrakturer)
- huvudvärk
- lågt blodtryck
- förhöjda nivåer av vissa leverenzymmer (ASAT/ALAT)
- onormal obehaglig känsla i dina armar eller ben
- förlust av muskelkoordination, vara ostadig vid gång
- förändring av ditt normala sömnmönster
- infektion i lungorna
- urinvägsinfektion
- muskelsvaghet
- minskad aptit
- dimsyn
- hudutslag
- minskat antal av en typ av vita blodkroppar som kallas neutrofiler
- oförmåga att fullständigt tömma urinblåsan
- svårigheter att svälja

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer:

- förändrat stämningsläge
- uttorkning
- vätska i lungorna
- svimning
- ökad känslighet i huden mot solljus

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer:

- förändringar av vissa kemiska ämnen i ditt blod som orsakas av snabb nedbrytning av tumörceller, vilka kan orsaka skada på organ, inklusive njurarna, hjärtat och levern.

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av biverkningarna ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).* Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rozlytrek ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är entrectinib.

Rozlytrek 100 mg: varje kapsel innehåller 100 mg entrectinib.

Rozlytrek 200 mg: varje kapsel innehåller 200 mg entrectinib.

Övriga innehållsämnen är:

- *Kapselinnehåll*: vinsyra, laktos (se avsnitt 2 ”Rozlytrek innehåller laktos”), hypromellos, krospovidon, mikrokristallin cellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.
- *Kapselhöljde*: hypromellos, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172; för Rozlytrek 100 mg kapsel), para-orange (E110; för Rozlytrek 200 mg kapsel). (Se avsnitt 2 ”Rozlytrek innehåller para-orange (E110)”).
- *Tryckfärg*: shellack, propylenglykol, indigokarmin aluminiumlack (E 132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rozlytrek 100 mg hårda kapslar är ogenomskinliga, gula med ENT 100 tryckt i blått på underdelen.

Rozlytrek 200 mg hårda kapslar är ogenomskinliga, orange med ENT 200 tryckt i blått på underdelen.

Kapslarna tillhandahålls i burkar som innehåller antingen:

- 30 hårda kapslar med Rozlytrek 100 mg eller
- 90 hårda kapslar med Rozlytrek 200 mg.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

Frankrike

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Irland

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>