

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 100 mg hårde kapsler.  
Rozlytrek 200 mg hårde kapsler.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Rozlytrek 100 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 100 mg entrectinib.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*  
Hver hård kapsel indeholder 65 mg lactose.

### Rozlytrek 200 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 200 mg entrectinib.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

### Rozlytrek 100 mg hårde kapsler

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

### Rozlytrek 200 mg hårde kapsler

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Rozlytrek er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne og børn (12 år og ældre) med solide tumorer, der udtrykker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinase (NTRK) genfusion,

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

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

## 4.2 Dosering og administration

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

### Patientudvælgelse

#### *NTRK-genfusionspositive solide tumorer*

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

#### *ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft*

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

### Dosering

#### *Voksne*

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

#### *Pædiatrisk population*

Den anbefalede dosis til børn (12 år og ældre) er 300 mg/m<sup>2</sup> kropsoverflade entrectinib én gang dagligt (se tabel 1).

**Tabel 1: Anbefalet dosering til pædiatriske patienter**

| Kropsoverfladeareal                      | Dosis én gang dagligt |
|--|-----------------------|
| 1,11 m <sup>2</sup> -1,50 m <sup>2</sup> | 400 mg                |
| ≥1,51 m <sup>2</sup>                     | 600 mg                |

#### *Varighed af behandling*

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

#### *Forsinkede eller manglende doser*

Hvis patienten springer en planlagt dosis af Rozlytrek over, kan den manglende dosis tages, hvis der er mere end 12 timer til næste dosis skal være taget. I tilfælde af opkastning umiddelbart efter en dosis af Rozlytrek er indtaget, kan patienten gentage dosering.

#### Ændringer i dosis

Nogle bivirkninger (se tabel 4) kan nødvendiggøre midlertidig afbrydelse af behandlingen, reduktion af dosis eller seponering af behandling med Rozlytrek, afhængigt af lægens vurdering af patientens sikkerhed og hvor godt lægemidlet tåles.

## Voksne

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

**Tabel 2: Skema for dosisreduktion hos voksne patienter**

| Skema for dosisreduktion | Dosis                  |
|--------------------------|------------------------|
| Anbefalet dosis          | 600 mg én gang dagligt |
| Første dosisreduktion    | 400 mg én gang dagligt |
| Anden dosisreduktion     | 200 mg én gang dagligt |

## Pædiatrisk population

Hos pædiatriske patienter (12 år og ældre) kan dosis af Rozlytrek reduceres op til 2 gange, afhængigt af tolerabilitet (se tabel 3).

Hos nogle patienter er det nødvendigt at indføre et intermitterende doseringsskema for at opnå den anbefalede, reducerede ugentlige pædiatriske totaldosis. Behandling med Rozlytrek bør seponeres permanent, hvis patienten ikke tåler den laveste, reducerede dosis.

**Tabel 3: Skema for dosisreduktion hos pædiatriske patienter**

| Aktion                | Kropsoverfladeareal mellem 1,11 m <sup>2</sup> og 1,50 m <sup>2</sup> (én gang/dag) | Kropsoverfladeareal ≥ 1,51 m <sup>2</sup> (én gang/dag) |
|-----------------------|---|---|
| Anbefalet dosis       | 400 mg  | 600 mg  |
| Første dosisreduktion | 300 mg  | 400 mg  |
| Anden dosisreduktion  | 200 mg i 5 dage hver uge*   | 200 mg  |

\*5 dage ugentligt: Mandag, onsdag, fredag, lørdag og søndag

Anbefalinger for dosisændringer hos voksne og børn i tilfælde af specifikke bivirkninger er angivet i tabel 4 (se pkt. 4.4 og 4.8).

**Tabel 4: Anbefalet Rozlytrek dosisændringer ved bivirkninger hos voksne og børn**

| <b>Bivirkning</b>              | <b>Sværhedsgrad*</b>   | <b>Dosisændring</b>  |
|--------------------------------|--|--|
| <b>Hjerteinsufficiens</b>      | Symptomatisk ved mild til moderat aktivitet eller fysisk anstrengelse, inklusive hvor intervention er indiceret (grad 2 eller 3) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til <math>\leq</math>grad 1</li> <li>• Genoptag behandling i reduceret dosis</li> </ul>  |
|                                | Svær med symptomer under hvile, minimal aktivitet, fysisk anstrengelse eller hvor intervention er indiceret (grad 4)             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til <math>\leq</math>grad 1</li> <li>• Genoptag behandling i reduceret dosis eller seponér, hvis det er klinisk relevant</li> </ul>  |
| <b>Kognitive forstyrrelser</b> | Intolerable, men moderate ændringer, som interfererer med daglige aktiviteter (intolerabel grad 2)                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til <math>\leq</math>grad 1 eller <i>baseline</i></li> <li>• Genoptag behandling i samme eller reduceret dosis, hvis det er klinisk relevant</li> </ul>  |
|                                | Svære ændringer, som begrænser daglige aktiviteter (grad 3)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til <math>\leq</math>grad 1 eller <i>baseline</i></li> <li>• Genoptag behandling i reduceret dosis</li> </ul>  |
|                                | Akut bivirknings-intervention indiceret (grad 4)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• I forlængede, svære eller utålelige tilfælde, seponér Rozlytrek, hvis det er klinisk relevant</li> </ul>  |
| <b>Hyperurikæmi</b>            | Symptomatisk eller grad 4  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Påbegynd uratsænkende behandling</li> <li>• Afbryd behandlingen af Rozlytrek indtil bedring af symptomerne</li> <li>• Genoptag behandlingen af Rozlytrek i samme eller reduceret dosis</li> </ul>   |
| <b>Forlænget QT-interval</b>   | QTc mellem 481 og 500 ms   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau</li> <li>• Genoptag behandlingen af Rozlytrek i samme dosis</li> </ul>  |
|                                | QTc større end 500 ms  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandling med Rozlytrek indtil QTc-interval er bedret til <i>baseline</i>-niveau</li> <li>• Genoptag behandling i samme dosis, hvis faktorerne, som forårsagede forlænget QT-interval, er identificerede og korrigerede</li> <li>• Genoptag behandling i reduceret dosis, hvis andre faktorer, som forårsagede forlænget QT-interval, ikke er identificerede</li> </ul> |
|                                | Torsade de pointes; polymorf ventrikulær takykardi; tegn/symptomer på alvorlig arytmi  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seponér behandling med Rozlytrek</li> </ul>   |

| Bivirkning   | Sværhedsgrad*   | Dosisændring   |
|--|---|--|
| <b>Forhøjede aminotransferase</b>  | Grad 3  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Afbryd behandlingen af Rozlytrek indtil bedring til <math>\leq</math> grad 1 eller baseline</li> <li>Genoptag behandling i samme dosis, hvis normalisering indtræder indenfor 4 uger</li> <li>Seponér behandlingen hvis bivirkningerne ikke forsvinder indenfor 4 uger</li> <li>Genoptag behandlingen i reduceret dosis ved gentagne grad 3 tilfælde, der normaliseres indenfor 4 uger</li> </ul> |
|  | Grad 4  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Afbryd behandlingen ad Rozlytrek indtil bedring til <math>\leq</math> grad 1 eller baseline</li> <li>Genoptag behandling i reduceret dosis hvis normalisering indtræder indenfor 4 uger</li> <li>Seponér behandling hvis bivirkningerne ikke forsvinder indenfor 4 uger</li> <li>Seponér behandlingen for tilbagevendende grad 4-hændelser</li> </ul>   |
|  | ALAT eller ASAT > 3 gange øvre normalgrænse med samtidig total bilirubin > 2 gange øvre normalgrænse (i fravær af kolestase eller hæmolyse) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Seponér behandlingen med Rozlytrek</li> </ul>   |
| <b>Anæmi eller neutropeni</b>  | Grad 3 eller 4  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bedring til <math>\leq</math> grad 2 eller til baseline</li> <li>Genoptag behandling i samme dosis eller i reduceret dosis, afhængigt af hvad der er klinisk hensigtsmæssigt</li> </ul>  |
| <b>Andre klinisk relevante bivirkninger</b>  | Grad 3 eller 4  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Afbryd behandling med Rozlytrek indtil bivirkningerne ophører eller bedres til grad 1 eller baseline</li> <li>Genoptag behandling i samme eller reduceret dosis, hvis normalisering indtræder indenfor 4 uger</li> <li>Overvej at seponére behandlingen hvis bivirkningerne ikke forsvinder indenfor 4 uger</li> <li>Seponér behandling for tilbagevendende grad 4-hændelser</li> </ul>           |
| *Sværhedsgrad defineret ved NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 |   |  |

#### Stærke eller moderate CYP3A-hæmmere

Samtidig brug af stærke eller moderate CYP3A-hæmmere hos voksne og pædiatriske patienter (12 år og ældre) bør undgås (se pkt. 4.4).

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

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

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

### Særlige populationer

#### *Ældre patienter*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2).

#### *Leverinsufficiens*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) leverinsufficiens (se pkt. 5.2). Patienter med alvorlig leverinsufficiens bør monitoreres for leverfunktion og bivirkninger (se tabel 4).

#### *Nyreinsufficiens*

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

#### *Pædiatrisk population*

Rozlytreks sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Administration

Rozlytrek er til oral administration. De hårde kapsler skal synkes hele og må ikke åbnes eller opløses, da indholdet af kapslen er meget bittert. Rozlytrek kan indtages med eller uden mad (se pkt. 5.2), men må ikke tages med grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Effekt på tværs af tumortyper

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

### Kognitive forstyrrelser

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

Afhængigt af sværhedsgraden af kognitive forstyrrelser bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i tabel 4 i pkt. 4.2.

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

### Frakturer

Frakturer er blevet rapporteret i 25,0 % (19/76) pædiatriske patienter behandlet med Rozlytrek i kliniske forsøg (se pkt. 4.8). Knoglefrakturer forekom oftest hos pædiatriske patienter, under 12 år, og var lokaliseret i underekstremiteterne (med en prædilektion for lårben, skinneben, fod og lægben). Hos både voksne og pædiatriske patienter forekom nogle frakturer i forbindelse med et fald eller anden trauma i det berørte område. Tretten pædiatriske patienter havde mere end én forekomst af fraktur og tre pædiatriske patienters behandling med Rozlytrek blev afbrudt grundet frakturer. Størstedelen af fraktur hændelser som de pædiatriske patienter oplevede forsvandt. Fem pædiatriske patienter fik seponeret behandlingen grundet frakturer.

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

### Hyperurikæmi

Hyperurikæmi er blevet observeret i patienter behandlet med entrectinib. Niveaue for serum urinsyre bør vurderes før behandlingsstart og periodisk under behandlingen med Rozlytrek. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på hyperurikæmi. Behandling med uratsænkende lægemidler skal påbegyndes som klinisk indikeret, og Rozlytrek afbrydes efter tegn og symptomer på hyperurikæmi. Rozlytrek-dosis skal modificeres baseret på sværhedsgraden som beskrevet i tabel 4 i pkt. 4.2.

### Hjerteinsufficiens

Der er indberettet tilfælde af hjerteinsufficiens i mindre end 5 % af patienterne på tværs af de kliniske forsøg med Rozlytrek (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger blev observeret hos patienter med eller uden hjertesygdom i anamnesen og forsvandt i 70 % af disse patienter efter påbegyndelse af passende klinisk behandling og/eller dosisreduktion/afbrydelse af Rozlytrek.

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

Afhængigt af sværhedsgraden af hjerteinsufficiens, bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i tabel 4 i pkt. 4.2.

### Forlænget QTc-interval

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



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

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

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

Afhængigt af sværhedsgraden af QTc-forlængelsen, bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i tabel 4 i pkt. 4.2.

#### Kvinder i den fødedygtige alder

Rozlytrek kan forårsage fosterskader, hvis det administreres til en gravid kvinde. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i op til 5 uger efter sidste dosis Rozlytrek. Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under behandling med Rozlytrek og i op til 3 måneder efter sidste dosis (se pkt. 4.6 og 5.3).

#### Lægemedelinteraktioner

Samtidig brug af Rozlytrek og stærke eller moderate CYP3A-hæmmere øger entrectinibs plasmakoncentration (se pkt. 4.5), hvilket kan øge frekvensen eller sværhedsgraden af bivirkninger. Hos voksne og pædiatriske patienter (12 år og ældre) bør samtidig brug af Rozlytrek og stærke eller moderate CYP3A-hæmmere undgås. Hvis samtidig brug ikke kan undgås hos voksne, skal Rozlytrek-dosis reduceres (se pkt. 4.2).

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

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

#### Lactoseintolerans

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

#### Sunset yellow FCF (E110)

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

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Entrectinibs virkning på andre lægemidler

#### *Entrectinibs effekt på CYP-substrater*

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

#### *Entrectinibs effekt på P-gp-substrater*

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

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

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

#### *Entrectinibs effekt på BCRP-substrater*

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

#### *Entrectinibs effekt på andre transporter-substrater*

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

#### *Entrectinibs effekt på substrater for PXR reguleret enzymer*

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

#### *Oral prævention*

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

## Andre lægemidlers virkning på entrectinib

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

### *CYP3A- eller P-gp induktors effekt på entrectinib*

Samtidig administration af gentagne, orale doser rifampicin, en kraftig CYP3A-induktor, og en oral enkeltdosis entrectinib reducerede entrectinibs AUC<sub>inf</sub> med 77% og C<sub>max</sub> med 56%.

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

### *CYP3A- eller P-gp hæmmers effekt på entrectinib*

Samtidig administration af itraconazol, en kraftig CYP3A4-hæmmer, og en enkeltdosis entrectinib øgede AUC<sub>inf</sub> med 600% og C<sub>max</sub> med 173%.

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

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

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

Samtidig administration af en protonpumpehæmmer (PPI), lansoprazol, og en enkeltdosis entrectinib på 600 mg reducerede entrectinibs AUC med 25% og C<sub>max</sub> med 23%.

Dosisjustering er ikke nødvendig, når entrectinib administreres samtidigt med en PPI eller andre lægemidler, der øger den gastriske pH-værdi (fx H<sub>2</sub>-receptorantagonister eller antacida).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fødedygtige alder/prævention for mænd og kvinder

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

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

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

### Graviditet

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

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

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

#### Amning

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

Amning bør ophøre under behandling med Rozlytrek.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger ( $\geq 20\%$ ) var træthed, obstipation, dysgeusia, ødem, svimmelhed, diarré, kvalme, dysæstesi, dyspnø, anæmi, øget vægt, forhøjet blod-kreatinin, smerter, kognitive forstyrrelser, opkastning, hoste og pyreksi. De mest almindelige alvorlige bivirkninger ( $\geq 2\%$ ) var lungeinfektion (5,2%), dyspnø (4,6%), nedsat kognitiv funktion (3,8%), pleuraeffusion (3,0%) og frakturer (3,8%).

Permanent seponering af behandling, på grund af bivirkninger, skete hos 4,6% af patienterne.

#### Opsummerende skema over bivirkninger

I tabel 5 og 6 opsummeres de bivirkninger, der er set hos voksne og pædiatriske patienter behandlet med Rozlytrek i tre kliniske studier hos voksne (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) og et klinisk studie hos pædiatriske patienter (STARTRK-NG). Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed var 5,5 måneder.

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

**Tabel 5 Bivirkninger set hos voksne og pædiatriske patienter behandlet med Rozlytrek i kliniske forsøg (N=504)**

| Systemorganklasse                  | Bivirkning                  | Alle grader (%) | Hyppigheds-kategori (alle grader) | Grad $\geq 3$ (%) |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------|
| Infektioner og parasitære sygdomme | Lungeinfektion <sup>1</sup> | 13,1            | Meget almindelig                  | 6,0*              |
|                                    | Urinvejsinfektion           | 12,7            | Meget almindelig                  | 2,6               |

| Systemorganklasse                      | Bivirkning                               | Alle grader (%) | Hyppigheds-kategori (alle grader) | Grad $\geq 3$ (%) |
|--|--|-----------------|-----------------------------------|-------------------|
| <b>Blod og lymfesystem</b>             | Anæmi                                    | 28,2            | Meget almindelig                  | 9,7               |
|  | Neutropeni <sup>2</sup>                  | 11,3            | Meget almindelig                  | 4,4               |
| <b>Metabolisme og ernæring</b>         | Øget vægt                                | 26,4            | Meget almindelig                  | 7,3               |
|  | Nedsat appetit                           | 11,9            | Meget almindelig                  | 0,2               |
|  | Hyperurikæmi                             | 9,1             | Almindelig                        | 1,8               |
|  | Dehydrering                              | 7,9             | Almindelig                        | 1,0               |
|  | Tumorlysesyndrom                         | 0,2             | Ikke almindelig                   | 0,2*              |
| <b>Nervesystemet</b>                   | Dysgeusia                                | 42,3            | Meget almindelig                  | 0,4               |
|  | Svimmelhed <sup>3</sup>                  | 39,7            | Meget almindelig                  | 1,2               |
|  | Dysæstesi <sup>4</sup>                   | 29,0            | Meget almindelig                  | 0,2               |
|  | Kognitive forstyrrelser <sup>5</sup>     | 24,2            | Meget almindelig                  | 4,4               |
|  | Hovedpine                                | 17,5            | Meget almindelig                  | 1,0               |
|  | Perifer sensorisk neuropati <sup>6</sup> | 15,7            | Meget almindelig                  | 1,0               |
|  | Ataksi <sup>7</sup>                      | 15,7            | Meget almindelig                  | 0,8               |
|  | Søvnforstyrrelser <sup>8</sup>           | 13,5            | Meget almindelig                  | 0,4               |
|  | Humørsvingninger <sup>9</sup>            | 9,1             | Almindelig                        | 0,6               |
|  | Synkope                                  | 4,6             | Almindelig                        | 3,0               |
| <b>Øjne</b>                            | Sløret syn <sup>10</sup>                 | 11,9            | Meget almindelig                  | 0,4               |
| <b>Hjertesygdomme</b>                  | Hjerteinsufficiens <sup>11</sup>         | 3,0             | Almindelig                        | 2,2               |
|  | Forlænget QTc ved EKG                    | 2,0             | Almindelig                        | 0,6               |
| <b>Vaskulære sygdomme</b>              | Hypotension <sup>12</sup>                | 16,5            | Meget almindelig                  | 2,4               |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> | Dyspnø                                   | 27,0            | Meget almindelig                  | 5,8*              |
|  | Hoste                                    | 21,4            | Meget almindelig                  | 0,6               |
|  | Pleuraeffusion                           | 6,9             | Almindelig                        | 2,8               |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>               | Obstipation                              | 42,9            | Meget almindelig                  | 0,4               |
|  | Diarré                                   | 33,5            | Meget almindelig                  | 2,6               |
|  | Kvalme                                   | 32,1            | Meget almindelig                  | 0,8               |
|  | Opkastning                               | 23,2            | Meget almindelig                  | 1,2               |
|  | Abdominalsmerter                         | 11,1            | Meget almindelig                  | 0,6               |
|  | Dysfagi                                  | 10,1            | Meget almindelig                  | 0,4               |

| Systemorganklasse                                       | Bivirkning                  | Alle grader (%) | Hyppigheds-kategori (alle grader) | Grad $\geq 3$ (%) |
|---|-----------------------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------|
| Lever og galdeveje                                      | Forhøjet ASAT               | 17,5            | Meget almindelig                  | 3,6               |
|   | Forhøjet ALAT               | 16,1            | Meget almindelig                  | 3,4               |
| Hud og subkutane væv                                    | Udslæt <sup>13</sup>        | 11,5            | Meget almindelig                  | 1,4               |
|   | Lysfølsomhedsreaktion       | 2,8             | Almindelig                        | 0                 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv                       | Myalgi                      | 19,6            | Meget almindelig                  | 0,6               |
|   | Arthralgi                   | 19,0            | Meget almindelig                  | 0,6               |
|   | Muskelsvaghed               | 12,3            | Meget almindelig                  | 1,2               |
|   | Frakturer <sup>14, 15</sup> | 10,5            | Meget almindelig                  | 3,3               |
| Nyrer og urinveje                                       | Forhøjet blodkreatinin      | 25,4            | Meget almindelig                  | 0,6               |
|   | Urinretention <sup>16</sup> | 10,9            | Meget almindelig                  | 0,6               |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed <sup>17</sup>       | 45,0            | Meget almindelig                  | 5,0               |
|   | Ødem <sup>18</sup>          | 37,3            | Meget almindelig                  | 1,4               |
|   | Smerter <sup>19</sup>       | 24,4            | Meget almindelig                  | 1,6               |
|   | Pyreksi                     | 20,0            | Meget almindelig                  | 0,8               |

\*Grad 3 til 5, inklusive dødelige bivirkninger (herunder 2 reaktioner af pneumoni, 2 reaktioner af dyspnø, og 1 reaktion af tumorlysesyndrom).

<sup>1</sup> Lungeinfektion (bronkitis, infektion i nedre luftveje, lungeinfektion, pneumoni, luftvejsinfektion, infektion i øvre luftveje)

<sup>2</sup> Neutropeni (neutropeni, fald i neutrofilocyter)

<sup>3</sup> Svimmelhed (svimmelhed, vertigo, postural svimmelhed)

<sup>4</sup> Dysæstesi (paræstesi, hyperæstesi, hypoæstesi, dysæstesi)

<sup>5</sup> Kognitive forstyrrelser (kognitive forstyrrelser, konfusion, opmærksomhedsforstyrrelse, nedsat hukommelse, amnesi, ændret mentalstatus, hallucinationer, delirium, visuelle hallucinationer og mental forstyrrelse)

<sup>6</sup> Perifer sensorisk neuropati (neuralgi, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati)

<sup>7</sup> Ataksi (ataksi, balanceforstyrrelser, gangforstyrrelser)

<sup>8</sup> Søvnforstyrrelser (hypersomni, søvnløshed, søvnforstyrrelser, somnolens)

<sup>9</sup> Humørsvingninger (angst, affektabilitet, affektiv ledelse, uro, forsænket stemningsleje, euforisk stemning, humørændringer, humørsvingninger, irritabilitet, depression, dysthymi, psykomotorisk retardering)

<sup>10</sup> Sløret syn (dobbeltsyn, sløret syn, nedsat syn)

<sup>11</sup> Hjertesvigt (akut højreventrikulært svigt, hjertesvigt, kongestivt hjertesvigt, kronisk højreventrikulært svigt, nedsat uddrivningsfraktion, lungeødem)

<sup>12</sup> Hypotension (hypotension, ortostatisk hypotension)

<sup>13</sup> Udslæt (udslæt, makulopapuløst udslæt, pruritisk udslæt, erytematøst udslæt, papuløst udslæt)

<sup>14</sup> Frakturer (ankelfraktur, lårbenshalsfraktur, lårbensfraktur, fibulafaktur, fodfraktur, frakturer, humerusfraktur, kæbefraktur, underekstremitetsfraktur, patologiske fraktur, ribbensfraktur, spinalkompressionfraktur, spinalfraktur, tibiafraktur, håndledsfraktur)

<sup>15</sup> Data er baseret på 798 sikkerhedsevaluerbare patienter fra 02 Aug 2022 data *cut off*

<sup>16</sup> Urinretention (urinretention, urinkontinens, tøven ved uriner, vandladningsproblemer, vandladningstrang)

<sup>17</sup> Træthed (træthed, asteni)

<sup>18</sup> Ødem (ansigtsødem, væskeretention, generaliseret ødem, lokaliseret ødem, ødem, perifert ødem, perifer hævelse)

<sup>19</sup> Smerter (rygsmerter, nakkesmerter, muskelskeletale brystmerter, smerter i bevægeapparatet, ekstremitetssmerter)

**Tabel 6 Bivirkninger set hos pædiatriske patienter behandlet med Rozlytrek i kliniske forsøg**

| Systemorganklasse  | Hyppeghed        | Unge <sup>1</sup><br>(N=7)   | Alle pædiatriske patienter (N=32)  |
|--|------------------|--|--|
| <b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>                      | Meget almindelig |  | Urinsvejsinfektion (18,8%),<br>Lungeinfektion (12,5%)  |
| <b>Blod og lymfesystem</b>                                     | Meget almindelig | Anæmi (57,1%),<br>Neutropeni (42,9%)   | Anæmi (59,4%),<br>Neutropeni (43,8%)   |
| <b>Metabolisme og ernæring</b>                                 | Meget almindelig | Øget vægt (57,1%),<br>Nedsat appetit (14,3%)   | Øget vægt (50%),<br>Nedsat appetit (31,3%),<br>Dehydrering (25%)   |
| <b>Nervesystemet</b>   | Meget almindelig | Dysgeusia (42,9%),<br>Dysæstesi (28,6%),<br>Humørsvingninger (28,6%),<br>Kognitive forstyrrelser (14,3%),<br>Hovedpine (14,3%),<br>Synkope (14,3%),<br>Perifer sensorisk neuropati (14,3%),<br>Søvnforstyrrelser (14,3%) | Hovedpine (31,3%),<br>Dysgeusia (21,9%),<br>Humørsvingninger (28,1%),<br>Ataksi (15,6%),<br>Søvnforstyrrelser (13,3%),<br>Svimmelhed (12,5%),<br>Perifer sensorisk neuropati (12,5%) |
| <b>Øjne</b>  | Meget almindelig | Sløret syn (14,3%)   |  |
| <b>Vaskulære sygdomme</b>                                      | Meget almindelig | Hypotension (14,3%)  | Hypotension (18,8%)  |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>                         | Meget almindelig | Dyspnø (28,6%),<br>Hoste (28,6%)   | Dyspnø (18,8%),<br>Hoste (50%),<br>Pleuraeffusion (12,5%)  |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                                       | Meget almindelig | Kvalme (71,4%),<br>Abdominalmerter (28,6%),<br>Obstipation (28,6%)   | Kvalme (46,9%),<br>Abdominalmerter (28,1%),<br>Obstipation (43,8%),<br>Opkastning (34,4%),<br>Diarré (37,5%)   |
| <b>Lever og galdeveje</b>                                      | Meget almindelig | Forhøjet ASAT (57,1%),<br>Forhøjet ALAT (42,9%)  | Forhøjet ASAT (50%),<br>Forhøjet ALAT (50%)  |
| <b>Hud og subkutane væv</b>                                    | Meget almindelig |  | Udslæt (25%)   |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>                       | Meget almindelig | Frakturer <sup>2</sup> (15,4%),<br>Arthralgi (14,3%),<br>Myalgi (14,3%),   | Frakturer <sup>2</sup> (25,0%),  |
|  | Meget almindelig | Muskelsvaghed (28,6%)  | Muskelsvaghed (18,8%)  |
| <b>Nyrer og urinveje</b>                                       | Meget almindelig | Forhøjet blodkreatinin (57,1%)   | Forhøjet blodkreatinin (43,8%),<br>Urinretention (21,9%)   |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> | Meget almindelig | Træthed (42,9%),<br>Smerter (57,1%),<br>Pyreksi (57,1%)  | Træthed (43,8%),<br>Smerter (46,9%),<br>Pyreksi (56,3%),<br>Ødem (18,8%)   |

% henviser til alle grader

<sup>1</sup> Unge (12 til <18 år): Grad  $\geq 3$  reaktioner rapporteret var neutropeni og hovedpine

<sup>2</sup> Data er baseret på 76 sikkerhedsevaluerbare pædiatriske patienter, inklusive 13 unge patienter, fra 02 Aug 2022 data cut off

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Kognitive forstyrrelser*

Der er indberettet en række kognitive symptomer på tværs af kliniske forsøg (se pkt. 4.4). Disse omfatter hændelser indberettet som kognitive forstyrrelser (6,3%), konfus tilstand (7,3%), opmærksomhedsforstyrrelse (3,8%), svækket hukommelse (4,2%), amnesi (2,8%), ændret mentalstatus (1,2%), hallucinationer (1,0%), delirium (0,8%), visuelle hallucinationer (0,4%) og mental forstyrrelse (0,2%). Der er indberettet grad 3 kognitive forstyrrelser hos 4,4% af patienterne. Voksne patienter med CNS sygdom ved *baseline* havde hyppigere disse bivirkninger (29,7%) sammenlignet med patienter uden CNS sygdomme (23,1%). Mediantiden til kognitive forstyrrelser opstod, var 0,92 måneder.

### *Frakturer*

Frakturer forekom hos 9,0% voksne patienter (65/722) og 25,0% (19/76) hos pædiatriske patienter. Generelt var der utilstrækkelig vurdering af tumor involvering i frakturerne; men radiologiske abnormaliteter, som muligvis indikerer tumor involvering, blev rapporteret hos nogle patienter. Hos både voksne og pædiatriske patienter var de fleste frakturer hofte- eller andre nedre ekstremitetsfrakturer (f.eks. lårbens- og tibiaskaft) og nogle frakturer forekom i forbindelse med et fald eller anden trauma.

Mediantiden til brud var 8,1 måneder (interval: 0,26 måneder til 45,34 måneder) hos voksne. Behandlingen med Rozlytek blev afbrudt hos 26,2% af voksne, som oplevede frakturer. Sytten voksne patienter fik afbrudt behandling med Rozlytek og ingen fik seponeret behandlingen som følge af frakturer.

I alt blev 47 fraktur hændelser rapporteret hos de 19 pædiatriske patienter. Mediantiden til brud var 4,3 måneder (interval: 2,0 måneder til 28,65 måneder) hos pædiatriske patienter. Rozlytek behandling blev afbrudt hos 15,8 % (3/19) af de pædiatriske patienter, som oplevede frakturer. Ni af frakturerne var af grad 2 og otte frakturer var af grad 3. Seks af grad 3 frakturerne var alvorlige. Der var ingen beretninger om tumor involveret på brudstedet.

### *Ataksi*

Der er indberettet tilfælde af ataksi (inklusive ataksi, balanceforstyrrelser og gangforstyrrelser) hos 15,7% af patienterne. Mediantiden indtil indtræden for ataksi var 0,4 måneder (interval: 0,03 til 28,19 måneder) og median varighed var 0,7 måneder (interval: 0,03 til 11,99 måneder). Størstedelen (67,1%) af patienter kom sig efter ataksi. Ataksi-relaterede bivirkninger blev observeret hyppigere hos ældre patienter (23,8%) sammenlignet med patienter under 65 år (12,8%).

### *Synkope*

Der er indberettet synkope hos 4,6% af patienterne. Hos nogle patienter blev synkope indberettet samtidigt med hypotension, dehydrering eller forlænget QTc-interval, og hos andre patienter uden samtidige relaterede tilstande.

### *Forlænget af QTc interval*

Ud af de i alt 504 patienter, der modtog entrectinib på tværs af kliniske forsøg, oplevede 17 (4,0%) patienter med mindst en EKG-måling efter *baseline* en forlængelse af QTc-intervallet på > 60 ms efter påbegyndt entrectinib-behandling, og 12 (2,8%) patienter havde et QTc-interval  $\geq$  500 ms (se pkt. 4.4).



### *Perifer sensorisk neuropati*

Perifer sensorisk neuropati blev rapporteret hos 15,7% af patienter. Mediantiden indtil indtræden var 0,49 måneder (interval: 0,03 måneder til 20,93 måneder), og medianvarigheden var 0,8 måneder (interval: 0,07 måneder til 6,01 måneder). Størstedelen af (55,7%) patienter kom sig efter den perifere neuropatiske bivirkning.

### *Øjenlidelser*

Øjenlidelser rapporteret i de kliniske forsøg inkluderede sløret syn (8,5%), diplopi (2,6%) og synsnedsettelse (1,6%). Mediantiden indtil indtræden for øjenlidelser var 1,9 måneder (interval: 0,03 måneder til 21,59 måneder). Den gennemsnitlige varighed af øjenlidelser var 1 måned (interval: 0,03 måneder til 14,49 måneder). Størstedelen (61,7%) af patienterne kom sig fra øjenlidelses bivirkningerne.

### Pædiatrisk population

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

Sikkerheden af Rozlytrek i pædiatriske patienter blev etableret baseret på ekstrapolering af data fra tre åbne enkeltarmsstudier med voksne patienter med solide tumorer indeholdende et NTRK-fusionsgen (ALKA, STARTKR-1 og STARTKR-2), og data fra 32 pædiatriske patienter (30 patienter, der deltog i STARTKR-NG, og 2 patienter der deltog i STARTKR-2). Af disse var to patienter under 2 år, 23 patienter var 2 til 11 år, 7 patienter var 12 til 17 år.

De bivirkninger og abnorme laboratorieværdier af sværhedsgrad 3 eller 4, som blev indberettet hyppigere (mindst 5% forøget forekomst) i pædiatriske patienter sammenlignet med voksne patienter var neutropeni (28,1% vs. 3,4%), vægtøgning (21,9% vs. 6,9%), hovedpine (6,3% vs. 0,6%) og knoglefrakturer (10,5% vs. 1,9%).

Der er begrænset sikkerhedsdata hos unge, men sikkerhedsprofilen hos unge svarer til den overordnede sikkerhedsprofil af Rozlytrek. Bivirkninger rapporteret som grad  $\geq 3$  hos unge var neutropeni og hovedpine.

### Ældre

Blandt de 504 patienter, der modtog entrectinib i de kliniske forsøg, var 130 (25,8%) patienter 65 år eller ældre og 34 (6,7%) var 75 år eller ældre. Den samlede sikkerhedsprofil for entrectinib hos ældre patienter svarer til den sikkerhedsprofil, der er observeret hos patienter yngre end 65 år. Bivirkninger der forekom hyppigere hos ældre sammenlignet med patienter under 65 år, var svimmelhed (48,5% vs 36,6%), forhøjet blodkreatinin (31,5% vs 23,3%), hypotension (21,5% vs 14,7%) og ataksi (23,8% vs 12,8%).

### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

#### Virkningsmekanisme

Entrectinib er en hæmmer af tropomyosinreceptortyrosinkinaserne TRKA, TRKB og TRKC (henholdsvis udtrykt ved neurotrofisk tyrosinreceptorkinase [NTRK]-generne NTRK1, NTRK2 og NTRK3), proto-onkogenet tyrosin-proteinkinase ROS (ROS1) samt anaplastisk lymfomkinase (ALK), med IC<sub>50</sub>-værdier på 0,1 til 2 nM. Entrectinibs primære, aktive metabolit, M5, har vist tilsvarende *in-vitro*-potens og aktivitet imod TRK, ROS1 og ALK.

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

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

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *NTRK-genfusionspositive solide tumorer*

##### *Effekt hos voksne patienter*

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

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

Virksomheden blev undersøgt hos 150 voksne patienter med solide tumorer med NTRK-fusionsgen, som deltog i disse studier. *Baseline*-demografi og sygdoms karakteristika var: 49,3% mænd, medianalder 59 år (21 år til 88 år), 38% og 12% var henholdsvis 65 år eller ældre og 75 år eller ældre, 58,7% hvide (kaukasiere), 26% asiater, 5,4% latinamerikanere og 63% havde aldrig røget. ECOG-performancestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) ved *baseline* var 0 (41,3%), 1 (50%) eller 2 (8,7%). De fleste patienter (95,3%) havde metastatisk sygdom med hyppigste placering i lunger (60,7%), lymfekirtler (54,7%), knogler (27,3%), lever (36%) og hjerne (20%); 4,7% af patienterne havde lokalt fremskreden sygdom. 81,3% og 60,7% af patienterne havde henholdsvis fået foretaget en operation og modtaget strålebehandling for deres kræft. 77,3% af patienter havde tidligere modtaget systemisk behandling for deres kræft inklusive kemoterapi (69,3%), og 34% af patienterne havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for metastatisk sygdom. De hyppigst forekommende kræftformer var sarkom (21,3%), lungekræft (20,7%), spytkirtelkræft (17,3%), kræft i skjoldbruskkirtlen (10,7%), colorektal cancer (7,3%) og brystkræft (6%). De fleste patienter (87,3%) blev NTRK-fusionsgenet identificeret ved hjælp af NGS (next-generation sequencing), og hos 12,7% blev NTRK-fusionsgenet identificeret ved hjælp af andre nukleinsyrebaseerede test. Den overordnede medianvarighed af opfølgning var 30,6 måneder.

Effektresultater fra patienter med NTRK-genfusionspositive, solide tumorer præsenteres i tabel 7.

**Tabel 7: Samlet effekt hos voksne med NTRK genfusions-positive, solide tumorer, vurderet af BICR**

| Effekt-endepunkt  | Rozlytrek<br>N=150 |
|---|--------------------|
| <b>Primære endepunkter</b> ( <i>BICR-vurderet; RECIST 1.1</i> )   |                    |
| Objektiv responsrate  |                    |
| Antal respons   | 92/150             |
| Objektiv responsrate % (95% konfidensinterval)  | 61,3% (53,0; 69,2) |
| Komplet respons, n (%)  | 25 (16,7%)         |
| Delvist respons, n (%)  | 67 (44,7%)         |
| Varighed af respons*  |                    |
| Antal (%) patienter med hændelser   | 50/92 (54,3%)      |
| Median, måneder (95% konfidensinterval)   | 20 (13,2; 31,1)    |
| Vedholdende respons ved 6 måneder % (95% konfidensinterval)   | 83% (75; 91)       |
| Vedholdende respons ved 9 måneder % (95% konfidensinterval)   | 77% (68; 86)       |
| Vedholdende respons ved 12 måneder % (95% konfidensinterval)  | 66% (56; 76)       |
| BICR = blindet, uafhængig centralkomité; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.<br>Konfidensintervaller er beregnet ved hjælp af Clopper-Pearson-metoden.<br>*Median og percentiler baseret på Kaplan-Meier-estimer |                    |

Objektiv responsrate og varighed af respons hos voksne patienter med NTRK-genfusionspositive, solide tumorer præsenteres efter tumortype i tabel 8 nedenfor.

**Tabel 8: Effekt hos voksne med NTRK-genfusionspositive, solide tumorer, opgjort efter tumortype**

| Tumortype                      | Patienter (N=150) | Objektiv responsrate                      |                        | Varighed af respons |
|--------------------------------|-------------------|---|------------------------|---------------------|
|                                |                   | n (%)                                     | 95% konfidens-interval | Interval (måneder)  |
| Sarkom                         | 32                | 19 (59,4)                                 | (40,6; 76,3)           | 2,8; 44,6*          |
| Ikke-småcellet lungekræft      | 31                | 20 (64,5)                                 | (45,4; 80,8)           | 3,7; 58,8*          |
| Spytkirtelkræft                | 26                | 22 (84,6)                                 | (65,1; 95,6)           | 2,8; 49,7*          |
| Brystkræft (sekretorisk)       | 6                 | 5 (83,3)                                  | (35,9; 99,6)           | 5,5; 53,4*          |
| Brystkræft (ikke sekretorisk)  | 2                 | NE, partielt respons                      | NA                     | 4,2                 |
| Brystkræft (ikke specificeret) | 1                 | NE  | NA                     | NA                  |
| Thyroideakræft                 | 16                | 10 (62,5)                                 | (35,4; 84,8)           | 5,6; 44,2*          |
| Colorektal kræft               | 11                | 3 (27,3)                                  | (6,0; 61,0)            | 1,9*; 20,0          |
| Neuroendocrine kræftformer     | 5                 | 2 (40,0)                                  | (5,3; 85,3)            | 11,1; 31,1          |
| Hoved og hals                  | 5                 | 3 (60,0)                                  | (14,7; 94,7)           | 4,0; 32,6*          |
| Pancreaskræft                  | 4                 | 3 (75,0)                                  | (19,4; 99,4)           | 7,1; 12,9           |
| Ukendt primær tumor            | 3                 | 1 (33,3)                                  | (0,8; 90,6)            | 9,1                 |
| Ovariecancer                   | 1                 | Ingen komplet respons / progressiv sygdom | NA                     | NA                  |
| Endometriekarcinom             | 1                 | Partielt respons                          | NA                     | 38,2                |
| Cholangiocarcinom              | 1                 | Partielt respons                          | NA                     | 9,3                 |
| Gastrointestinal kræft (andre) | 1                 | Komplet respons                           | NA                     | 30,4                |
| Neuroblastom                   | 1                 | NE  | NA                     | NA                  |
| Prostatakræft                  | 1                 | Progressiv sygdom                         | NA                     | NA                  |
| Peniskræft                     | 1                 | Progressiv sygdom                         | NA                     | NA                  |
| Binyrebarkkræft                | 1                 | Progressiv sygdom                         | NA                     | NA                  |

\*Censureret  
NA: Ikke anvendelig grundet lavt antal eller manglende respons  
NE: kan ikke estimeres

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

Den objektive responsrate hos 78 patienter, der havde bred molekylær karakterisering før Rozlytrek-behandling, var 53,8% [42,2; 65,2]; af disse havde 61 patienter, med andre genomiske ændringer udover NTRK-genfusion, en objektive responsrate på 47,5% [34,6; 60,7], og den objektive responsrate i 17 patienter uden andre genomiske ændringer var 76,5% [50,1; 93,2].

### *Intrakranielt respons*

En BICR-vurdering resulterede i en subgruppe på 22 voksne patienter med CNS-metastaser ved *baseline* inklusive 13 patienter med målbare CNS-læsioner. Intrakranielt respons vurderet af BICR i overensstemmelse med RECIST v1.1 blev rapporteret i 9 ud af disse 13 patienter (3 komplet respons og 6 partielle respons, med en objektiv responsrate på 69,2% (95% konfidensinterval: 38,6; 90,9) og median responsvarighed på 17,2 måneder (95% konfidensinterval: 7,4; kan ikke estimeres). Fem af disse 13 patienter havde modtaget intrakranielt strålebehandling i hjernen indenfor 2 måneder af påbegyndelse af behandling med Rozlytrek.

### *Primær CNS-tumor*

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

### *Effekt hos pædiatriske patienter*

Effekten af Rozlytrek hos pædiatriske patienter (12 år og ældre) er baseret på ekstrapolering af data fra tre åbne enkeltarmsstudier med voksne patienter med solide tumorer med et NTRK-fusionsgen (ALKA, STARTKR-1 og STARTKR-2), og effekt- og farmakokinetiske fra pædiatriske patienter, der deltog i STARTKR-NG. Det bedste overordnede respons vurderet af BICR hos 5 pædiatriske patienter (alle patienter var under 12 år og havde mere end 6 måneders opfølgning; 3 patienter havde solide tumorer og 2 patienter havde primære CNS-tumorer) viste 2 komplette respons (epithelial glioblastom og infantil fibrosarcom) og 3 partielle respons (højgradsgliom, infantil fibrosarcom and metastatisk melanom). Responset hos 4 ud af 5 pædiatriske patienter var vedvarende på tidspunktet for dataafslutning (se pkt. 4.2).

### *ROS1-positiv NSCLC*

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

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

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

Effektresultaterne fra patienter med ROS1-positiv NSCLC præsenteres i tabel 9.

**Tabel 9: Overordnet effekt hos patienter med ROS1-positiv NSCLC, vurderet af BICR**

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

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

### *Intrakranielt respons*

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

### Betinget godkendelse

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

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

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Rozlytrek i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen med NTRK-genfusionspositive lokalt fremskredne metastatiske solide tumorer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

### Absorption

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

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

### Fordeling

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

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

## Biotransformation

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

## Elimination

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

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

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

## Linearitet/non-linearitet

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

## Farmakokinetik i særlige populationer

### *Pædiatrisk population*

Data fra farmakokinetiske populationsanalyser viser, at hos pædiatriske patienter (12 år og ældre), så giver en dosis på 400 mg Rozlytrek én gang dagligt til et kropsoverfladeareal mellem 1,11 m<sup>2</sup> til 1,50 m<sup>2</sup>, og en dosis på 600 mg Rozlytrek én gang dagligt til et kropsoverfladeareal  $\geq 1,51$  m<sup>2</sup>, en systemisk optagelse svarende til den hos voksne behandlet med 600 mg Rozlytrek én gang dagligt.

### *Ældre*

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

### *Nyreinsufficiens*

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

### *Leverinsufficiens*

Farmakokinetikken af entrectinib blev undersøgt hos patienter, der på grund af cirrose, har let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) leverinsufficiens relativt til patienter med normal leverfunktion. Efter administration med 100 mg oral enkeltdosis entrectinib, viste den kombinerede  $AUC_{\text{last}}$  af entrectinib og M5 ingen ændring i gruppen for leverinsufficiens, sammenlignet med gruppen for normal leverfunktion. Hos gruppen for let, moderat og alvorlig leverinsufficiens var det geometriske gennemsnitsratio  $AUC_{\text{last}}$  (90 % KI) hhv. 1,30 (0,889; 1,89), 1,24 (0,886; 1,73) og 1,39 (0,988; 1,95), sammenlignet med gruppen for normal leverfunktion. For det



ubundne entrectinib og M5, var det geometriske gennemsnitsratio  $AUC_{inf}$  (90 % KI) af entrectinib i gruppen for let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) leverinsufficiens hhv. 1,91 (1,21; 3,02), 1,57 (1,06; 2,31) og 2,34 (1,57; 3,48), sammenlignet med gruppen for normal leverfunktion. Selvom effekten på leverinsufficiens med ubundne PK-parameter generelt fulgte samme retning som de totale PK-parameter, bør disse resultater analyseres med forsigtighed, da der findes en høj uspecifik binding i bufferen og en høj varibailitet.

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

#### *Virkning af alder, vægt, race og køn*

Der er ikke set klinisk signifikante forskelle i entrectinibs farmakokinetik ved forskelle i alder (4 til 86 år), køn, race (asiater, sorte og hvide) eller vægt (32 kg til 130 kg).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

#### Carcinogenicitet

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

#### Genotoksicitet

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

#### Påvirkning af fertilitet

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

#### Reproduktionstoksicitet

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

#### Toksicitetstudier med gentagne doser

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

## Toksikologisk studie med unge rotter

I et 13-ugers toksikologisk studie med unge rotter blev dyrene doseret dagligt fra dag 7 efter fødslen til dag 97 efter fødslen (ca. svarende til nyfødt til voksenalderen hos mennesker). Udover CNS effekt, ptose og hudpåvirkning samt nedsatte RBC-parametre sås der påvirkning af vækst og udvikling i doserings- og recovery-faserne samt nedsat øgning i kropsvægt og forsinket kønsmodning (ved  $\geq 4$  mg/kg/dag, ca. 0,1 gang den humane optagelse ved AUC ved anbefalet dosis), dårlige neuroadfærdsvurderinger, herunder *functional observational battery* test (nedsat spredning af kløerne ved landing samt nedsat for- og bagbens grebsstyrke, som kom til udtryk senere i livet) og indlæringsvanskeligheder og hukommelsestab (ved  $\geq 8$  mg/kg/dag, ca. 0,2 gange den humane optagelse ved AUC ved anbefalet dosis) og nedsat femur-længde (ved  $\geq 16$  mg/kg/dag, ca. 0,3 gange den humane optagelse ved AUC ved anbefalet dosis) blev observeret.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Vinsyre  
Lactose  
Hypromellose  
Crospovidon  
Mikrokrystalinsk cellulose  
Silica, kolloid vandfri  
Magnesiumstearat

#### Kapselskal

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

#### Trykkeblæk

Shellac  
Propylenglycol  
Indigocarmin aluminium lake (E132)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

### Rozlytrek 100 mg hårde kapsler

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

### Rozlytrek 200 mg hårde kapsler

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

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. juli 2020  
Dato for seneste fornyelse: 30. maj 2022

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

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

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

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

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

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

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

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

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

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

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

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

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

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

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

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

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

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rozlytrek 100 mg hårde kapsler  
entrectinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 100 mg entrectinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel  
30 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug

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

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1460/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rozlytrek 100 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDERETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rozlytrek 100 mg hårde kapsler  
entrectinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 100 mg entrectinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel  
30 kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse  
Læs indlægssedlen før brug

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

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rozlytrek 200 mg hårde kapsler  
entrectinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 200 mg entrectinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel  
90 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug

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

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1460/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

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

rozlytrek 200 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDERETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rozlytrek 200 mg hårde kapsler  
entrectinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 200 mg entrectinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel  
90 kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug

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

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**Rozlytrek 100 mg hårde kapsler**

**Rozlytrek 200 mg hårde kapsler**

entrectinib

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

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

### Oversigt over indlægssedlen

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

### 1. Virkning og anvendelse

#### Hvad er Rozlytrek?

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

#### Rozlytrek bruges til at behandle

- voksne og børn fra 12 år og ældre med solide tumor (kræft), der kan forekomme forskellige steder i kroppen, som er forårsaget ved en ændring i neurotrofisk tyrosinreceptorkinase (NTRK)-gen, eller
- voksne med en form for lungekræft, der kaldes ikke-småcellet lungekræft, som er forårsaget af en ændring i ROS1-gen.

#### NTRK-genfusionspositiv kræft

Rozlytrek bruges, når:

- en test har vist, at dine kræftceller har en ændring i det gen, der kaldes 'NTRK', og at kræften har spredt sig i det ramte organ eller til andre organer i din krop eller hvis operationen af kræften sandsynligvis vil resultere i alvorlige komplikationer (Se nedenfor hvordan Rozlytrek virker), og
- du ikke har modtaget behandling med lægemidler der kaldes NTRK hæmmere
- andre behandlinger ikke har virket eller ikke er egnede.

## ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft

Rozlytrek bruges, når lungekræften:

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

### **Sådan virker Rozlytrek**

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

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

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

### **Tag ikke Rozlytrek:**

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

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

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

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

- du har for nyligt oplevet hukommelsestab, forvirring, hallucinationer eller ændring af mental tilstand
- du tidligere har haft knoglebrud, eller tilstande der kan øge din risiko for brækkede knogler, der kaldes 'osteoporose' eller 'osteopeni'
- du tager medicin for at sænke niveauet af urinsyre i dit blod
- du lider af hjertesvigt (det er når dit hjerte ikke pumper tilstrækkeligt blod rundt til at forsyne kroppen med ilt) – tegn inkluderer hoste, kortåndethed, og hævede ben eller arme
- du har eller har haft en hjertesygdom eller en hjerteledningsforstyrrelse, der kaldes forlænget QTc-interval, hvilket kan ses på et elektrokardiogram (EKG), eller lave nivåer af elektrolytter (kalium, magnesium, calcium eller fosfor) i dit blod.
- du lider af én af følgende arvelige tilstande: galactose-intolerans, medfødt lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption

### **Brug af anden medicin sammen med Rozlytrek**

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

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

- lægemidler mod svampeinfektioner (antimykotika), fx ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol
- lægemidler til behandling af Erhvervet Immundefekt Syndrom (AIDS) / Human Immundefekt Virus (hiv) - fx ritonavir eller saquinavir
- naturlægemiddel mod depression - perikon

- lægemidler der stopper kramper eller anfald (antiepileptika), fx phenytoin, carbamazepin og phenobarbital
- lægemidler mod tuberkulose, fx rifampicin og rifabutin.
- lægemidler til behandling af solide kræftknuder og blodkræft – topotecan, lapatinib, mixantron, apalutamid, methotrexat
- lægemiddel til behandling af betændelseslignende tilstand i leddene eller autoimmun ledsygdom (leddegigt) – methotrexat
- lægemiddel til behandling af migrænehovedpine – ergotamin
- lægemiddel for at lindre stærke smerter – fentanyl
- lægemiddel til behandling af psykisk sygdom (psykoser) eller ufrivillige bevægelser og lyde, også kendt som Tourette syndrom – pimozide
- lægemiddel til behandling af uregelmæssig hjerterytme – quidine
- lægemidler til forebyggelse mod blodpropper – warfarin, dabigatranetexilat
- lægemidler mod sure opstød (halsbrand) – cisaprid, omeprazol
- lægemidler der er kolesterolsænkende – atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin
- lægemidler der hæmmer immunsystemet, til at forhindre kroppen i at afstøde transplanterede organer – sirolimus, tacrolimus, ciclosporin
- lægemidler mod depression – paroxetin, fluvoxamin
- lægemidler til at reducere blodsukker niveauet – repaglinid, tolbutamid
- lægemidler mod forhøjet blodtryk – bosentan, felodipin, nifedipin, verapamil

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

### **Brug af Rozlytrek sammen med mad og drikke**

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

### **Graviditet, amning og fertilitet**

#### Kvinder og prævention

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

Det vides ikke, om Rozlytrek kan nedsætte effekten af prævention (p-piller eller spiraler). Du skal bruge en anden sikker præventionsmetode (fx kondom), så du ikke bliver gravid, mens du tager Rozlytrek og i 5 uger efter behandlingen er afsluttet.

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

#### Mænd og prævention

Det er vigtigt, at din kvindelige partner ikke bliver gravid, mens du tager denne medicin, da det kan skade fostret. Hvis din kvindelige partner kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du er i behandling og i mindst 3 måneder efter behandlingen er afsluttet. Snak med lægen om hvilken prævention, der passer bedst til dig og din partner.

#### Graviditet

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

## Amning

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

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

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

Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj, cykel eller betjene tunge maskiner før symptomerne er væk. Snak med lægen eller apoteket om det er forsvarligt, at du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

## **Rozlytrek indeholder:**

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

## **3. Sådan skal du tage Rozlytrek**

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

## **Den anbefalede dosis**

### Voksne

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

### Børn

- Rozlytrek kan bruges af børn fra 12 år og ældre.
- Lægen vil beregne den korrekte dosis. Denne vil afhænge af barnets højde og vægt.

## **Sådan tages Rozlytrek**

Rozlytrek skal indtages gennem munden – med eller uden mad. Kapslerne skal synkes hele. De må ikke åbnes eller opløses, da indholdet smager meget bittert.

## **Hvis du kaster op efter du har taget Rozlytrek**

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

### **Hvis du har taget for meget Rozlytrek**

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

### **Hvis du har glemt at tage Rozlytrek**

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

### **Hvis du holder op med at tage Rozlytrek**

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

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

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel.

### **Alvorlige bivirkninger**

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

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

### **Andre bivirkninger**

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

**Meget almindelig:** kan påvirke mere end 1 ud af 10 patienter:

- træthed
- forstoppelse
- smagsforstyrrelser
- balanceproblemer eller svimmelhed
- hævelse
- diarré
- kvalme
- abormal berøringssans, som føles som en kløende, stikkende eller brændende fornemmelse
- mangel på røde blodlegemer (anæmi)
- åndenød

- vægtøgning
- øget mængde kreatinin i blodet (et stof, der normalt udskilles gennem nyrerne i urinen)
- opkastning
- hoste
- feber
- muskelsmerter
- smerter, inklusive smerter i ryggen, nakken, muskel og knoglesmerter, i arme og ben
- mave- eller ledsmerter
- knoglesmerter, deformiteter eller ændringer i din evne til at bevæge sig (knoglebrud)
- hovedpine
- lavt blodtryk
- øget mængde af bestemte leverenzymer i blodet (ASAT/ALAT)
- unormal, ubehagelig følelse i arme eller ben
- tab af muskelkoordinering, dårlig balance ved gang
- forstyrrelser i søvnmønstre
- lungebetændelse
- urinvejsinfektion
- muskelsvaghed
- nedsat appetit
- sløret syn
- udslæt
- nedsat mængde af en bestemt type hvide blodlegemer (neutrofilocytter)
- manglende evne til at tømme sin blære
- synkebesvær

**Almindelig:** kan påvirke 1 ud af 10 patienter:

- humørsvingninger
- dehydrering
- væske i lungerne
- besvimelse
- øget følsomhed af huden over for sollys

**Ikke almindelige:** kan påvirke mindre end 1 ud af 100 patienter:

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

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

### Indberetning af bivirkninger

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

## 5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i den originale pakning og hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Rozlytrek indeholder:

Det aktive stof er entrectinib.

Rozlytrek 100 mg: hver kapsel indeholder 100 mg entrectinib.

Rozlytrek 200 mg: hver kapsel indeholder 200 mg entrectinib.

Øvrige indholdstoffer (hjælpemidler) er:

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

### Udseende og pakningsstørrelser

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

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

Kapslerne leveres i beholdere med:

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

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

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

**België/Belgique/Belgien**  
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

**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**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**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

**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

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

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

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

### **Andre informationskilder**

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