

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rozlytrek 100 mg harde capsules

Rozlytrek 200 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Rozlytrek 100 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 100 mg entrectinib.

#### *Hulpstoffen met bekend effect*

Elke harde capsule bevat 65 mg lactose

### Rozlytrek 200 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 200 mg entrectinib.

#### *Hulpstoffen met bekend effect*

Elke harde capsule bevat 130 mg lactose en 0,6 mg van de azokleurstof zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

### Rozlytrek 100 mg harde capsules

Een harde capsule van maat 2 (18 mm lang) met een ondoorzichtige gele romp en dop, waarvan de romp bedrukt is met “ENT 100” in blauw.

### Rozlytrek 200 mg harde capsules

Een harde capsule van maat 0 (21,7 mm lang) met een ondoorzichtige oranje romp en dop, waarvan de romp bedrukt is met “ENT 200” in blauw.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Rozlytrek is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen van 12 jaar en ouder met solide tumoren die een neurotrofe-tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen,

- die lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte hebben of bij wie operatieve resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit, en
- die niet eerder zijn behandeld met een NTRK-remmer,
- die geen toereikende behandelopties hebben (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Rozlytrek is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Rozlytrek moet worden gestart door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

### Patiëntselectie

#### *NTRK-genfusie-positieve solide tumoren*

Een gevalideerde test is noodzakelijk voor het selecteren van patiënten met NTRK-genfusie-positieve solide tumoren. Er moet een NTRK-genfusie-positieve status worden vastgesteld vóór aanvang van de behandeling met Rozlytrek (zie rubriek 5.1).

#### *ROS1-positief niet-kleincellig longcarcinoom*

Een gevalideerde test is noodzakelijk voor het selecteren van patiënten met ROS1-positief NSCLC. Er moet een ROS1-positieve status worden vastgesteld vóór aanvang van de behandeling met Rozlytrek (zie rubriek 5.1).

### Dosering

#### *Volwassenen*

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 600 mg entrectinib eenmaal daags.

#### *Pediatrische patiënten*

De aanbevolen dosering voor kinderen van 12 jaar en ouder is 300 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte (BSA) entrectinib eenmaal daags (zie tabel 1).

**Tabel 1 Aanbevolen dosering voor pediatrische patiënten**

Lichaamsoppervlakte (BSA)	Eenmaaldaagse dosis
1,11 m <sup>2</sup> tot 1,50 m <sup>2</sup>	400 mg
≥ 1,51 m <sup>2</sup>	600 mg

#### *Duur van de behandeling*

Aanbevolen wordt om patiënten met Rozlytrek te behandelen totdat er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

#### *Uitgestelde of gemiste doses*

Als een geplande dosis Rozlytrek wordt gemist, kunnen patiënten de gemiste dosis alsnog innemen tenzij het minder dan 12 uur duurt tot de volgende dosis. In geval van braken direct nadat Rozlytrek is ingenomen, kunnen patiënten die inname van de dosis herhalen.

### Dosisaanpassingen

Voor de behandeling van bijwerkingen kan tijdelijke onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met Rozlytrek noodzakelijk zijn in geval van bepaalde bijwerkingen (zie tabel 4) of op basis van het oordeel van de voorschrijver ten aanzien van de veiligheid van of verdraagbaarheid voor de patiënt.

### *Volwassenen*

Bij volwassenen mag de dosis Rozlytrek tot tweemaal worden verlaagd, op basis van de verdraagbaarheid (zie tabel 2). De behandeling met Rozlytrek moet definitief worden gestaakt als patiënten een dosis van 200 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen.

**Tabel 2 Schema voor dosisverlaging bij volwassen patiënten**

<b>Schema voor dosisverlaging</b>	<b>Dosisniveau</b>
Aanbevolen dosis	600 mg eenmaal daags
Eerste dosisverlaging	400 mg eenmaal daags
Tweede dosisverlaging	200 mg eenmaal daags

### *Pediatrische patiënten*

Bij kinderen van 12 jaar en ouder mag de dosis Rozlytrek maximaal tweemaal worden verlaagd, op basis van de verdraagbaarheid (zie tabel 3).

Bij sommige patiënten is een intermitterend doseringsschema nodig om te komen tot de aanbevolen verlaagde totale weekdosis voor pediatrische patiënten. De behandeling met Rozlytrek moet definitief worden gestaakt als patiënten de laagste verlaagde dosis niet kunnen verdragen.

**Tabel 3 Schema voor dosisverlaging bij pediatrische patiënten**

<b>Actie</b>	<b>BSA van 1,11 m<sup>2</sup> tot 1,50 m<sup>2</sup> (eenmaal daags)</b>	<b>BSA ≥ 1,51 m<sup>2</sup> (eenmaal daags)</b>
Aanbevolen dosis	400 mg	600 mg
Eerste dosisverlaging	300 mg	400 mg
Tweede dosisverlaging	200 mg, op 5 dagen van de week*	200 mg
*5 dagen van de week: maandag, woensdag, vrijdag, zaterdag en zondag		

Advies over dosisaanpassingen van Rozlytrek bij volwassen en pediatrische patiënten in geval van bepaalde bijwerkingen staat in tabel 4 (zie rubriek 4.4 en 4.8).

**Tabel 4 Aanbevolen dosisaanpassingen van Rozlytrek bij volwassen en pediatrische patiënten in geval van bijwerkingen**

<b>Bijwerking</b>	<b>Ernst*</b>	<b>Dosisaanpassing</b>
<b>Congestief hartfalen</b>	Symptomatisch bij lichte tot matige activiteit of inspanning, ook indien interventie is geïndiceerd (graad 2 of 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad <math>\leq 1</math> is opgetreden</li> <li>• Hervat de behandeling met een verlaagde dosis</li> </ul>
	Ernstig met symptomen bij rust, minimale activiteit of inspanning, of indien interventie is geïndiceerd (graad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad <math>\leq 1</math> is opgetreden</li> <li>• Hervat de behandeling met een verlaagde dosis of staak de behandeling, zoals klinisch aangewezen</li> </ul>
<b>Cognitieve aandoeningen</b>	Onverdraagbare, maar matige veranderingen die activiteiten in dagelijks leven beïnvloeden (onverdraagbaar graad 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad <math>\leq 1</math> of naar baseline is opgetreden</li> <li>• Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau of een verlaagde dosis, zoals klinisch aangewezen</li> </ul>
	Ernstige veranderingen die activiteiten in dagelijks leven beperken (graad 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad <math>\leq 1</math> of naar baseline is opgetreden</li> <li>• Hervat de behandeling met een verlaagde dosis</li> </ul>
	Onmiddellijke interventie vereist voor het voorval (graad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staak de behandeling met Rozlytrek bij langdurige, ernstige of onverdraagbare bijwerkingen, zoals klinisch aangewezen</li> </ul>
<b>Hyperurikemie</b>	Symptomatisch of graad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Start met uraatverlagende middelen</li> <li>• Onderbreek Rozlytrek tot verbetering van klachten of symptomen</li> <li>• Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau of een verlaagde dosis</li> </ul>
<b>Verlenging van het QT-interval</b>	QTc 481 tot 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar baseline is opgetreden</li> <li>• Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau</li> </ul>
	QTc boven de 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek Rozlytrek tot verbetering van QTc-interval naar baseline is opgetreden</li> <li>• Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau indien factoren die QT-verlenging veroorzaken zijn geïdentificeerd en gecorrigeerd</li> <li>• Hervat de behandeling met een verlaagde dosis indien andere factoren die QT-verlenging veroorzaken niet zijn geïdentificeerd</li> </ul>

<b>Bijwerking</b>	<b>Ernst*</b>	<b>Dosisaanpassing</b>
	Torsade de pointes; polymorfe ventriculaire tachycardie; symptomen van ernstige aritmie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staak permanent de behandeling met Rozlytrek</li> </ul>
<b>Verhoging van transaminase</b>	Graad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad <math>\leq 1</math> of naar baseline is opgetreden</li> <li>• Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau als verbetering optreedt binnen 4 weken</li> <li>• Staak permanent de behandeling als de bijwerking niet binnen 4 weken is verdwenen</li> <li>• Hervat de behandeling met een verlaagde dosis als terugkerende bijwerkingen van graad 3 zijn verbeterd binnen 4 weken</li> </ul>
	Graad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad <math>\leq 1</math> of naar baseline is opgetreden</li> <li>• Hervat de behandeling met een verlaagde dosis als verbetering binnen 4 weken is opgetreden</li> <li>• Staak permanent de behandeling als de bijwerking niet binnen 4 weken is verdwenen</li> <li>• Staak permanent de behandeling bij terugkerende bijwerkingen van graad 4</li> </ul>
	ALAT of ASAT hoger dan 3 keer de ULN met bijkomende bilirubine hoger dan 2 keer de ULN (bij afwezigheid van cholestase of hemolyse)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staak permanent de behandeling met Rozlytrek</li> </ul>
<b>Anemie of neutropenie</b>	Graad 3 of 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad <math>\leq 2</math> of naar baseline is opgetreden</li> <li>• Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau of een verlaagde dosis, zoals klinisch aangewezen</li> </ul>

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
<b>Andere klinisch relevante bijwerkingen</b>	Graad 3 of 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek Rozlytrek tot de bijwerking is verdwenen of verbetering naar graad <math>\leq 1</math> of naar baseline is opgetreden</li> <li>• Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau of een verlaagde dosis indien verbetering binnen 4 weken is opgetreden</li> <li>• Overweeg de behandeling permanent te staken als de bijwerking niet binnen 4 weken is verdwenen</li> <li>• Staak permanent de behandeling bij terugkerende bijwerkingen van graad 4</li> </ul>
*Gradaties van ernst zoals gedefinieerd in de <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> van het <i>National Cancer Institute</i> (NCI CTCAE) versie 4.0		

#### *Krachtige of matige CYP3A-remmers*

Gelijktijdig gebruik van krachtige of matige CYP3A-remmers bij volwassenen en pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Als bij volwassenen gelijktijdige toediening niet vermeden kan worden, moet het gebruik van krachtige of matige CYP3A-remmers beperkt worden tot 14 dagen en moet de dosering van Rozlytrek als volgt worden verlaagd:

- 100 mg eenmaal daags bij gebruik van krachtige CYP3A-remmers (zie rubriek 4.5)
- 200 mg eenmaal daags bij gebruik van matige CYP3A-remmers.

Na staking van het gelijktijdige gebruik van de krachtige of matige CYP3A-remmer kan de Rozlytrek-dosis die werd ingenomen voordat gestart werd met de krachtige of matige CYP3A-remmer, worden hervat. Voor CYP3A4-remmers met een lange halfwaardetijd kan een uitwasperiode noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten  $\geq 65$  jaar (zie rubriek 5.2).

##### *Verminderde leverfunctie*

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (*Child-Pugh A*), een matig verminderde leverfunctie (*Child-Pugh B*) of een ernstig verminderde leverfunctie (*Child-Pugh C*) (zie rubriek 5.2). Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie moeten nauwlettend worden gecontroleerd op leverfunctie en bijwerkingen (zie tabel 4)

##### *Verminderde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie. Entrectinib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van entrectinib bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

### Wijze van toediening

Rozlytrek is voor oraal gebruik. De harde capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden geopend of opgelost, aangezien de inhoud van de capsule erg bitter is. Rozlytrek kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2), maar mag niet worden ingenomen met grapefruit of grapefruitsap (zie rubriek 4.5).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Werkzaamheid bij verschillende tumortypes

Het voordeel van Rozlytrek is vastgesteld in eenarmige onderzoeken die een relatief kleine steekproef vormen van patiënten bij wie de tumoren NTRK-genfusies vertonen. Effecten in het voordeel van Rozlytrek zijn gezien op basis van het objectieve responspercentage en de responsduur bij een beperkt aantal tumortypes. Het effect kan kwantitatief verschillen afhankelijk van tumortype, alsook van de gelijktijdige genoomveranderingen (zie rubriek 5.1). Om deze redenen mag Rozlytrek alleen gebruikt worden als er geen toereikende behandelopties zijn (d.w.z. waarbij klinisch voordeel niet is aangetoond of waarvoor geen behandelopties meer zijn).

#### Cognitieve aandoeningen

Er zijn cognitieve aandoeningen, waaronder verwardheid, veranderingen in psychische toestand, geheugenproblemen en hallucinaties, gemeld in klinische onderzoeken met Rozlytrek (zie rubriek 4.8). Patiënten die ouder dan 65 jaar waren, hadden een hogere incidentie van deze voorvallen dan jongere patiënten. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op symptomen van cognitieve veranderingen.

Afhankelijk van de ernst van de cognitieve aandoening moet de behandeling met Rozlytrek worden aangepast zoals beschreven in tabel 4 in rubriek 4.2.

Patiënten moeten worden voorgelicht over het mogelijke optreden van cognitieve veranderingen bij behandeling met Rozlytrek. Patiënten moet worden verteld dat ze in geval van symptomen van cognitieve aandoeningen geen voertuigen mogen besturen of machines mogen bedienen tot de symptomen verdwenen zijn (zie rubriek 4.7).

#### Fracturen

Fracturen zijn gemeld bij 25,0% (19/76) van de pediatrie patiënten die tijdens klinische onderzoeken zijn behandeld met Rozlytrek (zie rubriek 4.8). Botfracturen traden vooral op bij pediatrie patiënten jonger dan 12 jaar en bevonden zich in de lagere extremiteit (met name, femur, tibia, voet en fibula). Bij zowel volwassen als pediatrie patiënten traden botfracturen op na een val of ander trauma in het aangedane gebied. Bij 13 patiënten was sprake van het optreden van meer dan één fractuur en bij 3 pediatrie patiënten werd de behandeling met Rozlytrek onderbroken vanwege een fractuur. Het merendeel van de fracturen bij pediatrie patiënten herstelde. Bij 5 pediatrie patiënten werd de behandeling gestaakt vanwege fracturen.

Patiënten met klachten of symptomen van fracturen (bijv. pijn, loopstoornis, verandering in mobiliteit, misvorming) moeten direct worden onderzocht.

#### Hyperurikemie

Hyperurikemie is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met entrectinib. Serum-urinezuurspiegels moeten worden gecontroleerd voor aanvang van de behandeling en regelmatig gedurende de behandeling met Rozlytrek. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en



symptomen van hyperurikemie. De behandeling met uraatverlagende geneesmiddelen moet worden gestart indien klinisch geïndiceerd en Rozlytrek moet worden onderbroken bij klachten en symptomen van hyperurikemie. De dosis van Rozlytrek moet op basis van ernst worden aangepast zoals beschreven in tabel 4 in rubriek 4.2.

### Congestief hartfalen

Congestief hartfalen (CHF) is gemeld bij minder dan 5% van de patiënten uit verschillende klinische onderzoeken met Rozlytrek (zie rubriek 4.8). Deze reacties werden waargenomen bij patiënten met en patiënten zonder voorgeschiedenis van een hartaandoening en verdwenen bij 70% van de patiënten na het instellen van een geschikte klinische behandeling en/of dosisverlaging/onderbreking van Rozlytrek.

Bij patiënten met symptomen of bekende risicofactoren van CHF moet de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) worden beoordeeld voor aanvang van de behandeling met Rozlytrek. Patiënten die Rozlytrek krijgen, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd. Degenen die klinische symptomen van CHF vertonen, waaronder kortademigheid of oedeem, moeten onderzocht en behandeld worden zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Rozlytrek dient op basis van de ernst van CHF te worden aangepast zoals beschreven in tabel 4 in rubriek 4.2.

### Verlenging van het QTc-interval

Verlenging van het QTc-interval is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Rozlytrek in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Gebruik van Rozlytrek moet worden vermeden bij patiënten met een QTc-interval dat langer is dan 450 msec op baseline, bij patiënten met het congenitaal lang-QTc-intervalsyndroom en bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen.

Het gebruik van Rozlytrek moet worden vermeden bij patiënten met een verstoorde elektrolytenbalans of significante cardiale ziekte, waaronder recent myocardinfarct, congestief hartfalen, instabiele angina en bradyaritmie. Als de behandelend arts van mening is dat bij een patiënt met één van deze aandoeningen het mogelijke voordeel van Rozlytrek opweegt tegen de mogelijke risico's, dan moeten aanvullende controles worden uitgevoerd en moet worden overwogen om een specialist te raadplegen.

Beoordeling van ECG en elektrolyten op baseline en na 1 maand van de behandeling met Rozlytrek wordt aangeraden. Periodieke controles van ECG en elektrolyten worden ook aangeraden, indien klinisch geïndiceerd, gedurende de gehele behandeling met Rozlytrek.

De behandeling met Rozlytrek moet op basis van de ernst van de QTc-verlenging worden aangepast zoals beschreven in tabel 4 in rubriek 4.2.

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Rozlytrek kan foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en tot 5 weken na de laatste dosis Rozlytrek. Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en tot 3 maanden na de laatste dosis Rozlytrek (zie rubriek 4.6 en 5.3).

### Geneesmiddelinteracties

Gelijktijdig gebruik van Rozlytrek met een krachtige of matige CYP3A-remmer verhoogt de plasmaconcentraties van entrectinib (zie rubriek 4.5), wat de frequentie of ernst van bijwerkingen kan

verhogen. Gelijktijdig gebruik van Rozlytrek met een krachtige of matige CYP3A-remmer bij volwassen en pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder moet worden vermeden. Als bij volwassenen gelijktijdig gebruik niet vermeden kan worden, moet de dosering van Rozlytrek worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Tijdens de behandeling met Rozlytrek moet de consumptie van grapefruit of grapefruitproducten worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik van Rozlytrek met een krachtige of matige CYP3A- of P-gp-inductor verlaagt de plasmaconcentraties (zie rubriek 4.5), wat de werkzaamheid van Rozlytrek kan verminderen en moet worden vermeden.

#### Lactose-intolerantie

Rozlytrek bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Zonnegeel FCF (E110)

Rozlytrek 200 mg harde capsules bevatten zonnegeel FCF (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effecten van entrectinib op andere geneesmiddelen

##### *Effect van entrectinib op CYP-substraten*

Entrectinib is een zwakke remmer van CYP3A4. Gelijktijdige toediening van 600 mg entrectinib eenmaal daags en midazolam (een gevoelig CYP3A-substraat) bij patiënten verhoogde de AUC van midazolam met 50%, maar verlaagde de  $C_{max}$  van midazolam met 21%. Voorzichtigheid is geboden wanneer entrectinib gelijktijdig wordt gebruikt met gevoelige CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijvoorbeeld cisapride, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, kinidine, tacrolimus, alfentanil en sirolimus) vanwege het verhoogd risico op bijwerkingen.

##### *Effect van entrectinib op P-gp-substraten*

In-vitrogegevens suggereren dat entrectinib P-glycoproteïne (P-gp) kan remmen.

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige 600 mg dosis entrectinib en digoxine (een gevoelig P-gp-substraat) verhoogde de  $C_{max}$  van digoxine met circa 28% en de AUC met 18%. De renale klaring van digoxine was bij gebruik van alleen digoxine en gelijktijdig gebruik van digoxine en entrectinib vergelijkbaar, wat erop duidt dat entrectinib een minimaal effect heeft op de renale klaring van digoxine.

Het effect van entrectinib op de absorptie van digoxine wordt niet als klinisch relevant beschouwd, maar het is niet bekend of het effect van entrectinib groter kan zijn bij gevoeligere orale P-gp-substraten zoals dabigatranetexilaat.

##### *Effect van entrectinib op BCRP-substraten*

Bij onderzoeken *in vitro* werd remming van BCRP waargenomen. De klinische relevantie van deze remming is niet bekend, maar voorzichtigheid is geboden wanneer gevoelige orale BCRP-substraten (bijvoorbeeld methotrexaat, mitoxantron, topotecan en lapatinib) gelijktijdig met entrectinib worden toegediend, vanwege het risico op verhoogde absorptie.

##### *Effect van entrectinib op andere transporteiwitsubstraten*

In-vitrogegevens tonen aan dat entrectinib een zwakke remmer is van organisch-aniontransporterende polypeptide (OATP)1B1. De klinische relevantie van deze remming is niet bekend, maar

voorzichtigheid is geboden wanneer gevoelige orale OATP1B1-substraten (bijvoorbeeld atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine, repaglinide en bosentan) gelijktijdig met entrectinib worden toegediend, vanwege het risico op verhoogde absorptie.

#### *Effect van entrectinib op substraten van PXR-gereguleerde enzymen*

Onderzoeken *in vitro* tonen aan dat entrectinib pregnan-X-receptor (PXR)-gereguleerde enzymen kan induceren (bijvoorbeeld de CYP2C-familie en UGT). Gelijktijdige toediening van entrectinib met CYP2C8-, CYP2C9- of CYP2C19-substraten (bijvoorbeeld repaglinide, warfarine, tolbutamide of omeprazol) kan de blootstelling aan deze stoffen verlagen.

#### *Orale anticonceptiva*

Op dit moment is het niet bekend of entrectinib de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva kan verminderen. Daarom moet aan vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken, worden geadviseerd om ook een barrièremethode te gebruiken (zie rubriek 4.6).

#### Effecten van andere geneesmiddelen op entrectinib

Op basis van *in-vitro*gegevens is CYP3A4 het belangrijkste enzym voor de metabolisering van entrectinib en de vorming van M5, de belangrijkste actieve metaboliet van entrectinib.

#### *Effect van CYP3A- of P-gp-inductoren op entrectinib*

Gelijktijdige toediening van meervoudige orale doses rifampicine, een krachtige CYP3A-inductor, en een enkelvoudige orale dosis entrectinib verlaagde de  $AUC_{inf}$  van entrectinib met 77% en de  $C_{max}$  met 56%.

Gelijktijdige toediening van entrectinib en CYP3A/P-gp-inductoren (waaronder, maar niet beperkt tot, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampicine, sint-janskruid -*Hypericum perforatum*, apalutamide, ritonavir) moet worden vermeden.

#### *Effect van CYP3A- of P-gp-remmers op entrectinib*

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige orale dosis entrectinib en itraconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, verhoogde de  $AUC_{inf}$  van entrectinib met 600% en de  $C_{max}$  met 173%.

Gelijktijdige toediening van Rozlytrek en krachtige en matige CYP3A-remmers (waaronder, maar niet beperkt tot, ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, grapefruit of bittere (Sevilla-)sinaasappelen) dient te worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik van krachtige of matige CYP3A-remmers onvermijdbaar is, moet de dosis van entrectinib worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Hoewel een duidelijk effect van P-gp-remmers op de farmacokinetiek van entrectinib niet wordt verwacht, is voorzichtigheid geboden wanneer een behandeling met krachtige of matige P-gp-remmers (bijvoorbeeld verapamil, nifedipine, felodipine, fluvoxamine, paroxetine) gelijktijdig wordt toegediend met entrectinib, vanwege het risico op een verhoogde blootstelling aan entrectinib (zie rubriek 5.2).

#### *Effect van geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen op entrectinib*

Gelijktijdige toediening van een protonpompremmer (PPI), lansoprazol, met een enkelvoudige 600 mg dosis entrectinib verlaagde de  $AUC$  van entrectinib met 25% en de  $C_{max}$  met 23%.

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig als entrectinib gelijktijdig wordt toegediend met PPI's of andere geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen (bijv. H2-receptorantagonisten of antacida).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten voor aanvang van de behandeling met Rozlytrek onder medisch toezicht een zwangerschapstest laten doen.

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 5 weken na de laatste dosis Rozlytrek. Op dit moment is het niet bekend of entrectinib de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva kan verminderen (zie rubriek 4.5). Daarom moet aan vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken worden geadviseerd om ook een barrièremethode te gebruiken.

Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis Rozlytrek (zie rubriek 5.3).

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van entrectinib bij zwangere vrouwen. Op basis van dieronderzoek en het werkingsmechanisme kan entrectinib foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Rozlytrek wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Vrouwelijke patiënten die Rozlytrek krijgen, moeten worden voorgelicht over de mogelijke schadelijkheid voor de foetus. Vrouwelijke patiënten moet worden aangeraden om contact op te nemen met de arts indien zij zwanger worden.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of entrectinib of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor kinderen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Rozlytrek.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd om het effect van entrectinib te bepalen (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rozlytrek heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden verteld om in geval van cognitieve bijwerkingen, syncope, wazig zien of duizeligheid tijdens behandeling met Rozlytrek, geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot de symptomen zijn verdwenen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 20\%$ ) waren vermoeidheid, obstipatie, dysgeusie, oedeem, duizeligheid, diarree, misselijkheid, dysesthesie, dyspneu, anemie, gewichtstoename, verhoogd creatinine in bloed, pijn, cognitieve aandoeningen, braken, hoest en pyrexie. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen ( $\geq 2\%$ ) waren longinfectie (5,2%), dyspneu (4,6%), cognitieve aandoening

(3,8%), pleurale effusie (3,0%) en fracturen (3,8%). Permanent staken van de behandeling vanwege een bijwerking kwam voor bij 4,6% van de patiënten.

#### Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 5 en 6 geven een samenvatting van de bijwerkingen die zijn opgetreden bij volwassen en pediatrische patiënten die met Rozlytrek werden behandeld in drie klinische onderzoeken bij volwassenen (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) en een klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten (STARTRK-NG). De mediane blootstellingsduur was 5,5 maand.

De bijwerkingen zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. De gebruikte frequentie categorieën zijn als volgt: zeer vaak  $\geq 1/10$ , vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 5 Bijwerkingen die zijn opgetreden bij volwassen en pediatrische patiënten die met Rozlytrek werden behandeld in klinische onderzoeken (n = 504)**

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden (%)	Frequentie categorie (alle graden)	Graad $\geq 3$ (%)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Longinfectie <sup>1</sup>	13,1	Zeer vaak	6,0*
	Urineweginfectie	12,7	Zeer vaak	2,6
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Anemie	28,2	Zeer vaak	9,7
	Neutropenie <sup>2</sup>	11,3	Zeer vaak	4,4
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Gewichtstoename	26,4	Zeer vaak	7,3
	Verminderde eetlust	11,9	Zeer vaak	0,2
	Hyperurikemie	9,1	Vaak	1,8
	Dehydratatie	7,9	Vaak	1,0
	Tumorlyssyndroom	0,2	Soms	0,2*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Dysgeusie	42,3	Zeer vaak	0,4
	Duizeligheid <sup>3</sup>	39,7	Zeer vaak	1,2
	Dysesthesie <sup>4</sup>	29,0	Zeer vaak	0,2
	Cognitieve aandoeningen <sup>5</sup>	24,2	Zeer vaak	4,4
	Hoofdpijn	17,5	Zeer vaak	1,0
	Perifere sensorische neuropathie <sup>6</sup>	15,7	Zeer vaak	1,0
	Ataxie <sup>7</sup>	15,7	Zeer vaak	0,8
	Slaapproblemen <sup>8</sup>	13,5	Zeer vaak	0,4
	Stemmingsstoornissen	9,1	Vaak	0,6
	Syncope	4,6	Vaak	3,0
<b>Oogaandoeningen</b>	Wazig zien <sup>10</sup>	11,9	Zeer vaak	0,4
<b>Hartaandoeningen</b>	Congestief hartfalen <sup>11</sup>	3,0	Vaak	2,2
	Elektrocardiogram QTc verlengd	2,0	Vaak	0,6
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Hypotensie <sup>12</sup>	16,5	Zeer vaak	2,4
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Dyspneu	27,0	Zeer vaak	5,8*
	Hoest	21,4	Zeer vaak	0,6
	Pleurale effusie	6,9	Vaak	2,8
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Obstipatie	42,9	Zeer vaak	0,4
	Diarree	33,5	Zeer vaak	2,6
	Misselijkheid	32,1	Zeer vaak	0,8
	Braken	23,2	Zeer vaak	1,2
	Buikpijn	11,1	Zeer vaak	0,6

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden (%)	Frequentie categorie (alle graden)	Graad $\geq 3$ (%)
	Dysfagie	10,1	Zeer vaak	0,4
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	ASAT verhoogd	17,5	Zeer vaak	3,6
	ALAT verhoogd	16,1	Zeer vaak	3,4
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Huiduitslag <sup>13</sup>	11,5	Zeer vaak	1,4
	Fotosensitiviteitsreactie	2,8	Vaak	0
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Myalgie	19,6	Zeer vaak	0,6
	Artralgie	19,0	Zeer vaak	0,6
	Spierzwakte	12,3	Zeer vaak	1,2
	Fracturen <sup>14,15</sup>	10,5	Zeer vaak	3,3
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Creatinine in bloed verhoogd	25,4	Zeer vaak	0,6
	Urineretentie <sup>16</sup>	10,9	Zeer vaak	0,6
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vermoeidheid <sup>17</sup>	45,0	Zeer vaak	5,0
	Oedeem <sup>18</sup>	37,3	Zeer vaak	1,4
	Pijn <sup>19</sup>	24,4	Zeer vaak	1,6
	Pyrexie	20,0	Zeer vaak	0,8

\* graad 3 tot 5, waaronder fatale bijwerkingen (waaronder 2 pneumonie, 2 dyspneu en 1 tumorlyssyndroom)

<sup>1</sup> Longinfectie (bronchitis, ondersteluchtweginfectie, longinfectie, pneumonie, luchtweginfectie, bovensteluchtweginfectie)

<sup>2</sup> Neutropenie (neutropenie, neutrofielen aantal verlaagd)

<sup>3</sup> Duizeligheid (duizeligheid, vertigo, posturale duizeligheid)

<sup>4</sup> Dysesthesie (paresthesie, hyperesthesie, hypo-esthesie, dysesthesie)

<sup>5</sup> Cognitieve aandoeningen (cognitieve aandoeningen, verwardheid, aandachtsprobleem, verminderd geheugen, amnesie, veranderde psychische status, hallucinatie, delier, 'visuele hallucinatie' en psychische aandoening)

<sup>6</sup> Perifere sensorische neuropathie (neuralgie, perifere neuropathie, perifere motorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie)

<sup>7</sup> Ataxie (ataxie, evenwichtsstoornis, loopproblemen)

<sup>8</sup> Slaapproblemen (hypersomnie, insomnia, slaapstoornis, somnolentie)

<sup>9</sup> Stemmingsstoornissen (angst, affectie labiliteit, affectiestoornis, agitatie, depressieve stemming, euforische stemming, veranderde stemming, stemmingswisselingen, prikkelbaarheid, depressie, persistente depressieve stoornis, psychomotorische retardatie)

<sup>10</sup> Wazig zien (diplopie, wazig zien, verminderd zien)

<sup>11</sup> Congestief hartfalen (acuut rechterventrikelfalen, hartfalen, congestief hartfalen, chronisch rechterventrikelfalen, ejectionfractie verlaagd, pulmonaal oedeem)

<sup>12</sup> Hypotensie (hypotensie, orthostatiese hypotensie)

<sup>13</sup> Huiduitslag (huiduitslag, maculo-papulaire huiduitslag, jeukende huiduitslag, erythematuze huiduitslag, papulaire huiduitslag)

<sup>14</sup> Fracturen (enkelfractuur, femurhalsfractuur, femurfractuur, fibulafractuur, voetfractuur, fractuur, humerusfractuur, kaakfractuur, onderste-ledemaatfractuur, pathologische fractuur, ribfractuur, wervelcompressiefractuur, wervelfractuur, stressfractuur, tibiafractuur, polsfractuur)

<sup>15</sup> Gegevens gebaseerd op 798 patiënten bij wie de veiligheid kon worden beoordeeld met een *cut-off* datum van 2 augustus 2022

<sup>16</sup> Urineretentie (urineretentie, urine-incontinentie, urinearzeling, mictiestoornis, mictiedrang)

<sup>17</sup> Vermoeidheid (vermoeidheid, asthenie)

<sup>18</sup> Oedeem (gezichtsoedeem, vochtretentie, gegeneraliseerd oedeem, gelokaliseerd oedeem, oedeem, perifeer oedeem, perifere zwelling)

<sup>19</sup> Pijn (rugpijn, nekpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, skeletspierstelselpijn, pijn in extremiteiten)

**Tabel 6 Bijwerkingen die zijn opgetreden bij pediatrie patiënten die met Rozlytrek werden behandeld in klinische onderzoeken**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Adolescenten<sup>1</sup> (n = 7)</b>	<b>Alle pediatrie patiënten (n = 32)</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Zeerv vaak		Urinerweginfectie (18,8%), Longinfectie (12,5%)
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zeerv vaak	Anemie (57,1%), Neutropenie (42,9%)	Anemie (59,4%), Neutropenie (43,8%)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Zeerv vaak	Gewichtstoename (57,1%), Verminderde eetlust (14,3%)	Gewichtstoename (50%), Verminderde eetlust (31,3%), Dehydratie (25%)
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Zeerv vaak	Dysgeusie (42,9%), Dysesthesie (28,6%), Stemmingsstoornissen (28,6%), Cognitieve aandoening (14,3%), Hoofdpijn (14,3%), Syncope (14,3%), Perifere sensorische neuropathie (14,3%), Slaapproblemen (14,3%)	Hoofdpijn (31,3%), Dysgeusie (21,9%), Stemmingsstoornissen (28,1%), Ataxie (15,6%), Slaapproblemen (13,3%), Duizeligheid (12,5%), Perifere sensorische neuropathie (12,5%)
<b>Oogaandoeningen</b>	Zeerv vaak	Wazig zien (14,3%)	
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Zeerv vaak	Hypotensie (14,3%)	Hypotensie (18,8%)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Zeerv vaak	Dyspneu (28,6%), Hoest (28,6%)	Dyspneu (18,8%), Hoest (50%), Pleurale effusie (12,5%)
<b>Maagdarmstelselaandoening en</b>	Zeerv vaak	Misselijkheid (71,4%), Buikpijn (28,6%), Obstipatie (28,6%)	Misselijkheid (46,9%), Buikpijn (28,1%), Obstipatie (43,8%), Braken (34,4%), Diarree (37,5%)
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Zeerv vaak	ASAT verhoogd (57,1%), ALAT verhoogd (42,9%)	ASAT verhoogd (50%), ALAT verhoogd (50%)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Zeerv vaak		Huiduitslag (25%)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Zeerv vaak	Fracturen <sup>2</sup> (15,4%), Artralgie (14,3%), Myalgie (14,3%), Spierzwakte (28,6%)	Fracturen <sup>2</sup> (25,0%), Spierzwakte (18,8%)
<b>Nier- en urinerwegaandoeningen</b>	Zeerv vaak	Creatinine in bloed verhoogd (57,1%)	Creatinine in bloed verhoogd (43,8%), Urineretentie (21,9%)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zeerv vaak	Vermoeidheid (42,9%), Pijn (57,1%), Pyrexie (57,1%)	Vermoeidheid (43,8%), Pijn (46,9%), Pyrexie (56,3%), Oedeem (18,8%)

% omvat alle graden van ernst  
<sup>1</sup> Adolescenten (van 12 tot < 18 jaar oud): Gerapporteerde bijwerkingen van graad  $\geq 3$  waren neutropenie en hoofdpijn  
<sup>2</sup> Gegevens gebaseerd op 76 patiënten bij wie de veiligheid kon worden beoordeeld, waaronder 13 adolescente patiënten, met een *cut-off* datum van 2 augustus 2022

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Cognitieve aandoeningen*

Bij de klinische onderzoeken werden uiteenlopende cognitieve symptomen gemeld (zie rubriek 4.4). Deze voorvallen werden gemeld als cognitieve aandoeningen (6,3%), verwarde toestand (7,3%), aandachtsproblemen (3,8%), geheugenvermindering (4,2%), amnesie (2,8%), veranderingen in psychische toestand (1,2%), hallucinatie (1,0%), delirium (0,8%), visuele hallucinatie (0,4%) en psychische stoornis (0,2%). Cognitieve aandoeningen van graad 3 werden gemeld bij 4,4% van de patiënten. Bij volwassen patiënten met CZS-ziekte op baseline was de frequentie van deze bijwerkingen hoger (29,7%) dan bij volwassen patiënten zonder CZS-ziekte (23,1%). De mediane tijd tot het ontstaan van cognitieve aandoeningen was 0,92 maanden.

### *Fracturen*

Fracturen traden op bij 9,0% (65/722) van de volwassen patiënten en bij 25,0% (19/76) van de pediatrie patiënten. Over het algemeen werd de tumorbetrokkenheid niet goed beoordeeld op de plek van de fractuur. Er werden bij sommige volwassen patiënten echter radiologische afwijkingen gemeld die mogelijk wijzen op tumorbetrokkenheid. Bij zowel volwassen als pediatrie patiënten waren de meeste fracturen heup- of andere fracturen in de onderste extremititeit (bijv. femur of tibia) en sommige fracturen traden op na een val of ander trauma.

Bij volwassenen was de mediane tijd tot een fractuur 8,1 maanden (bereik: 0,26 maanden tot 45,3 maanden). Rozlytrek werd onderbroken bij 26,2% van de volwassenen die fracturen hadden. Bij 17 volwassen patiënten werd de behandeling met Rozlytrek onderbroken en bij geen van de patiënten werd de behandeling permanent gestaakt vanwege fracturen.

In totaal werden 47 fracturen gemeld bij 19 van de pediatrie patiënten. Bij pediatrie patiënten was de mediane tijd tot een fractuur 4,3 maanden (bereik: 2,0 maanden tot 28,65 maanden). Rozlytrek werd onderbroken bij 15,8% (3/19) van de pediatrie patiënten die fracturen hadden. Negen van de fracturen waren graad 2 fracturen en 8 fracturen waren graad 3 fracturen. Zes van de graad 3 fracturen waren ernstig. Er waren geen meldingen van tumorbetrokkenheid op de plek van de fractuur.

### *Ataxie*

Ataxie (waaronder voorvallen van ataxie, evenwichtsstoornis en loopproblemen) werd gemeld bij 15,7% van de patiënten. De mediane tijd tot het ontstaan van ataxie was 0,4 maanden (bereik: 0,03 tot 28,19 maanden) en de mediane duur was 0,7 maanden (bereik: 0,03 tot 11,99 maanden). De meerderheid (67,1%) van de patiënten herstelde van ataxie. Ataxie-gerelateerde bijwerkingen werden vaker gezien bij oudere patiënten (23,8%) dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (12,8%).

### *Syncope*

Syncope werd gemeld bij 4,6% van de patiënten. Bij sommige patiënten werd syncope tegelijkertijd met hypotensie, dehydratie of QTc-verlenging gemeld en bij andere patiënten werden geen andere gelijktijdig aanwezige aandoeningen gemeld.

### *Verlenging van QTc-interval*

Van de in totaal 504 patiënten die in 8 klinische onderzoeken met entrectinib werden behandeld hadden 17 (4,0%) patiënten, die ten minste één ECG-beoordeling na baseline kregen, een verlenging van het QTcF-interval van > 60 ms na het starten van entrectinib en hadden 12 (2,8%) patiënten een QTcF-interval van  $\geq$  500 ms (zie rubriek 4.4).



### *Perifere sensorische neuropathie*

Perifere sensorische neuropathie werd gerapporteerd bij 15,7% van de patiënten. De mediane tijd tot het ontstaan was 0,49 maanden (bereik: 0,03 maanden tot 20,93 maanden) en de mediane duur was 0,8 maanden (bereik: 0,07 maanden tot 6,01 maanden). De meerderheid van de patiënten (55,7%) herstelde van perifere neuropathie.

### *Oogaandoeningen*

Oogaandoeningen die werden gemeld in de klinische onderzoeken omvatten voorvallen van wazig zien (8,5%), diplopie (2,6%) en verminderd gezichtsvermogen (1,6%). De mediane tijd tot het ontstaan van oogaandoeningen was 1,9 maanden (bereik: 0,03 maanden tot 21,59 maanden). De mediane duur van de oogaandoeningen was 1 maand (bereik: 0,03 maanden tot 14,49 maanden). De meerderheid (61,7%) van de patiënten herstelde van de oogaandoeningen.

### Pediatrische patiënten

Het algemene veiligheidsprofiel van Rozlytrek bij pediatrische patiënten is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

De veiligheid van Rozlytrek bij pediatriche patiënten is bepaald op basis van extrapolatie van gegevens van drie open-label, eenarmige klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) en gegevens van 32 pediatriche patiënten (30 patiënten die deelnamen aan STARTRK-NG en 2 patiënten die deelnamen aan STARTRK-2). Hiervan waren er 2 patiënten in de leeftijd tot 2 jaar, 23 patiënten in de leeftijd van 2 tot 11 jaar en 7 patiënten waren 12 tot 17 jaar oud.

Bijwerkingen en afwijkende laboratoriumwaarden van graad 3 of 4 van ernst die vaker (met ten minste 5% verhoging) optraden bij pediatriche patiënten ten opzichte van volwassen patiënten waren neutropenie (28,1% vs. 3,4%), gewichtstoename (21,9% vs. 6,9%), hoofdpijn (6,3% vs. 0,6%) en botfracturen (10,5% vs. 1,9%).

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens van adolescenten, maar het veiligheidsprofiel van adolescenten is vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Rozlytrek. Bij adolescenten waren de gerapporteerde bijwerkingen van graad  $\geq 3$  neutropenie en hoofdpijn.

### Ouderen

Onder de 504 patiënten die in klinische onderzoeken entrectinib kregen, waren 130 (25,8%) patiënten 65 jaar of ouder en 34 (6,7%) waren 75 jaar of ouder. Het algemene veiligheidsprofiel van entrectinib bij oudere patiënten is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij patiënten die jonger zijn dan 65 jaar. Bijwerkingen die bij ouderen vaker voorkwamen dan bij patiënten jonger dan 65 jaar waren duizeligheid (48,5% vs. 36,6%), verhoogd creatinine in het bloed (31,5% vs. 23,3%) en hypotensie (21,5% vs. 14,7%), ataxie (23,8% vs. 12,8%).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Patiënten die te maken krijgen met overdosering dienen nauwlettend in de gaten gehouden te worden en behandeld te worden met ondersteunende zorg. Er zijn geen bekende antidota voor entrectinib.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oncolytica, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EX14

#### Werkingsmechanisme

Entrectinib is een remmer van de tropomyosinereceptor-tyrosinekinasen TRKA, TRKB en TRKC (waarvoor respectievelijk gecodeerd wordt door de neurotrofe-tyrosinereceptor-kinasegenen [NTRK-genen] NTRK1, NTRK2 en NTRK3), proto-oncogentyrosine-proteïnekinase ROS (ROS1) en anaplastisch-lymfoomkinase (ALK) met IC<sub>50</sub>-waarden van 0,1 tot 2 nM. De belangrijkste actieve metaboliet van entrectinib, M5, heeft *in vitro* vergelijkbare potentie en activiteit laten zien tegen TRK, ROS1 en ALK.

Fusie-eiwitten met een TRK-, ROS1- of ALK-kinasedomein bevorderen het tumorverwekkende potentieel via hyperactivatie van daaronder gelegen signaaltransductieroutes, wat leidt tot ongeremde celproliferatie. Entrectinib liet *in vitro* en *in vivo* remming zien van kankercellijnen afkomstig van meerdere tumortypes, waaronder subcutane en intracranieële tumoren met NTRK-, ROS1- en ALK-genfusies.

Eerdere behandelingen met andere geneesmiddelen die dezelfde kinases remmen, kunnen resistentie voor entrectinib veroorzaken. De resistentiemutaties in het TRK-kinasedomein die geïdentificeerd zijn na stoppen van de behandeling met entrectinib omvatten NTRK1 (G595R, G667C) en NTRK3 (G623R, G623E en G623K). De resistentiemutaties in het ROS1-kinasedomein die geïdentificeerd zijn na het stoppen van de behandeling met entrectinib omvatten G2032R, F2004C en F2004I.

Er zijn geen moleculaire oorzaken voor primaire resistentie voor entrectinib bekend. Daarom is niet bekend of de aanwezigheid van een gelijktijdige oncogene *driver* naast een NTRK-genfusie de werkzaamheid van TRK-remming beïnvloedt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *NTRK-genfusie-positieve solide tumoren*

##### *Werkzaamheid bij volwassen patiënten*

De werkzaamheid van Rozlytrek werd onderzocht in een gepoolde subgroep met volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde solide tumoren met een NTRK-genfusie, die werden geïncloseerd in een van de drie multicenter, eenarmige klinische open-labelonderzoeken (ALKA, STARTRK-1 en STARTRK-2). De patiënten die in de gepoolde subgroep geïncloseerd werden, moesten een bevestigde NTRK-genfusie-positieve solide tumor hebben; meetbare ziekte hebben volgens *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) v1.1; een follow-upduur hebben van minimaal 12 maanden na de eerste beoordeling van de tumor na start van de behandeling en mochten geen eerdere behandeling hebben gehad met een TRK-remmer (patiënten met bekende gelijktijdig aanwezige andere *driver* mutaties werden uitgesloten). Patiënten met primaire CZS-tumoren werden apart beoordeeld volgens de *Response Assessment in Neuro-Oncology* (RANO)-criteria. Patiënten kregen 600 mg Rozlytrek eenmaaldaags oraal tot onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie. De primaire werkzaamheidseindpunten waren het objectieve responspercentage (ORR) en de responsduur (DOR) beoordeeld door *blinded independent central review* (BICR) volgens RECIST v1.1.

De werkzaamheid werd beoordeeld bij 150 volwassen patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie die in deze onderzoeken waren geïncloseerd. De demografische kenmerken en ziektekenmerken op baseline waren als volgt: 49,3% was man, de mediane leeftijd was 59 jaar (bereik: 21 jaar tot 88 jaar), 38% en 12% waren respectievelijk ouder dan 65 jaar en 75 jaar, 58,7% was blank,

26% was Aziatisch, 5,4% was van Latijns-Amerikaanse of Spaanse afkomst en 63% had nooit gerookt. Op baseline was de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-score 0 (41,3%), 1 (50%) of 2 (8,7%). Het merendeel van de patiënten (95,3%) had gemetastaseerde ziekte [de meest voorkomende locaties waren de longen (60,7%), lymfeklieren (54,7%), bot (27,3%), lever (36%) en hersenen (20%)] en 4,7% van de patiënten had lokaal uitgebreide ziekte. Van de patiënten was 81,3% eerder geopereerd en had 60,7% eerder radiotherapie gekregen voor hun kanker. Van de patiënten had 77,3% eerder een systemische behandeling gekregen voor hun kanker, waaronder chemotherapie (69,3%) en 34% van de patiënten had geen eerdere systemische behandeling gekregen voor gemetastaseerde ziekte. De meest voorkomende kankersoorten waren sarcoom (21,3%), longkanker (20,7%), speekselklierkanker (17,3%), schildklierkanker (10,7%), colorectalkanker (7,3%) en borstkanker (6%). Bij de meeste patiënten (87,3%) werd de NTRK-genfusie gedetecteerd met *next-generation sequencing* (NGS) en bij 12,7% werd de NTRK-genfusie gedetecteerd met een andere nucleïnezuur-gebaseerde test. De algehele mediane follow-upduur was 30,6 maanden vanaf ontvangst van de eerste dosis.

In tabel 7 staat een overzicht van de werkzaamheidsresultaten voor patiënten met NTRK-genfusie-positieve solide tumoren.

**Tabel 7 Algehele werkzaamheid beoordeeld door BICR bij volwassen patiënten met NTRK-genfusie-positieve solide tumoren**

Werkzaamheidseindpunt	Rozlytrek n = 150
<b>Primaire eindpunten</b> ( <i>BICR-beoordeeld, RECIST v1.1</i> )	
Objectief responspercentage	
Aantal responsen	92/150
ORR, % (95%-BI)	61,3% (53,0; 69,2)
Complete respons, n (%)	25 (16,7%)
Partiële respons, n (%)	67 (44,7%)
Responsduur*	
Aantal patiënten (%) met voorvallen	50/92 (54,3%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	20 (13,2; 31,1)
6–maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	83% (75; 91)
9–maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	77% (68; 86)
12–maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	66% (56; 76)
Betrouwbaarheidsintervallen (BI's) berekend volgens de methode van Clopper-Pearson.	
* Mediaan en percentielen gebaseerd op Kaplan-Meierschattingen	

In tabel 8 wordt het objectieve responspercentage en de responsduur per tumortype weergegeven voor volwassen patiënten met NTRK-genfusie-positieve solide tumoren.

**Tabel 8 Werkzaamheid per tumortype, voor volwassenen met NTRK-genfusie-positieve solide tumoren**

Tumortype	Patiënten (n = 150)	ORR		DOR
		n (%)	95%-BI	Bereik (maanden)
Sarcoom	32	19 (59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
Niet-kleincellig longcarcinoom	31	20 (64,5)	(45,4; 80,8)	3,7; 58,8*
Speekselkliertumoren (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
Borstkanker (secretair)	6	5 (83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
Borstkanker (niet- secretair)	2	NE, PR	NA	4,2
Borstkanker (niet nader gespecificeerd)	1	NE	NA	NA
Schildklierkanker	16	10 (62,5)	(35,4; 84,8)	5,6; 44,2*
Colorectaalcarcinoom	11	3 (27,3)	(6,0; 61,0)	1,9*; 20,0
Neuro-endocriene tumoren	5	2 (40,0)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
Hoofd-halskanker	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 32,6*
Pancreaskanker	4	3 (75,0)	(19,4; 99,4)	7,1; 12,9
Onbekende primaire kanker	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Ovariumkanker	1	geen CR/PD	NA	NA
Endometriumcarcinoom	1	PR	NA	38,2
Cholangiocarcinoom	1	PR	NA	9,3
Gastro-intestinale tumoren (overig)	1	CR	NA	30,4
Neuroblastoom	1	NE	NA	NA
Prostaatkanker	1	PD	NA	NA
Peniskanker	1	PD	NA	NA
Bijnierkanker	1	PD	NA	NA

\* Gecensureerd  
ORR: objectief responspercentage ; DOR: responsduur; MASC: *mammary analogue secretory carcinoma*; NA: niet van toepassing vanwege klein aantal of gebrek aan respons; CR: complete respons; PR: partiële respons; PD: progressieve ziekte; NE: niet in te schatten.

Vanwege de zeldzaamheid van NTRK-genfusie-positieve tumoren werden patiënten met verschillende tumortypes onderzocht. Voor bepaalde tumortypes was er een beperkt aantal patiënten, waardoor er onzekerheid in de ORR-schatting per tumortype is. De ORR bij de totale populatie kan mogelijk niet overeenkomen met de verwachte respons bij een specifiek tumortype.

De ORR bij 78 patiënten die een brede moleculaire karakterisering hebben gehad voordat ze behandeld werden met Rozlytrek was 53,8% [42,2; 65,2]; hiervan was de ORR 47,5% [34,6; 60,7] bij 61 patiënten die naast NTRK-genfusie andere genoomafwijkingen hadden en de ORR was 76,5% [50,1; 93,2] bij 17 patiënten zonder andere genoomafwijkingen.

#### *Intracraniale respons*

Een BICR-beoordeling resulteerde in een subgroep van 22 volwassen patiënten met CZS-metastasen op baseline, waaronder 13 patiënten met meetbare CZS-laesies. Een intracraniale (IC) respons beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1 werd gemeld bij 9 van deze 13 patiënten (3 CR en 6 PR), bij een ORR van 69,2% (95%-BI: 38,6; 90,9) en een mediane DOR van 17,2 maanden (95%-BI: 7,4; NE). Vijf van deze 13 patiënten hadden intracraniale radiotherapie van de hersenen gekregen in de 2 maanden voor aanvang van de behandeling met Rozlytrek.

### *Primaire CZS-tumor*

Verspreid over de drie onderzoeken waren er 12 volwassen patiënten met een primaire CZS-tumor die werden behandeld met Rozlytrek en bij wie de follow-upduur minimaal 12 maanden bedroeg. Bij 1 van de 12 volwassen patiënten was de objectieve respons beoordeeld door BICR volgens RANO.

### *Werkzaamheid bij pediatrie patiënten*

De werkzaamheid van Rozlytrek bij pediatrie patiënten van 12 jaar en ouder is gebaseerd op extrapolatie van de gegevens van drie open-label, eenarmige klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie (ALKA, STARTRK-1 en STARTRK-2) en de werkzaamheids- en farmacokinetische gegevens bij pediatrie patiënten die deelnamen aan STARTRK-NG. De beste algehele respons zoals beoordeeld door de BICR bij 5 pediatrie patiënten (alle patiënten waren jonger dan 12 jaar en hadden een follow-upduur van meer dan 6 maanden, 3 patiënten hadden solide tumoren en 2 patiënten hadden primaire CZS-tumoren) liet 2 complete responsen zien (epithelioïde glioblastoom en infantiel fibrosaroom) en 3 partiële responsen (hooggradig glioom, infantiel fibrosaroom en gemetastaseerd melanoom). De respons was bij 4 van de 5 pediatrie patiënten nog gaande op moment van data *cut-off* (zie rubriek 4.2).

### *ROS1-positief NSCLC*

De werkzaamheid van Rozlytrek werd beoordeeld in een gepoolde subgroep van patiënten met een ROS1-positief gemetastaseerd NSCLC die eenmaal daags 600 mg Rozlytrek oraal kregen en deelnamen aan een van de drie multicenter, eenarmige, open-label, klinische onderzoeken (ALKA, STARTRK-1 en STARTRK-2). Om in de gepoolde subgroep geïnccludeerd te worden, moesten de patiënten een histologisch bevestigd terugkerend of gemetastaseerd ROS1-positief NSCLC hebben, ECOG-score  $\leq 2$ , meetbare ziekte volgens RECIST v1.1, follow-upduur  $\geq 6$  maanden en geen eerdere behandeling met een ROS1-remmer hebben gehad. Alle patiënten werden onderzocht op CZS-laesies op baseline.

De primaire werkzaamheidseindpunten waren de ORR en de DOR, beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1. De secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten PFS, OS, en voor patiënten die zich op baseline presenteerden met CZS-metastasen: de intracraniale ORR (IC-ORR) en IC-DOR (ook beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1).

De werkzaamheid werd beoordeeld bij 161 patiënten met ROS1-positief NSCLC. De demografische kenmerken en ziektekenmerken op baseline waren als volgt: 35,4% was man, de mediane leeftijd was 54 jaar (bereik: 20 jaar tot 86 jaar), 24,2% en 4,3% waren respectievelijk ouder dan 65 jaar en 75 jaar, 44,1% was blank, 45,3% was Aziatisch, 4,3% was zwart, 2,6% was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst en 62,7% had nooit gerookt. Op baseline was de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-score 0 (41%), 1 (49,1%) of 2 (9,9%). Het merendeel van de patiënten (98,1%) had gemetastaseerde ziekte [de meest voorkomende locaties waren lymfeklieren (69,6%), longen (50,3%) en hersenen (32,9%)]; 1,9% van de patiënten had lokaal uitgebreide kanker en 37,3% van de patiënten had geen eerdere systemische therapie gekregen voor gemetastaseerde ziekte. ROS1-positiviteit werd bepaald met NGS bij 83% van de patiënten, met FISH bij 9% van de patiënten en met RT-PCR bij 8% van de patiënten. De algehele mediane follow-upduur was 15,8 maanden vanaf ontvangst van de eerste dosis.

In tabel 9 staan de werkzaamheidsresultaten bij patiënten met ROS1-positief NSCLC weergegeven.

**Tabel 9 Algehele werkzaamheid beoordeeld door BICR bij patiënten met ROS1-positief NSCLC**

Werkzaamheidseindpunt	Rozlytrek n = 161
<i>Primaire eindpunten (BICR-beoordeeld, RECIST v1.1)</i>	
Objectief responspercentage	108/161
Aantal responsen	67,1% (59,25; 74,27)
ORR, % (95%-BI)	
Complete respons, n (%)	14 (8,7%)
Partiële respons, n (%)	94 (58,4%)
Responsduur*	
Aantal patiënten (%) met voorvallen	48/108 (44,4%)
Bereik (maanden)	1,8**, 42,3**
6–maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	83% (76; 90)
9–maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	75% (67; 84)
12–maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	63% (53; 73)
<i>Secundaire eindpunten (BICR-beoordeeld, RECIST v1.1)</i>	
PFS	
Aantal patiënten (%) met voorvallen	82/161 (50,9%)
6–maanden PFS, % (95%-BI)	77% (70; 84)
9–maanden PFS, % (95%-BI)	66% (58; 74)
12–maanden PFS, % (95%-BI)	55% (47; 64)
Totale overleving*	
Aantal patiënten (%) met voorvallen	38/161 (23,6%)
6–maanden OS, % (95%-BI)	91% (87; 96)
9–maanden OS, % (95%-BI)	86% (81; 92)
12–maanden OS, % (95%-BI)	81% (74; 87)
Betrouwbaarheidsintervallen (BI's) berekend volgens de methode van Clopper-Pearson.	
* Voorvalvrije percentielen gebaseerd op Kaplan-Meierschattingen.	
**Gecensureerd	

Bij patiënten met ROS1-positieve NSCLC en een follow-upduur van  $\geq 12$  maanden (n = 94) bij wie de werkzaamheid kon worden beoordeeld, was de ORR 73,4% (95%-BI: 63,3; 82), de mediane DOR 16,5 maanden (95%-BI: 14,6; 28,6) en de mediane PFS 16,8 maanden (95%-BI: 12; 21,4).

#### *Intracranieële respons*

Een BICR-beoordeling resulteerde in een subgroep van 46 patiënten met ROS1-positieve NSCLC met CZS-metastasen op baseline, onder wie 24 patiënten met meetbare CZS-laesies. Intracranieële respons beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1 werd gemeld bij 19 van deze 24 patiënten (3 CR en 16 PR) bij een ORR van 79,2% (95%-BI: 57,8; 92,9). Het percentage patiënten met een DOR van  $\geq 6$  maanden,  $\geq 9$  maanden en  $\geq 12$  maanden was respectievelijk 76% (56; 97), 62% (38; 86) en 55% (29; 80) (Kaplan-Meierschattingen). Negen van deze 24 patiënten hadden intracranieële radiotherapie van de hersenen gekregen in de 2 maanden voor aanvang van de behandeling met Rozlytrek.

#### Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Rozlytrek in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling met NTRK-genfusie-positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische parameters voor entrectinib en de belangrijkste actieve metabooliet (M5) hiervan zijn gekarakteriseerd in patiënten met NTRK-genfusie-positieve solide tumoren en ROS1-positief NSCLC en gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek van entrectinib en M5 is lineair en niet dosis- of tijdsafhankelijk. Bij dagelijkse toediening van Rozlytrek wordt de steady state voor entrectinib binnen een week en voor M5 binnen twee weken bereikt.

Op basis van in-vitrogegevens is entrectinib een zwak P-gp-substraat. De precieze bijdrage van P-gp *in vivo* is onbekend. M5 is een P-gp-substraat. Entrectinib is geen substraat van BCRP, maar M5 is wel een substraat van BCRP. Entrectinib en M5 zijn geen substraten van OATP1B1 of OATP1B3.

#### Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 600 mg Rozlytrek aan niet-nuchtere patiënten met NTRK-genfusie-positief en ROS1-positief NSCLC werd entrectinib snel geabsorbeerd, waarbij de tijd tot het bereiken van de maximale plasmaconcentratie ( $T_{max}$ ) circa 4 tot 6 uur bedroeg. Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse werd de steady state voor entrectinib bij een eenmaaldaagse toediening van 600 mg binnen 5 dagen bereikt.

Er werd geen klinisch significant effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van entrectinib waargenomen.

#### Distributie

Entrectinib en de belangrijkste actieve metabooliet, M5, worden in hoge mate gebonden aan humane plasma-eiwitten, onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie. In humaan plasma vertoonden entrectinib en M5 een vergelijkbare mate van eiwitbinding, die bij een klinisch relevante concentratie > 99% bedroeg.

Na een enkelvoudige dosis entrectinib was het meetkundig gemiddelde verdelingsvolume ( $V_z/F$ ) 600 l, wat duidt op uitgebreide verdeling van het geneesmiddel. Bij meerdere diersoorten (muizen, ratten en honden) toonde entrectinib een steady state hersen-plasma-concentratieratio aan van 0,4 tot 2,2 bij klinisch relevante systemische blootstellingen.

#### Biotransformatie

Entrectinib wordt hoofdzakelijk (voor circa 76%) gemetaboliseerd door CYP3A4. De kleine bijdragen van verschillende andere CYP's en UGT1A4 zijn geschat op < 25% in totaal. De actieve metabooliet M5 (gevormd door CYP3A4) en het directe N-glucuronideconjugaat M11 (gevormd door UGT1A4) zijn de twee belangrijkste geïdentificeerde circulerende metaboolieten.

#### Eliminatie

De geschatte gemiddelde accumulatie bij steady state na eenmaaldaagse toediening van 600 mg entrectinib was volgens het populatiefarmacokinetische model 1,89 ( $\pm 0,381$ ) en voor M5 2,01 ( $\pm 0,437$ ). Na toediening van een enkelvoudige dosis [ $^{14}C$ ]-gelabeld entrectinib werd 83% van de radioactiviteit uitgescheiden in de feces (36% van de dosis als onveranderde entrectinib en 22% als M5) met minimale uitscheiding (3%) in de urine.

Entrectinib en M5 zijn verantwoordelijk voor circa 73% van de radioactiviteit in de systemische circulatie bij  $C_{max}$  en voor ongeveer de helft van de totale radioactiviteit op basis van de  $AUC_{inf}$ .

De op basis van de populatiefarmacokinetische analyse geschatte schijnbare klaring  $Cl/F$  was 19,6 l/uur voor entrectinib en 52,4 l/uur voor M5. De geschatte eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 20 uur voor entrectinib en 40 uur voor M5.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Entrectinib vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het doseringsbereik van 100 mg tot 600 mg.

#### Farmacokinetiek bij speciale populaties

##### Pediatrische patiënten

Gegevens afkomstig uit populatiefarmacokinetische analyses tonen aan dat een dosis van 400 mg Rozlytrek eenmaal daags voor een BSA van 1,11 m<sup>2</sup> tot 1,50 m<sup>2</sup> en een dosis van 600 mg Rozlytrek eenmaal daags voor een BSA van  $\geq 1,51$  m<sup>2</sup> bij pediatriese patiënten van 12 jaar en ouder een systemische blootstelling oplevert die vergelijkbaar is met de blootstelling die bereikt wordt bij volwassenen die behandeld worden met 600 mg Rozlytrek eenmaal daags.

##### Ouderen

Bij farmacokinetische analyse werden er geen verschillen in blootstelling aan entrectinib aangetoond tussen patiënten ouder dan 65 jaar en jongere volwassenen.

##### Verminderde nierfunctie

Van entrectinib en de actieve metaboliet M5 worden verwaarloosbare hoeveelheden (circa 3% van de dosis) onveranderd uitgescheiden in de urine, wat erop duidt dat klaring door de nieren een kleine rol speelt bij de eliminatie van entrectinib. Op basis van populatiefarmacokinetische analyse wordt de farmacokinetiek van entrectinib niet significant beïnvloed bij een verminderde nierfunctie. De invloed van een ernstig verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van entrectinib is niet bekend.

##### Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van entrectinib is onderzocht bij proefpersonen met een licht verminderde leverfunctie (*Child-Pugh A*), een matig verminderde leverfunctie (*Child-Pugh B*) of een ernstig verminderde leverfunctie (*Child-Pugh C*), ten opzichte van proefpersonen met een normale leverfunctie. Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg entrectinib liet de gecombineerde  $AUC_{last}$  van entrectinib en M5 geen relevante verandering zien in de groepen met een verminderde leverfunctie vergeleken met de groep met een normale leverfunctie. De  $AUC_{last}$  meetkundig gemiddelde ratio (90%-BI) was 1,30 (0,889; 1,89) voor de groep met een licht verminderde leverfunctie, 1,24 (0,886; 1,73) voor de groep met een matig verminderde leverfunctie en 1,39 (0,988; 1,95) voor de groep met een ernstig verminderde leverfunctie vergeleken met de groep met een normale leverfunctie. De  $AUC_{last (fu)}$  meetkundig gemiddelde ratio (90%-BI) voor ongebonden entrectinib en M5 was 1,91 (1,21; 3,02) voor de groep met een licht verminderde leverfunctie, 1,57 (1,06; 2,31) voor de groep met een matig verminderde leverfunctie en 2,34 (1,57; 3,48) voor de groep met een ernstig verminderde leverfunctie vergeleken met de groep met een normale leverfunctie. Hoewel het effect van een verminderde leverfunctie op de ongebonden farmacokinetische parameters over het algemeen dezelfde richting volgde als de totale farmacokinetische parameters, moeten de resultaten vanwege de hoge niet-specifieke binding in de buffer en de hoge variabiliteit met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Naast de geringe toename van de blootstelling aan entrectinib werd er een hoge variabiliteit in systemische blootstelling waargenomen en overlaptten de blootstellingen in alle onderzoeksgroepen (zie rubriek 4.2).



### Effecten van leeftijd, lichaamsgewicht, etniciteit en geslacht

Er werd op basis van leeftijd (4 jaar tot 86 jaar), geslacht, etniciteit (Aziatisch, zwart, blank) en lichaamsgewicht (32 kg tot 130 kg) geen klinisch significant verschil in de farmacokinetiek van entrectinib waargenomen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Carcinogeniteit

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van entrectinib vast te stellen.

#### Genotoxiciteit

*In vitro* was entrectinib bij de bacteriële omgekeerde mutatietest (Ames-test) niet mutageen, maar liet het potentie voor abnormale chromosoomsegregatie (aneugeen potentieel) zien in gekweekte humane lymfocyten uit perifere bloed. Entrectinib was bij de micronucleustest bij ratten *in vivo* niet clastogeen of aneugeen en induceerde bij een comet-bepaling bij ratten geen DNA-schade.

#### Verminderde vruchtbaarheid

Er zijn geen gerichte vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd om het effect van entrectinib te bepalen. Bij toxicologische onderzoeken bij ratten en honden met herhaalde doseringen werden geen bijwerkingen van entrectinib op mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen bij blootstellingsniveaus van, respectievelijk, circa 2,4 keer en circa 0,6 keer het blootstellingsniveau voor mensen op basis van de AUC bij gebruik van de aanbevolen dosering voor mensen.

#### Reproductietoxiciteit

Bij een onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten werden maternale toxiciteit (verminderde toename van het lichaamsgewicht en verminderde voedselinname) en foetale misvormingen (met inbegrip van sluitingsdefecten en misvormingen van ruggenwervels en ribben) waargenomen bij gebruik van entrectinib in een dosering van 200 mg/kg/dag, overeenkomend met ongeveer 2 keer het blootstellingsniveau voor mensen op basis van de AUC bij gebruik van de aanbevolen dosering. Dosisafhankelijke responsen voor foetale gewichtsafname (lage, middelhoge en hoge dosis) en verminderde skeletale ossificatie (middelhoge en hoge dosis) werden waargenomen bij blootstellingsniveaus overeenkomend met < 2 keer het blootstellingsniveau voor mensen op basis van de AUC bij gebruik van de aanbevolen dosering.

#### Toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering

In onderzoeken met herhaalde doseringen bij volwassen ratten en honden en juveniele ratten werden toxiciteiten gerelateerd aan entrectinib waargenomen in het CZS (convulsies, abnormaal lopen, tremoren) bij  $\geq 0,2$  keer het blootstellingsniveau voor mensen op basis van de  $C_{max}$  bij de aanbevolen dosering, op de huid (korstjes/zweren) en verlaagde aantallen rode bloedcellen werden waargenomen bij  $\geq 0,1$  keer het blootstellingsniveau voor mensen op basis van de AUC bij de aanbevolen dosering. Bij volwassen ratten en honden werden effecten op de lever (verhoogde ALAT en hepatocellulaire necrose) waargenomen bij  $\geq 0,6$  keer het blootstellingsniveau voor mensen op basis van de AUC bij de aanbevolen dosering. Bij honden werden ook diarree bij  $\geq 0,1$  keer het blootstellingsniveau voor mensen op basis van de AUC bij de aanbevolen dosering en verlenging van het QT/QTc-interval bij  $\geq 0,1$  keer het blootstellingsniveau voor mensen op basis van de  $C_{max}$  bij de aanbevolen dosering waargenomen.

## Toxicologisch onderzoek bij juveniele ratten

Bij een 13 weken durend toxicologisch onderzoek met juveniele ratten kregen de dieren een dagelijkse dosering vanaf dag 7 tot dag 97 na de geboorte (ongeveer vergelijkbaar met de periode vanaf vlak na de geboorte tot volwassenheid bij mensen). Naast effecten op het CZS werden ptosis en effecten op de huid, verlaagde aantallen rode bloedcellen en effecten op de groei en ontwikkeling waargenomen tijdens de periode van dosering en herstel, waaronder verminderde toename van het lichaamsgewicht en verlate geslachtsrijpheid (bij  $\geq 4$  mg/kg/dag, ongeveer 0,1 keer de blootstelling voor mensen op basis van de AUC bij gebruik van de aanbevolen dosering). Achterstanden bij gedragsneurologische beoordelingen, waaronder *Functional Observational Battery*-testen (verminderde afstand tussen de achterpoten bij landing, verminderde grijpkracht voor- en achterpoten die op latere leeftijd tot uiting leek te komen) en leer- en geheugentesten (bij  $\geq 8$  mg/kg/dag, ongeveer 0,2 keer de blootstelling voor mensen op basis van de AUC bij gebruik van de aanbevolen dosering) en verkorte femurlengte (bij  $\geq 16$  mg/kg/dag, ongeveer 0,3 keer de blootstelling voor mensen op basis van de AUC bij gebruik van de aanbevolen dosering) werden gezien.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule

Wijnsteenzuur  
Lactose  
Hypromellose  
Crospovidon  
Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

#### Omhuysel van de capsule

Hypromellose  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172 – harde capsules van 100 mg)  
Zonnegeel FCF (E110 – harde capsules van 200 mg)

#### Drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### Rozlytrek 100 mg harde capsules

HDPE-flessen met een inhoud van 30 harde capsules met een moeilijk door kinderen te openen, verzegelde sluiting en silicagel als droogmiddel geïntegreerd in de dop.

### Rozlytrek 200 mg harde capsules

HDPE-flessen met een inhoud van 90 harde capsules met een moeilijk door kinderen te openen, verzegelde sluiting en silicagel als droogmiddel geïntegreerd in de dop.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2020  
Datum van laatste verlenging: 30 mei 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): Om de werkzaamheid van entrectinib verder te karakteriseren bij patiënten met CZS-ziekte op baseline moet de vergunninghouder een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek versus crizotinib bij behandelingsnaïeve NSCLC-patiënten met ROS1 uitvoeren en indienen. Het primaire eindpunt bij de subgroep van patiënten met CZS-metastasen op baseline wordt de PFS. Het klinisch onderzoeksrapport moet worden ingediend voor:	31 december 2027

**E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
De vergunninghouder moet een gepoolde analyse indienen van een hoger aantal NTRK-fusie-positieve patiënten uit de lopende onderzoeken STARTRK-2 en STARTRK-NG en elk aanvullend klinisch onderzoek uitgevoerd volgens een goedgekeurd protocol, om de histologie-onafhankelijke werkzaamheid van entrectinib bij volwassen en pediatrie patiënten verder te kunnen bevestigen. De vergunninghouder moet de beschikbare resultaten indienen van een interimanalyse van de veiligheid en werkzaamheid bij volwassen en pediatrie NTRK-patiënten, waaronder adolescenten, die op werkzaamheid beoordeelbaar waren volgens het geïntegreerde statistische analyseplan.	31 maart 2027
Om het effect van de aan- of afwezigheid van andere moleculaire veranderingen op de werkzaamheid van entrectinib te onderzoeken moet de vergunninghouder de resultaten indienen van de genomische profilering van tumoren met plasma en/of weefsel, indien beschikbaar op baseline en bij progressie, samen met klinische uitkomstverbanden per tumorhistologie bij de patiënten uit de bijgewerkte gepoolde analyse.	31 maart 2027

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rozlytrek 100 mg harde capsules  
entrectinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 100 mg entrectinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

30 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1460/001

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

rozlytrek 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rozlytrek 100 mg harde capsules  
entrectinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 100 mg entrectinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

30 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rozlytrek 200 mg harde capsules  
entrectinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 200 mg entrectinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose en azokleurstof zonnegeel FCF (E110). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

90 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1460/002

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

rozlytrek 200 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rozlytrek 200 mg harde capsules  
entrectinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 200 mg entrectinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose en azokleurstof zonnegeel FCF (E110). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

90 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Rozlytrek 100 mg harde capsules**

### **Rozlytrek 200 mg harde capsules**

entrectinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Rozlytrek en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Rozlytrek en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

#### **Wat is Rozlytrek?**

Rozlytrek is een middel tegen kanker dat de werkzame stof entrectinib bevat.

#### **Waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van:

- volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder met solide tumoren (kanker) in verschillende delen van het lichaam die worden veroorzaakt door een verandering in het neurotrofe-tyrosinekinasereceptor (NTRK)-gen, of;
- volwassenen met een vorm van longkanker die ‘niet-kleincellige longkanker’ (NSCLC) wordt genoemd die wordt veroorzaakt door een verandering in het ROS1-gen.

#### NTRK-genfusie-positieve solide tumoren

Dit middel wordt gebruikt als:

- een test aangeeft dat uw kankercellen een verandering hebben in genen met de naam NTRK en uitgezaaid zijn in het aangetaste orgaan of naar andere organen in uw lichaam, of als een operatie om de kanker weg te halen waarschijnlijk zal leiden tot ernstige complicaties (zie hieronder ‘Hoe werkt dit middel?’);
- en u niet eerder bent behandeld met middelen die NTRK-remmers heten;
- en andere behandelingen niet hebben gewerkt of niet geschikt zijn voor u.

## ROS1-positieve niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Dit middel wordt gebruikt als uw longkanker:

- ‘ROS1-positief’ is – dit betekent dat uw kankercellen een verandering hebben in een gen met de naam ROS1 (zie hieronder ‘Hoe werkt dit middel?’);
- en gevorderd is – bijvoorbeeld dat het is uitgezaaid naar andere delen van uw lichaam (metastasen);
- en u niet eerder bent behandeld met middelen die ROS1-remmers heten.

### **Hoe werkt dit middel?**

Dit middel blokkeert de werking van afwijkende enzymen die worden veroorzaakt door een verandering in de NTRK- of ROS1-genen die deze enzymen maken. Deze foute enzymen stimuleren de kankercellen om te groeien.

Dit middel kan de groei van de kanker vertragen of stoppen. Ook kan dit middel helpen uw kanker kleiner te laten worden.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- als u onlangs klachten heeft gehad van geheugenverlies, verwardheid, waanvoorstellingen (hallucinaties) of een verandering in uw mentale gesteldheid;
- als u botbreuken heeft gehad of een ziekte heeft waardoor uw botten eerder kunnen breken, ook wel osteoporose of osteopenie genoemd;
- als u geneesmiddelen gebruikt om de hoeveelheid urinezuur in uw bloed te verlagen;
- als u lijdt aan hartfalen (uw hart kan dan niet meer genoeg bloed rondpompen om uw lichaam van voldoende zuurstof te voorzien) – mogelijke klachten zijn onder andere hoesten, kortademigheid en zwelling in uw benen of armen;
- als u een hartaandoening heeft of heeft gehad, of een probleem met de prikkelgeleiding van uw hart dat ‘verlengd QTc-interval’ wordt genoemd – dit is te zien op een hartfilmpje (ook wel een ‘elektrocardiogram’ of ‘ECG’ genoemd) of een lage hoeveelheid elektrolyten (kalium, magnesium, calcium of fosfor) in uw bloed;
- als u een erfelijke aandoening heeft met de naam ‘galactose-intolerantie’, ‘aangeboren lactasedeficiëntie’ of ‘glucose-galactosemalabsorptie’.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Rozlytrek nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Rozlytrek kan namelijk de werking van sommige andere geneesmiddelen beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de werking van Rozlytrek beïnvloeden.

Het is vooral belangrijk dat u het uw arts of apotheker vertelt als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (antimycotica) – bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, voriconazol of posaconazol;
- geneesmiddelen voor de behandeling van aids/hiv-infectie – bijvoorbeeld ritonavir of saquinavir;
- een kruidengeneesmiddel tegen depressie – sint-janskruid;
- geneesmiddelen om epileptische aanvallen te stoppen (anti-epileptica) – bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine of fenobarbital;
- geneesmiddelen tegen tuberculose – bijvoorbeeld rifampicine of rifabutine;
- geneesmiddelen voor de behandeling van vaste vormen van kanker of bloedkanker – topotecan, lapatinib, mitoxantron, apalutamide, methotrexaat;
- een geneesmiddel tegen ontsteking van gewrichten (reumatoïde artritis) – methotrexaat;
- een geneesmiddel tegen migraine-achtige hoofdpijn – ergotamine;
- een geneesmiddel voor verlichting van ernstige pijn – fentanyl;
- een geneesmiddel bij psychische ziekte (psychoses) of bij onvrijwillige bewegingen en geluiden, ook wel syndroom van Gilles de la Tourette genoemd – pimozide;
- een geneesmiddel bij een onregelmatige hartslag – kinidine;
- geneesmiddelen die worden gebruikt om de vorming van bloedpropjes tegen te gaan – warfarine, dabigatranetexilaat;
- geneesmiddelen tegen omhoogkomend maagzuur (brandend maagzuur) – cisapride, omeprazol;
- geneesmiddelen die het cholesterol in het bloed verlagen – atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine;
- geneesmiddelen die het afweersysteem van het lichaam onderdrukken of voorkomen dat het lichaam een getransplanteerd orgaan afstoot – sirolimus, tacrolimus, ciclosporine;
- geneesmiddelen tegen depressie – paroxetine, fluvoxamine;
- geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen – repaglinide, tolbutamide;
- geneesmiddelen tegen een hoge bloeddruk – bosentan, felodipine, nifedipine, verapamil.

Gebruikt u een of meer van de bovenstaande geneesmiddelen (of twijfelt u daarover)? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Rozlytrek inneemt.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Tijdens uw behandeling met dit geneesmiddel mag u geen grapefruitsap drinken en geen grapefruit of bittere (Sevilla-)sinaasappelen eten. Dit zou de hoeveelheid geneesmiddel in uw bloed namelijk kunnen laten stijgen tot een schadelijk niveau.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

#### Vrouwen en anticonceptie

U mag niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, want het zou schadelijk kunnen zijn voor de baby. Als u zwanger kunt worden, moet u zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tot minimaal 5 weken na het stoppen met de behandeling.

Het is niet bekend of dit middel de werking remt van anticonceptie (de pil of middelen die in uw lichaam worden ingebracht en hormoon afgeven). Gebruik daarom nog een andere betrouwbare methode van anticonceptie (bijvoorbeeld condoms) zodat u niet zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt en tot 5 weken na het stoppen met de behandeling.

Bespreek met uw arts wat de beste anticonceptiemethoden voor u en uw partner zijn.

## Mannen en anticonceptie

Als u een vrouwelijke partner heeft, mag zij niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, want het zou schadelijk kunnen zijn voor de baby. Als uw vrouwelijke partner zwanger kan worden, moet u zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tot minimaal 3 maanden na het stoppen met de behandeling. Bespreek met uw arts wat de beste anticonceptiemethoden voor u en uw partner zijn.

## Zwangerschap

- Neem dit middel niet in als u zwanger bent. Het zou namelijk schadelijk kunnen zijn voor uw baby.
- Vertel het direct aan uw arts als u zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel of in de 5 weken na het innemen van uw laatste dosis.

## Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is namelijk niet bekend of het in de moedermelk terecht kan komen en daardoor schadelijk zou kunnen zijn voor uw baby.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen. Door dit geneesmiddel kunt u last krijgen van:

- wazig zien;
- duizeligheid;
- flauwvallen (bewusteloosheid);
- vermoeidheid;
- veranderingen in uw geestelijke toestand, verwardheid of dingen zien die er niet zijn (hallucinaties).

Als dit gebeurt, mag u geen voertuigen besturen, niet fietsen of zware machines bedienen totdat uw klachten verdwenen zijn. Bespreek met uw arts of apotheker of u voertuigen mag besturen of machines mag bedienen.

## **Rozlytrek bevat:**

- **lactose** (een bepaald soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.
- **zonnegeel FCF (E110), alleen in de harde capsules van 200 mg.** Dit is een kleurstof die allergische reacties kan veroorzaken.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **Hoeveel moet u innemen?**

### Volwassenen

- De aanbevolen dosering is eenmaal daags 3 capsules van 200 mg (totale hoeveelheid 600 mg).
- Als u zich onwel voelt, kan uw arts in sommige gevallen uw dosering verlagen, de behandeling voor korte tijd onderbreken of de behandeling volledig stoppen.

## Kinderen

- Dit geneesmiddel kan worden gebruikt bij kinderen van 12 jaar en ouder.
- Uw arts bepaalt wat de juiste dosis is om te gebruiken – dat hangt af van de lengte en het gewicht van het kind.

### **Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel in via de mond – met of zonder voedsel. Slik elke capsule in zijn geheel door. Maak de capsules niet open en los ze niet op, omdat de inhoud van de capsule erg bitter is.

### **Heeft u gebraakt na het innemen van dit middel?**

Heeft u direct na het innemen van een dosis van dit geneesmiddel gebraakt? Neem dan een nieuwe dosis in.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem direct contact op met een arts of ga direct naar een ziekenhuis als u te veel van dit geneesmiddel heeft ingenomen. Neem de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Is uw volgende dosis meer dan 12 uur later? Neem dan de vergeten dosis in zodra u eraan denkt.
- Is uw volgende dosis minder dan 12 uur later? Neem dan de vergeten dosis niet meer in. Neem uw volgende dosis vervolgens gewoon op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij u dit met uw arts besproken heeft. Het is belangrijk om dit geneesmiddel elke dag in te nemen zolang als uw arts het aan u voorschrijft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De hieronder genoemde bijwerkingen kunnen bij dit geneesmiddel voorkomen.

### **Ernstige bijwerkingen**

Vertel het uw arts direct als u een of meer van de onderstaande bijwerkingen krijgt na het innemen van dit geneesmiddel. Uw arts kan uw dosering verlagen, uw behandeling voor korte tijd onderbreken of uw behandeling volledig stoppen:

- u moet hoesten, bent kortademig en heeft opgezwollen benen of armen (vochtophoping). Dit kunnen klachten zijn van hartproblemen;
- u bent verward, heeft veranderingen in uw stemming, geheugenproblemen of u ziet dingen die er niet zijn (hallucinaties);
- u voelt zich duizelig of licht in uw hoofd, of u voelt uw hartslag onregelmatig of sneller kloppen, wat kan wijzen op een afwijkend hartritme;
- u heeft pijn in uw gewrichten, botpijn, misvormingen of een veranderde manier van bewegen, dit kan een teken zijn van een botbreuk;

- u heeft nierproblemen of gewrichtsontsteking (artritis), dit kan komen door een hoog gehalte urinezuur in uw bloed.

Vertel het direct aan uw arts als u een of meer van de bovenstaande bijwerkingen krijgt.

### **Overige bijwerkingen**

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een of meer van de volgende bijwerkingen krijgt:

**Zeer vaak:** komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- vermoeidheid;
- verstopping;
- smaakveranderingen;
- het gevoel hebben wankel op uw benen te staan of duizeligheid;
- zwellen;
- diarree;
- misselijkheid;
- abnormaal gevoel van aanraking, wat voelt als jeuk, tintelingen of een branderig gevoel;
- te weinig rode bloedcellen (bloedarmoede);
- kortademigheid;
- gewichtstoename;
- verhoogde waarde van creatinine in het bloed (creatinine is een stof die normaal gesproken door de nieren wordt uitgescheiden in de urine);
- braken;
- hoesten;
- koorts;
- spierpijn;
- pijn, waaronder rugpijn, nekpijn, skeletspierpijn, pijn in armen en/of benen;
- maag- of gewrichtspijn;
- botpijn, misvormingen of een veranderde manier van bewegen (botbreuken);
- hoofdpijn;
- lage bloeddruk;
- verhoogde waarden in het bloed van bepaalde leverenzymen (ASAT/ALAT);
- een abnormaal onaangenaam gevoel in uw armen of benen;
- verlies van spiercoördinatie, wankel zijn bij het lopen;
- verstoring van normaal slaappatroon;
- longinfectie;
- urineweginfectie;
- spierzwakte;
- verminderde eetlust;
- wazig zien;
- huiduitslag;
- verminderd aantal van een bepaald soort witte bloedcellen die neutrofielen worden genoemd;
- niet in staat zijn de blaas volledig te legen;
- slikproblemen.

**Vaak:** komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- stemmingsstoornissen;
- uitdroging;
- vocht in uw longen;
- flauwvallen;
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht.

**Soms:** komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- veranderingen van bepaalde stoffen in uw bloed die worden veroorzaakt door snelle afbraak van tumorcellen, waardoor schade aan organen kan ontstaan, waaronder nieren, hart en lever (tumorlyssyndroom).

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een of meer van de bovenstaande bijwerkingen krijgt.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is entrectinib.

Rozlytrek 100 mg: elke capsule bevat 100 mg entrectinib.

Rozlytrek 200 mg: elke capsule bevat 200 mg entrectinib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- *Inhoud van de capsule:* wijnsteenzuur, lactose (zie rubriek 2, 'Rozlytrek bevat lactose'), hypromellose, crospovidon, microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat.
- *Omhulsel van de capsule:* hypromellose, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172; voor Rozlytrek 100 mg), zonnegeel FCF (E110; voor Rozlytrek 200 mg). Zie rubriek 2 'Rozlytrek bevat zonnegeel FCF (E110)'.
- *Drukinkt:* schellak, propyleenglycol, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

#### **Hoe ziet Rozlytrek eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Rozlytrek 100 mg harde capsules zijn ondoorzichtig geel en de romp is bedrukt met "ENT 100" in blauw.

Rozlytrek 200 mg harde capsules zijn ondoorzichtig oranje en de romp is bedrukt met "ENT 200" in blauw.



De capsules worden geleverd in flessen met daarin een van de volgende hoeveelheden:

- 30 harde capsules van Rozlytrek 100 mg, of
- 90 harde capsules van Rozlytrek 200 mg.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

#### **Portugal**

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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.