

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 100 mg harde kapsler
Rozlytrek 200 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Rozlytrek 100 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 100 mg entrectinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 65 mg laktose.

Rozlytrek 200 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 200 mg entrectinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Rozlytrek 100 mg harde kapsler

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

Rozlytrek 200 mg harde kapsler

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (*NTRK*)-genfusjon,

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Seleksjon av pasienter

NTRK-genfusjonspositive solide tumorer

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

ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft

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

Dosering

Voksne

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

Pediatrisk populasjon

Til pediatriske pasienter 12 år eller eldre, er den anbefalte dosen entrektinib 300 mg/m² kroppsoverflate (BSA) én gang daglig (se tabell 1).

Tabell 1: Anbefalt dosering til pediatriske pasienter

Kroppsoverflate (BSA)	Dosering én gang daglig
1,11 m ² til 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

Behandlingsvarighet

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

Forsinket eller glemt dose

Dersom en planlagt dose med Rozlytrek er glemt, kan pasienten ta denne dosen med mindre den neste dosen skal tas innen 12 timer. Dersom oppkast forekommer umiddelbart etter at en dose med Rozlytrek er tatt, kan pasienten gjenta denne dosen.

Dosejusteringer

Håndtering av bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling med Rozlytrek, ved spesifikke bivirkninger (se tabell 4) eller basert på legens vurdering av pasientens sikkerhet eller toleranse.

Voksne

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

Tabell 2: Skjema for dosereduksjon hos voksne pasienter

Skjema for dosereduksjon	Dosenivå
Anbefalt dose	600 mg én gang daglig
Første dosereduksjon	400 mg én gang daglig
Andre dosereduksjon	200 mg én gang daglig

Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter 12 år eller eldre, kan dosen med Rozlytrek reduseres opptil 2 ganger, basert på toleranse (se tabell 3).

Hos noen pasienter er et intermitterende doseringsskjema nødvendig for å oppnå den anbefalte reduserte totale ukedosen for barn. Dersom en pasient ikke tolererer den laveste reduserte dosen, bør behandling med Rozlytrek seponeres permanent.

Tabell 3: Skjema for dosereduksjon hos pediatriske pasienter

Handling		BSA 1,11 m ² til 1,50 m ² (Én gang daglig)	BSA ≥ 1,51 m ² (Én gang daglig)
Anbefalt dose		400 mg	600 mg
Første dosereduksjon		300 mg	400 mg
Andre dosereduksjon		200 mg, 5 dager hver uke*	200 mg
*5 dager hver uke: mandag, onsdag, fredag, lørdag og søndag			

Anbefalinger for dosejustering for Rozlytrek hos voksne og pediatriske pasienter ved spesifikke bivirkninger er oppgitt i tabell 4 (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 4: Anbefalte dosejusteringer for Rozlytrek ved bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter

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

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

Sterke eller moderate CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere hos voksne og pediatriske pasienter 12 år og eldre bør unngås (se pkt. 4.4).

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt for pasienter med lett (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). For pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør leverfunksjon og bivirkninger overvåkes nøye (se tabell 4).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av entrektinib hos barn i alderen under 12 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Rozlytrek er til oral bruk. De harde kapslene skal svelges hele og skal ikke åpnes eller oppløses fordi innholdet i kapselen er veldig bittert. Rozlytrek kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2), men bør ikke tas sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på tvers av tumortyper

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

Kognitive forstyrrelser

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

Basert på alvorlighetsgraden av de kognitive forstyrrelsene, bør Rozlytrek-behandling justeres som beskrevet i tabell 4 under pkt. 4.2.

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

Frakturer

Frakturer har blitt rapportert hos 25,0 % (19/76) av pediatrike pasienter behandlet med Rozlytrek i kliniske studier (se pkt. 4.8). Frakturer oppstod oftest hos pediatrike pasienter under 12 år. De var lokalisert i nedre ekstremitet (med en tilbøyelighet til å oppstå i femur, tibia, fot og fibula). Hos både voksne og pediatrike pasienter oppstod noen frakturer i forbindelse med et fall eller andre traumer mot det berørte området. Fraktur oppstod mer enn én gang hos tretten pediatrike pasienter. Behandling med Rozlytrek ble avbrutt på grunn av fraktur hos tre pediatrike pasienter. Majoriteten av frakturhendelser hos pediatrike pasienter helet. Fem pediatrike pasienter seponerte behandling med Rozlytrek på grunn av frakturer.

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

Hyperurikemi

Hyperurikemi er observert hos pasienter behandlet med entrektinib. Serum urinsyrenivåer bør måles før oppstart med Rozlytrek og periodevis under behandlingen. Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på hyperurikemi. Behandling med urinsyresenkende legemidler bør settes i gang hvis det er klinisk indisert, og Rozlytrek holdes tilbake ved tegn og symptomer på hyperurikemi. Rozlytrek-dosen bør justeres basert på alvorlighetsgrad som beskrevet i tabell 4 i pkt. 4.2.

Kongestiv hjertesvikt

Kongestiv hjertesvikt har blitt rapportert hos mindre enn 5 % av pasientene på tvers av kliniske studier med Rozlytrek (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene ble observert hos pasienter med eller uten hjertesykdom i anamnesen, og opphørte hos 70 % av disse pasientene etter oppstart av passende kliniske tiltak og/eller etter dosereduksjon/doseavbrudd med Rozlytrek.

Hos pasienter med symptomer eller kjente risikofaktorer for kongestiv hjertesvikt, bør venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon (LVEF) kontrolleres før oppstart av behandling med Rozlytrek. Pasienter

som mottar Rozlytrek bør overvåkes nøye, og pasienter med kliniske tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt, inkludert kortpustethet eller ødem, bør utredes og behandles som klinisk hensiktsmessig.

Basert på alvorlighetsgraden av kongestiv hjertesvikt, bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i tabell 4 under pkt. 4.2.

Forlengelse av QTc intervall

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

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

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

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

Basert på alvorlighetsgraden av QTc-forlengelse, bør behandling med Rozlytrek justeres som beskrevet i tabell 4 under pkt. 4.2.

Fertile kvinner

Rozlytrek kan forårsake fosterskade når det administreres til gravide kvinner. Fertile kvinner skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling og i opptil 5 uker etter den siste dosen med Rozlytrek. Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling med Rozlytrek og i 3 måneder etter siste dose (se pkt. 4.6 og 5.3).

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig bruk av en sterk eller moderat CYP3A-hemmer under behandling med Rozlytrek øker plasmakonsentrasjonen av entrektinib (se pkt. 4.5), noe som kan øke frekvensen eller alvorlighetsgraden av bivirkninger. Hos voksne og pediatriske pasienter 12 år og eldre, bør bruk av en sterk eller moderat CYP3A-hemmer samtidig med Rozlytrek unngås. For voksne pasienter, hvis bruk av en CYP3A-hemmer samtidig med Rozlytrek ikke kan unngås, bør Rozlytrek-dosen reduseres (se pkt. 4.2).

Under behandling med Rozlytrek bør inntak av grapefrukt og produkter som inneholder grapefrukt unngås.

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

Laktoseintoleranse

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

Paraoransje FCF (E 110)

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Entrektrinibs effekt på andre legemidler

Entrektrinibs effekt på CYP-substrater

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

Entrektrinibs effekt på P-glykoprotein (P-gp)-substrater

In vitro-data antyder at entrektrinib har et hemmende potensial på P-glykoprotein (P-gp).

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

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

Entrektrinibs effekt på BCRP-substrater

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

Entrektrinibs effekt på andre transportersubstrater

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

Entrektrinibs effekt på substrater av PXR-regulerte enzymer

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

Orale prevensjonsmidler

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

Effekt av andre legemidler på entrekтинib

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

Effekt av CYP3A- eller P-gp-induktorer på entrekтинib

Samtidig administrering av en enkeltdose oral entrekтинib og gjentatte orale doser med rifampicin, en sterk CYP3A-induktor, reduserte entrekтинibs AUC_{inf} med 77 % og C_{max} med 56 %.

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

Effekt av CYP3A- eller P-gp-hemmere på entrekтинib

Samtidig administrering av en enkeltdose oral entrekтинib og itraconazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte entrekтинibs AUC_{inf} med 600 % og C_{max} med 173 %.

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

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

Effekt av legemidler som øker gastrisk pH på entrekтинib

Samtidig administrering av en enkeltdose på 600 mg entrekтинib og en protonpumpehemmer (PPI), lansoprazol, reduserte entrekтинibs AUC med 25 % og C_{max} med 23 %.

Ingen dosejustering er nødvendig når entrekтинib administreres samtidig med protonpumpehemmere eller andre legemidler som øker gastrisk pH (f.eks. H₂-reseptorantagonister eller antacida).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

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

Fertile kvinnelige pasienter skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling og i minst 5 uker etter den siste dosen av Rozlytrek. Det er foreløpig ukjent om entrekтинib kan redusere effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Kvinner som bruker systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler anbefales derfor å benytte en barrieremetode i tillegg.

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

Graviditet

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

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

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

Amming

Det er ukjent om entrektinib eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling med Rozlytrek.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) var fatigue, forstoppelse, dysgeusi, ødem, svimmelhet, diaré, kvalme, dysestesi, dyspné, anemi, vektøkning, økt blodkreatinin, smerter, kognitive lidelser, oppkast, hoste og feber. De hyppigste alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) var lungeinfeksjon (5,2 %), dyspné (4,6 %), kognitiv svekkelse (3,8 %), pleuraeffusjon (3,0 %) og frakturer (3,8 %). Permanent seponering på grunn av en bivirkning forekom hos 4,6 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Tabell 5 og 6 oppsummerer bivirkninger (ADR) som forekom hos voksne og pediatriske pasienter som ble behandlet med Rozlytrek i tre kliniske studier hos voksne (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) og en klinisk studie med pediatriske pasienter (STARTRK-NG). Median varighet av eksponeringen var 5,5 måneder.

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

Tabell 5: Bivirkninger som forekom hos voksne og pediatriske pasienter behandlet med Rozlytrek i kliniske studier (N=504)

Organklassesytem	Bivirkning			
		Alle grader (%)	Frekvenskategori (Alle grader)	Grad 3-4 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Lungeinfeksjon ¹	13,1	Svært vanlige	6,0*
	Urinveisinfeksjon	12,7	Svært vanlige	2,6
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	28,2	Svært vanlige	9,7
	Nøytropeni ²	11,3	Svært vanlige	4,4
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektøkning	26,4	Svært vanlige	7,3
	Redusert appetitt	11,9	Svært vanlige	0,2
	Hyperurikemi	9,1	Vanlige	1,8
	Dehydrering	7,9	Vanlige	1,0
	Tumorlysesyndrom	0,2	Mindre vanlige	0,2*
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi	42,3	Svært vanlige	0,4
	Svimmelhet ³	39,7	Svært vanlige	1,2
	Dysetesi ⁴	29,0	Svært vanlige	0,2
	Kognitive lidelser ⁵	24,2	Svært vanlige	4,4
	Hodepine	17,5	Svært vanlige	1,0
	Perifer sensorisk nevropati ⁶	15,7	Svært vanlige	1,0
	Atakasi ⁷	15,7	Svært vanlige	0,8
	Søvnforstyrrelser ⁸	13,5	Svært vanlige	0,4
	Humørforstyrrelser ⁹	9,1	Vanlige	0,6
	Synkope	4,6	Vanlige	3,0
Øyesykdommer	Tåkesyn ¹⁰	11,9	Svært vanlige	0,4
Hjertesykdommer	Kongestiv hjertesvikt ¹¹	3,0	Vanlige	2,2
	Elektrokardiogram QTc forlengelse	2,0	Vanlige	0,6
Karsykdommer	Hypotensjon ¹²	16,5	Svært vanlige	2,4
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	27,0	Svært vanlige	5,8*
	Hoste	21,4	Svært vanlige	0,6
	Pleuraeffusjon	6,9	Vanlige	2,8
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	42,9	Svært vanlige	0,4
	Diaré	33,5	Svært vanlige	2,6
	Kvalme	32,1	Svært vanlige	0,8
	Oppkast	23,2	Svært vanlige	1,2
	Smerter i abdomen	11,1	Svært vanlige	0,6
	Dysfagi	10,1	Svært vanlige	0,4
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet ASAT	17,5	Svært vanlige	3,6
	Forhøyet ALAT	16,1	Svært vanlige	3,4
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ¹³	11,5	Svært vanlige	1,4
	Fotosensitivitetsreaksjon	2,8	Vanlige	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	19,6	Svært vanlige	0,6
	Artralgi	19,0	Svært vanlige	0,6
	Muskelsvakhet	12,3	Svært vanlige	1,2
	Frakturer ^{14, 15}	10,5	Svært vanlige	3,3
Sykdommer i nyre og urinveier	Økt kreatinin i blod	25,4	Svært vanlige	0,6
	Urinretensjon ¹⁶	10,9	Svært vanlige	0,6

Organklasser	Bivirkning			
		Alle grader (%)	Frekvenskategori (Alle grader)	Grad 3-4 (%)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue ¹⁷	45,0	Svært vanlige	5,0
	Ødem ¹⁸	37,3	Svært vanlige	1,4
	Smerte ¹⁹	24,4	Svært vanlige	1,6
	Feber	20,0	Svært vanlige	0,8
* Grad 3 til 5, inkludert fatale bivirkninger (inkludert 2 hendelser med lungebetennelse, 2 hendelser med dyspné og 1 hendelse med tumourlysesyndrom) ¹ Lungeinfeksjon (bronkitt, nedre luftveisinfeksjon, lungeinfeksjon, pneumoni, luftveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon) ² Nøytropeni (nøytropeni, redusert antall nøytrofile) ³ Svimmelhet (svimmelhet, vertigo, postural svimmelhet) ⁴ Dysestesi (parestesi, hyperestesi, hypoestesi, dysestesi) ⁵ Kognitive lidelser (kognitive lidelser, forvirringstilstand, oppmerksomhetsforstyrrelse, nedsatt hukommelse, amnesi, endringer i mental status, hallusinasjon, delirium, synshallusinasjon og mental lidelse) ⁶ Perifer sensorisk nevropati (nevralgi, perifer nevropati, perifer motorisk nevropati, perifer sensorisk nevropati) ⁷ Ataksi (ataksi, balanseforstyrrelser, forstyrrelser i gange) ⁸ Søvnforstyrrelser (hypersomni, søvnløshet, søvnlidelser, døsighet) ⁹ Humørforstyrrelser (angst, affektlabilitet, affektive lidelser, agitasjon, nedstemthet, følelse av eufori, humørforandringer, humørsvingninger, irritabilitet, depresjon, dystymi, psykomotorisk retardasjon) ¹⁰ Tåkesyn (diplopi, tåkesyn, nedsatt syn) ¹¹ Kongestiv hjertesvikt (akutt høyre ventrikkelsvikt, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kronisk høyre ventrikkelsvikt, redusert ejeksjonsfraksjon, pulmonært ødem) ¹² Hypotensjon (hypotensjon, ortostatisk hypotensjon) ¹³ Utslett (utslett, makulopapulært utslett, kløende utslett, erytematøst utslett, papulært utslett) ¹⁴ Frakturer (ankelfraktur, lårhalsbrudd, femurfraktur, fibulafraktur, fotfraktur, fraktur, humerusfraktur, kjevebrudd, fraktur i nedre ekstremitet, patologisk brudd, ribbeinsbrudd, spinal kompresjonsfraktur, ryggmargsbrudd, stressfraktur, tibiafraktur, håndleddsbrudd) ¹⁵ Data basert på 798 sikkerhets-evaluerbare pasienter fra 2. august 2022 data cut-off ¹⁶ Urinretensjon (urinretensjon, urininkontinens, problemer med å starte eller opprettholde en urinstråle, vannlatingsplager, akutt vannlatingstrang) ¹⁷ Fatigue (fatigue, asteni) ¹⁸ Ødem (ansiktsødem, væskeretensjon, generalisert ødem, lokalt ødem, ødem, perifert ødem, perifer hevelse) ¹⁹ Smerte (ryggsmarter, nakkesmerter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, muskel-skjelettsmerter, smerter i ekstremiteter)				

Tabell 6: Bivirkninger som forekom hos pediatriske pasienter behandlet med Rozlytrek i kliniske studier

Organklasser	Frekvens	Ungdommer ¹ (N = 7)	Alle pediatriske pasienter (N = 32)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige		Urinveisinfeksjon (18,8 %) Lungeinfeksjon (12,5 %)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi (57,1 %) Nøytropeni (42,9 %)	Anemi (59,4 %) Nøytropeni (43,8 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Vektøkning (57,1 %) Redusert appetitt (14,3 %)	Vektøkning (50 %) Redusert appetitt (31,3 %) Dehydrering (25 %)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Dysgeusi (42,9 %) Dysetesi (28,6 %) Humørforstyrrelser (28,6 %) Kognitive lidelser (14,3 %) Hodepine (14,3 %) Synkope (14,3 %) Perifer sensorisk nevropati (14,3 %) Søvnforstyrrelser (14,3 %)	Hodepine (31,3 %) Dysgeusi (21,9 %) Humørforstyrrelser (28,1 %) Ataksi (15,6 %) Søvnforstyrrelser (13,3 %) Svimmelhet (12,5 %) Perifer sensorisk nevropati (12,5 %)
Øyesykdommer	Svært vanlige	Tåkesyn (14,3 %)	
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon (14,3 %)	Hypotensjon (18,8 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Dyspné (28,6 %) Hoste (28,6 %)	Dyspné (18,8 %) Hoste (50 %) Plauraeffusjon (12,5 %)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme (71,4 %) Smerter i abdomen (28,6 %) Forstoppelse (28,6 %)	Kvalme (46,9 %) Smerter i abdomen (28,1 %) Forstoppelse (43,8 %) Oppkast (34,4 %) Diaré (37,5 %)
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Forhøyet ASAT (57,1 %) Forhøyet ALAT (42,9 %)	Forhøyet ASAT (50 %) Forhøyet ALAT (50 %)
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige		Utslett (25 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Frakturer ² (15,4 %) Artralgi (14,3 %) Myalgi (14,3 %)	Frakturer ² (25,0 %)
	Svært vanlige	Muskelsvakhet (28,6 %)	Muskelsvakhet (18,8 %)
Sykdommer i nyre og urinveier		Økt kreatinin i blod (57,1 %)	Økt kreatinin i blod (43,8 %) Urinretensjon (21,9 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue (42,9 %) Smerte (57,1 %) Feber (57,1 %)	Fatigue (43,8 %) Smerte (46,9 %) Feber (56,3 %) Ødem (18,8 %)

% refererer til alle grader

¹Ungdommer (12 til <18 år): Grad ≥3 reaksjoner rapportert var nøytropeni og hodepine

²Data basert på 76 sikkerhets-evaluerbare pediatriske pasienter, inkludert 13 ungdommer, fra 2. august 2022 data cut off

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kognitive lidelser

Ulike kognitive symptomer er rapportert på tvers av kliniske studier (se pkt. 4.4). Disse inkluderer hendelser som kognitive lidelser (6,3 %), forvirringstilstander (7,3 %), oppmerksomhetsforstyrrelser (3,8 %), nedsatt hukommelse (4,2 %), amnesi (2,8 %), endringer i mental status (1,2 %), hallusinasjoner (1,0 %), delirium (0,8 %), synshallusinasjoner (0,4 %) og mentale forstyrrelser (0,2 %). Hos 4,4 % av pasientene ble grad 3 kognitive lidelser rapportert. Hos voksne pasienter med sykdom i sentralnervesystemet (CNS) ved baseline var det en høyere frekvens av disse bivirkningene (29,7 %) sammenlignet med pasienter uten sykdom i CNS ved baseline (23,1 %). Median tid til kognitive lidelser oppstod var 0,92 måneder.

Frakturer

9,0 % (65/722) av voksne pasienter og 25,0 % (19/76) av pediatriske pasienter opplevde frakturer. Generelt var det utilstrekkelig vurdering av om tumor var involvert på frakturstedet, men radiologiske funn hos noen voksne pasienter indikerte muligens at tumor kunne være involvert. Hos både voksne og pediatriske pasienter var de fleste frakturer i hofte eller i nedre ekstremitet (f.eks. i femur eller tibial aksel), og noen frakturer oppstod i forbindelse med et fall eller andre traumer.

Median tid til fraktur oppstod var 8,1 måneder (variasjon: 0,26 måneder til 45,34 måneder) hos voksne. Behandling med Rozlytrek ble avbrutt hos 26,2 % av voksne som opplevde frakturer. Behandling med Rozlytrek ble avbrutt på grunn av frakturer hos sytten voksne pasienter. Ingen pasienter seponerte behandling på grunn av frakturer.

Totalt 47 frakturer ble rapportert hos 19 pediatriske pasienter. Median tid til fraktur oppstod var 4,3 måneder (variasjon: 2,0 måneder til 28,65 måneder) hos pediatriske pasienter. Behandling med Rozlytrek ble avbrutt hos 15,8 % (3/19) av de pediatriske pasientene som opplevde frakturer. Ni av frakturene var grad 2 og åtte av frakturene var grad 3. Seks av grad 3-frakturene var alvorlige. Det var ingen rapporter om at tumor var involvert på frakturstedet.

Ataksi

Ataksi (inkludert hendelser med ataksi, balanseforstyrrelser og forstyrrelser i gange) ble rapportert hos 15,7 % av pasientene. Median tid til ataksi oppstod var 0,4 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 28,19 måneder), og median varighet var 0,7 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 11,99 måneder). Hos de fleste pasientene (67,1 %) gikk ataksi bort. Atakasirelaterte bivirkninger ble observert hyppigere hos eldre pasienter (23,8 %) sammenliknet med pasienter under 65 år (12,8 %).

Synkope

Synkope ble rapportert hos 4,6 % av pasientene. Hos noen pasienter ble det rapportert om synkope med samtidig hypotensjon, dehydrering eller forlengelse av QTc. Hos andre pasienter ble det ikke rapportert om andre samtidige forhold.

Forlengelse av QTc-intervall

Blant de 504 pasientene som fikk entrectinib på tvers av kliniske studier, opplevde 17 pasienter (4,0 %) med minst én EKG-vurdering etter baseline en QTcF-intervallforlengelse på > 60 ms etter oppstart av entrectinib. 12 pasienter (2,8 %) hadde et QTcF-intervall på $\geq$ 500 ms (pkt. 4.4).

Perifer sensorisk nevropati

Perifer sensorisk nevropati ble rapportert hos 15,7 % av pasientene. Median tid til bivirkningen oppstod var 0,49 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 20,93 måneder). Median varighet var 0,8 måneder (variasjon: 0,07 måneder til 6,01 måneder). Hos de fleste pasientene (55,7 %) gikk perifer nevropati bort.

Øyesykdommer

Øyesykdommer rapportert på tvers av de kliniske studiene inkluderte hendelser som tåkesyn (8,5 %), diplopi (2,6 %) og nedsatt syn (1,6 %). Median tid til øyesykdommer oppstod var 1,9 måneder (variasjon: 0,03 måneder til 21,59 måneder). Median varighet av øyesykdommer var 1 måned (variasjon: 0,03 måneder til 14,49 måneder). Hos de fleste pasientene (61,7 %) gikk øyesykdommen bort.

Pediatrisk populasjon

Den samlede sikkerhetsprofilen til Rozlytrek hos barn er tilsvarende sikkerhetsprofilen hos voksne.

Sikkerhetsprofilen for Rozlytrek hos barn ble etablert basert på ekstrapolering av data fra tre åpne, enarmede kliniske studier hos voksne pasienter med solide tumorer med en *NTRK*-genfusjon (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2), og data fra 32 pediatriske pasienter (30 pasienter inkludert i STARTRK-NG og 2 pasienter inkludert i STARTRK-2). Av disse var 2 pasienter under 2 år, 23 pasienter var fra 2 til 11 år, og 7 pasienter var fra 12 til 17 år.

Bivirkninger og unormale laboratorieverdier med alvorlighetsgrad 3 eller 4 som forekom hyppigere (minst 5 % økt forekomst) hos pediatriske pasienter sammenlignet med voksne pasienter, var nøytropeni (28,1 % mot 3,4 %), vektøkning (21,9 % mot 6,9 %), hodepine (6,3 % mot 0,6 %) og beinfrakturer (10,5 % mot 1,9 %).

Det er begrensede sikkerhetsdata hos ungdommer, men sikkerhetsprofilen hos ungdommer er tilsvarende den samlede sikkerhetsprofilen til Rozlytrek. Bivirkninger med alvorlighetsgrad ≥ 3 som ble rapportert hos ungdommer var nøytropeni og hodepine.

Eldre

Blant de 504 pasientene som fikk entrectinib på tvers av de kliniske studiene, var 130 pasienter (25,8 %) 65 år eller eldre. 34 (6,7 %) var 75 år eller eldre. Den totale sikkerhetsprofilen til entrectinib hos eldre pasienter er tilsvarende sikkerhetsprofilen som er observert hos pasienter under 65 år. Bivirkninger som forekom hyppigere hos eldre sammenliknet med pasienter under 65 år var svimmelhet (48,5 % mot 36,6 %), økt blodkreatinin (31,5 % mot 23,3 %), hypotensjon (21,5 % mot 14,7 %) og ataksi (23,8 % mot 12,8 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Entrektinib er en hemmer av tropomyosin reseptor tyrosinkinaser TRKA, TRKB og TRKC (kodet av henholdsvis nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (*NTRK*)-genene *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3*), proto-onkogen tyrosin-proteinkinase ROS (*ROS1*) og anaplastisk lymfomkinase (ALK), med IC₅₀-verdier fra 0,1 til 2 nM. Den aktive hovedmetabolitten til entrektinib, M5, viste tilsvarende *in vitro* potens og aktivitet mot TRK, ROS1 og ALK.

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

NTRK-genfusjonspositive solide tumorer

Effekt hos voksne pasienter

Effekten av Rozlytrek ble vurdert i en samlet undergruppe av voksne pasienter med inoperable eller metastatiske solide tumorer med en *NTRK*-genfusjon som var inkludert i en av tre multisenter, enarmede, ikke-blindete kliniske studier (ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2). For å bli inkludert i den samlede undergruppen måtte pasientene ha bekreftet *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer, målbar sykdom etter Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, og minst 12 måneders oppfølging etter den første tumorevalueringen etter oppstart av behandling. De måtte ikke ha fått noen tidligere behandling med en TRK-hemmer (pasienter med samtidige drivermutasjoner, der dette var kjent, ble ekskludert). Pasienter med primære CNS-tumorer ble vurdert separat ved bruk av «Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria» (RANO). Pasientene fikk Rozlytrek 600 mg oralt én gang daglig inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. De primære effektendepunktene var objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR) vurdert ved Blinded Independent Central Review (BICR) i henhold til RECIST v1.1.

Effekt ble vurdert hos 150 voksne pasienter inkludert i disse studiene med solide tumorer med en *NTRK*-genfusjon. Baseline demografiske og sykdomskarakteristika var: 49,3 % menn, median alder 59 år (variasjon: 21 år til 88 år), 38 % var 65 år eller eldre, 12 % var 75 år eller eldre, 58,7 % hvite kaukasiere, 26 % asiater og 5,4 % spanskættede eller latinamerikanere og 63 % ikke-røykere. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatus ved baseline var 0 (41,3 %), 1 (50 %) eller 2 (8,7 %). De fleste pasientene (95,3 %) hadde metastatisk sykdom [de vanligste stedene var lungene (60,7 %), lymfeknutene (54,7 %), skjelett (27,3 %), lever (36 %) og hjernen (20 %)]. 4,7 % av pasientene hadde lokalavansert sykdom. Henholdsvis 81,3 % og 60,7 % av pasientene hadde blitt behandlet med kirurgi og stråling for sin kreftsykdom. 77,3 % av pasientene hadde tidligere fått systemisk behandling mot kreft, inkludert kjemoterapi (69,3 %). 34 % av pasientene hadde ikke fått noen tidligere systemisk behandling for metastatisk sykdom. De vanligste kreftformene var sarkom (21,3 %), lungekreft (20,7 %), spyttkjertelsvulster (17,3 %), thyreoideakreft (10,7 %), kolorektalkreft (7,3 %) og brystkreft (6 %). De fleste pasientene (87,3 %) hadde en *NTRK*-genfusjon detektert ved neste generasjons sekvensering (NGS). Hos 12,7 % ble en *NTRK*-genfusjon detektert ved andre nukleinsyrebaserte tester. Total median varighet av oppfølging var 30,6 måneder.

Effektresultater fra pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7: Total effekt vurdert ved BICR hos voksne med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer

Effektendepunkt	Rozlytrek N = 150
Primære endepunkter (BICR-vurdert; RECIST 1.1)	
Objektiv responsrate (ORR)	
Antall med respons	92/150
ORR % (95 % KI)	61,3 % (53,0, 69,2)
Komplett respons, n (%)	25 (16,7 %)
Delvis respons n (%)	67 (44,7 %)
Varighet av respons (DOR)*	
Antall (%) pasienter med hendelser	50/92 (54,3 %)
Median, måneder (95 % KI)	20 (13,2, 31,1)
6-måneders varig respons % (95 % KI)	83 % (75, 91)
9-måneders varig respons % (95 % KI)	77 % (68,86)
12-måneders varig respons % (95 % KI)	66 % (56,76)
Konfidensintervall (KI) beregnet ved Clopper-Pearson-metode.	
*Median og persentiler basert på Kaplan-Meier-estimat	

Objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR) etter tumortype hos voksne pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer er vist i tabell 8 nedenfor.

Tabell 8: Effekt etter tumortype hos voksne med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer

Tumortype	Pasienter (N = 150)	ORR		DOR
		n (%)	95 % KI	Variasjon (måneders)
Sarkom	32	19 (59,4)	(40,6, 76,3)	2,8, 44,6*
Ikke-småcellet lungekreft	31	20 (64,5)	(45,4, 80,8)	3,7, 58,8*
Spyttkjertelkreft (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1, 95,6)	2,8, 49,7*
Brystkreft (sekretorisk)	6	5 (83,3)	(35,9, 99,6)	5,5, 53,4*
Brystkreft (ikke-sekretorisk)	2	NE, PR	NA	4,2
Brystkreft (uten nærmere beskrivelse)	1	NE	NA	NA
Tyreoideakreft	16	10 (62,5)	(35,4, 84,8)	5,6, 44,2*
Kolorektal kreft	11	3 (27,3)	(6,0, 61,0)	1,9*, 20,0
Nevroendokrin kreft	5	2 (40,0)	(5,3, 85,3)	11,1, 31,1
Hode og hals	5	3 (60,0)	(14,7, 94,7)	4,0, 32,6*
Pankreaskreft	4	3 (75,0)	(19,4, 99,4)	7,1, 12,9
Kreft av ukjent opphav	3	1 (33,3)	(0,8, 90,6)	9,1
Ovariekreft	1	Ikke CR/PD	NA	NA
Endometrikarsinom	1	PR	NA	38,2
Kolangiokarsinom	1	PR	NA	9,3
Gastrointestinal kreft (annen)	1	CR	NA	30,4
Nevroblastom	1	NE	NA	NA
Prostatakreft	1	PD	NA	NA
Peniskreft	1	PD	NA	NA
Binyrekreft	1	PD	NA	NA

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

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

ORR hos 78 pasienter med omfattende molekyllær karakterisering før Rozlytrek-behandling var 53,8 % [42,2, 65,2], og av disse var ORR hos 61 pasienter med andre genforandringer i tillegg til *NTRK*-genfusjon 47,5 % [34,6, 60,7]. ORR hos 17 pasienter uten andre genforandringer var 76,5 % [50,1, 93,2].

Intrakraniell respons

En BICR-vurdering resulterte i en undergruppe på 22 voksne pasienter med CNS-metastaser ved baseline, inkludert 13 pasienter med målbare CNS-lesjoner. Intrakraniell (IK) respons vurdert ved BICR i henhold til RECIST v1.1 ble rapportert hos 9 av disse 13 pasientene (3 med komplett respons og 6 med delvis respons). ORR var 69,2 % (95 % KI: 38,6, 90,9) og median DOR var 17,2 måneder (95 % KI: 7,4, NE). 5 av disse 13 pasientene hadde fått intrakraniell strålebehandling mot hjernen i løpet av de siste 2 månedene før oppstart av Rozlytrek-behandling.

Primær CNS-tumor

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

Effekt hos pediatriske pasienter

Effekten av Rozlytrek hos pediatriske pasienter 12 år og eldre, er basert på ekstrapolering av data fra 3 åpne, enarmede kliniske studier hos voksne med solide tumorer med et *NTRK*-fusjons-gen (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2), og effekt- og farmakokinetikk-data fra pediatriske pasienter som var inkludert i STARTRK-NG. Den beste totale responsen som ble vurdert ved BICR var hos 5 barn (alle var under 12 år og var fulgt opp i mer enn 6 måneder; 3 pasienter hadde solide tumorer og 2 pasienter hadde primære CNS-tumorer) som viste 2 komplette responser (epitelioid glioblastom og infantilt fibrosarkom) og 3 delvise responser (høygradig gliom, infantilt fibrosarkom og metastatisk melanom). Fire av 5 pediatriske pasientene hadde pågående respons ved oppfølgingsslutt i studien (se pkt. 4.2).

ROS1-positiv NSCLC

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

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

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

Effektresultater fra pasienter med *ROS1*-positive NSCLC er oppsummert i tabell 9.

Tabell 9: Total effekt vurdert ved BICR hos pasienter med ROS1-positive NSCLC

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

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

Intrakraniell respons

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

Betinget godkjenning

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

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

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rozlytrek i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen i behandlingen av *NTRK*-genfusjonspositive lokalavanserte eller metastatiske solide tumorer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Data fra farmakokinetiske populasjonsanalyser viser at hos pediatriske pasienter 12 år og eldre, vil en dose på 400 mg Rozlytrek én gang daglig for BSA område 1,11 m² til 1,50 m², og en dose på 600 mg Rozlytrek én gang daglig for BSA område $\geq 1,51$ m² resultere i en tilsvarende systemisk eksponering som hos voksne behandlet med 600 mg Rozlytrek én gang daglig.

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Effekter av alder, kroppsvekt, avstamning og kjønn

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til entrektinib ble observert basert på alder (4 år til 86 år), kjønn, avstamning (asiatisk, afrikansk og europeisk) og kroppsvekt (32 kg til 130 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

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

Gentoksisitet

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

Redusert fertilitet

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

Reproduksjonstoksisitet

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

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

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

Studie av toksisitet hos unge rotter

I en 13-ukers toksikologistudie med unge rotter, ble dyrene dosert daglig fra postnatal dag 7 til dag 97 (tilsvarer omtrent nyfødtalder til voksen alder hos mennesker). I tillegg til effekter på CNS, ble ptose, effekter på hud, reduserte RBC-parametre og effekt på vekst og utvikling observert i doserings- og restitusjonsperiodene. Dette inkluderte redusert økning av kroppsvekt og forsinket kjønnsmodning (ved ≥ 4 mg/kg/dag, ca. 0,1 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose). Avvik på nevrologiske atferdsmessige målinger ble observert, inkludert avvik ved «functional observational battery» (FOB)-vurdering (nedsatt utover vending av foten når den settes ned, nedsatt gripestyrke i forlemmer og baklemmer som så ut til å manifestere seg ved en seinere alder), læringsevne og hukommelse (ved > 8 mg/kg/dag, ca. 0,2 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose) og redusert femurlengde (ved > 16 mg/kg/dag, ca. 0,3 ganger human eksponering målt som AUC ved anbefalt dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Vinsyre
Laktose
Hypromellose
Krysspovidon
Mikrokrystallinsk cellulose
Kolloidal vannfri silika
Magnesiumstearat

Kapselskall

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172 – 100 mg harde kapsler)
Paraoransje FCF (E 110, for oransje opakt kapselskall – 200 mg harde kapsler)

Trykkfarge

Skjellakk
Propylenglykol
Indigokarmin aluminiumslakk (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Rozlytrek 100 mg harde kapsler

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

Rozlytrek 200 mg harde kapsler

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. juli 2020
Dato for siste fornyelse: 30. mai 2022

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rozlytrek 100 mg harde kapsler
entrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg entrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

30 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1460/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

rozlytrek 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 100 mg harde kapsler
entrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg entrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

30 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLERUNG

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rozlytrek 200 mg harde kapsler
entrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 200 mg entrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/20/1460/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

rozlytrek 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rozlytrek 200 mg harde kapsler
entrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 200 mg entrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

90 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Rozlytrek 100 mg kapsler, harde

Rozlytrek 200 mg kapsler, harde
entrectinib

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Rozlytrek er og hva det brukes mot

Hva Rozlytrek er

Rozlytrek er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet entrectinib.

Hva Rozlytrek brukes mot

Rozlytrek brukes til å behandle enten:

- voksne og barn fra 12 år med kreftsvulster i ulike deler av kroppen som er forårsaket av en forandring i nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (*NTRK*)-genet, eller
- voksne med en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som er forårsaket av en forandring i *ROS1*-genet.

NTRK-genfusjons-positiv solid kreftsvulst

Det brukes dersom:

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

ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Det brukes dersom lungekreften din:

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

Hvordan Rozlytrek virker

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Rozlytrek

Bruk ikke Rozlytrek

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rozlytrek dersom:

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

Andre legemidler og Rozlytrek

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

Du bør spesielt fortelle legen din eller apoteket hvis du bruker noen av følgende legemidler:

- legemidler mot soppinfeksjoner (antifungale midler) – slik som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- legemidler som brukes for å behandle ervervet immunsviktsyndrom (aids)/humant immunsvikt-virus (hiv) – slik som ritonavir eller sakvinavir
- et plantebasert legemiddel mot depresjon - johannesurt
- legemidler som stopper kramper eller krampeanfallet (antiepileptika) – slik som fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital
- legemidler mot tuberkulose – slik som rifampicin, rifabutin

- legemidler til behandling av solide kreftsvulster og blodkreft – topotekan, lapatinib, mitoksantron, apalutamid, metotreksat
- et legemiddel mot leddbetennelse eller autoimmun sykdom i ledd (revmatoid artritt) – metotreksat
- et legemiddel mot hodepine av type migrene - ergotamin
- et legemiddel mot sterke smerter - fentanyl
- et legemiddel mot psykisk sykdom (psykoser) eller mot ufrivillige bevegelser og lyder, også kalt Tourettes syndrom - pimozid
- et legemiddel mot uregelmessig hjerterytme - kinidin
- legemidler som forebygger blodpropp – warfarin, dabigatraneteksilat
- legemidler mot gastrisk refluks (halsbrann) – cisaprid, omeprazol
- legemidler som reduserer kolesterolnivået i blodet – atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin
- legemidler som hemmer immunforsvaret og som forhindrer kroppen i å avstøte et transplantert organ – sirolimus, takrolimus, ciklosporin
- legemidler mot depresjon – paroksetin, fluvoksamin
- legemidler som reduserer blodsukknivået – repaglinid, tolbutamid
- legemidler mot høyt blodtrykk – bosentan, felodipin, nifedipin verapamil.

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

Inntak av Rozlytrek sammen med mat og drikke

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

Graviditet og amming og fertilitet

Kvinner og prevensjon

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

Det er ikke kjent om Rozlytrek kan redusere effekten av medikamentelle prevensjonsmidler (piller eller implantater med hormonelle prevensjonsmidler). Du bør i tillegg bruke en annen pålitelig prevensjonsmetode som en barrieremetode (f.eks. kondom), slik at du ikke blir gravid mens du tar Rozlytrek og i 5 uker etter at du har avsluttet behandlingen.

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

Menn og prevensjon

Din kvinnelige partner bør ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet, fordi det kan skade barnet. Dersom din kvinnelige partner kan bli gravid, skal du bruke svært sikker prevensjon under behandlingen og i minst 3 måneder etter å ha avsluttet behandlingen. Snakk med legen din om hvilken prevensjonsmetode som passer best for deg og din partner.

Graviditet

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

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

Rozlytrek kan påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Rozlytrek kan gjøre at du:

- har tåkesyn
- føler deg svimmel
- besvimer (mister bevisstheten)
- føler deg trøtt
- opplever endringer i din mentale tilstand, føler deg forvirret eller ser ting som ikke er der (hallusinasjoner).

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

Rozlytrek inneholder:

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

3. Hvordan du bruker Rozlytrek

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

Hvor mye du skal ta

Voksne

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

Barn

- Rozlytrek kan brukes til barn 12 år og eldre.
- Legen vil regne ut riktig dose som skal brukes – dette vil avhenge av barnets høyde og vekt.

Hvordan du skal ta Rozlytrek

Rozlytrek skal tas via munnen – med eller uten mat. Svelg kapslene hele. Ikke åpne eller løs opp kapslene siden innholdet er veldig bittert.

Dersom du kaster opp etter å ha tatt Rozlytrek

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

Dersom du tar for mye av Rozlytrek

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

Dersom du har glemt å ta Rozlytrek

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

Dersom du avbryter behandling med Rozlytrek

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever noe av det følgende etter å ha tatt Rozlytrek - legen din kan redusere dosen, avbryte behandlingen for en kort periode eller avbryte behandlingen din fullstendig:

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

Andre bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige: kan påvirke flere enn 1 av 10 personer:

- trøtthet (fatigue)
- forstoppelse
- smaksforandringer
- ustøhet eller svimmelhet
- hevelse
- diaré
- føle seg syk
- unormal kløende, kriblende eller brennende følelse ved berøring
- mangel på røde blodceller (anemi)
- kortpustethet
- vektøkning
- økt kreatininnivå i blodet (et stoff som til normalt utskilles i urinen via nyrene)
- oppkast
- hoste
- feber
- muskelsmerter

- smerter, inkludert ryggmerter, nakkesmerter, muskel- og skjelettsmerter, smerter i armer og bein
- mage- eller leddsmerter
- beinsmerter, deformiteter eller endringer i evnen til å bevege deg (beinbrudd)
- hodepine
- lavt blodtrykk
- økte nivåer av visse leverenzymmer i blodet (ASAT/ALAT)
- unormal, ubehagelig følelse i armer og bein
- tap av muskelkoordinasjon, ustøhet når man går
- forstyrrelse i normalt søvnmonster
- lungeinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- muskelsvakhet
- redusert appetitt
- tåkesyn
- utslett
- redusert antall av en type hvite blodceller som kalles nøytrofile
- manglende evne til å tømme blæra helt
- vanskeligheter med å svelge

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer:

- humørforandringer
- dehydrering
- væske i lungene
- besvimelse
- økt følsomhet for sollys i huden

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer:

- endret nivå av enkelte stoffer i blodet ditt på grunn av hurtig nedbryting av kreftceller. Dette kan skade organer som nyre, hjerte og lever.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av de ovenstående bivirkningene.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Rozlytrek

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i originalemballasjen. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rozlytrek

Virkestoffet er entrektinib.

Rozlytrek 100 mg: hver kapsel inneholder 100 mg entrektinib

Rozlytrek 200 mg: hver kapsel inneholder 200 mg entrektinib

Andre innholdsstoffer er:

- *Kapselinnhold:* vinsyre, laktose (se avsnitt 2 «Rozlytrek inneholder laktose»), hypromellose, krysspovidon, mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat.
- *Kapselskall:* hypromellose, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172, i Rozlytrek 100 mg kapsler), paraoransje FCF (E 110, i Rozlytrek 200 mg, se avsnitt 2 «Rozlytrek inneholder paraoransje FCF (E 110)»).
- *Trykkfarge:* skjellakk, propylenglykol, indigokarmin aluminiumslakk (E 132).

Hvordan Rozlytrek ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Kapslene leveres i bokser som inneholder enten:

- 30 harde kapsler med Rozlytrek 100 mg, eller
- 90 harde kapsler med Rozlytrek 200 mg.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

België/Belgique/Belgien

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

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.