

Rozlytrek

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-tyrosinereceptor-kinase (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/m² lichaamsoppervlakte (BSA) entrectinib eenmaal daags (zie tabel 1).

Tabel 1 Aanbevolen dosering voor pediatrische patiënten

Lichaamsoppervlakte (BSA)	Eenmaaldaagse dosis
1,11 m ² tot 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	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

Schema voor dosisverlaging	Dosisniveau
Aanbevolen dosis	600 mg eenmaal daags
Eerste dosisverlaging	400 mg eenmaal daags
Tweede dosisverlaging	200 mg eenmaal daags

Pediatische 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 pediatische patiënten. De behandeling met Rozlytrek moet definitief worden gestaakt als patiënten de laagste verlaagde dosis niet kunnen verdragen.

Tabel 3 Schema voor dosisverlaging bij pediatische patiënten

Actie	BSA van 1,11 m ² tot 1,50 m ² (eenmaal daags)	BSA ≥ 1,51 m ² (eenmaal daags)
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 pediatische 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 pediatische patiënten in geval van bijwerkingen

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
Congestief hartfalen	Symptomatisch bij lichte tot matige activiteit of inspanning, ook indien interventie is geïndiceerd (graad 2 of 3)	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad ≤ 1 is opgetreden Hervat de behandeling met een verlaagde dosis
	Ernstig met symptomen bij rust, minimale activiteit of inspanning, of indien interventie is geïndiceerd (graad 4)	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad ≤ 1 is opgetreden Hervat de behandeling met een verlaagde dosis of staak de behandeling, zoals klinisch aangewezen
Cognitieve aandoeningen	Onverdraagbare, maar matige veranderingen die activiteiten in dagelijks leven beïnvloeden (onverdraagbaar graad 2)	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad ≤ 1 of naar baseline is opgetreden Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau of een verlaagde dosis, zoals klinisch aangewezen
	Ernstige veranderingen die activiteiten in dagelijks leven beperken (graad 3)	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad ≤ 1 of naar baseline is opgetreden Hervat de behandeling met een verlaagde dosis
	Onmiddellijke interventie vereist voor het voorval (graad 4)	<ul style="list-style-type: none"> Staak de behandeling met Rozlytrek bij langdurige, ernstige of onverdraagbare bijwerkingen, zoals klinisch aangewezen
Hyperurikemie	Symptomatisch of graad 4	<ul style="list-style-type: none"> Start met uraatverlagende middelen Onderbreek Rozlytrek tot verbetering van klachten of symptomen Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau of een verlaagde dosis
Verlenging van het QT-interval	QTc 481 tot 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar baseline is opgetreden Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau
	QTc boven de 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek Rozlytrek tot verbetering van QTc-interval naar baseline is opgetreden Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau indien factoren die QT-verlenging veroorzaken zijn geïdentificeerd en gecorrigeerd Hervat de behandeling met een verlaagde dosis indien andere factoren die QT-verlenging veroorzaken niet zijn geïdentificeerd
	Torsade de pointes; polymorfe ventriculaire tachycardie; symptomen van ernstige aritmie	<ul style="list-style-type: none"> Staak permanent de behandeling met Rozlytrek
Verhoging van transaminase	Graad 3	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad ≤ 1 of naar baseline is opgetreden Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau als verbetering optreedt binnen 4 weken Staak permanent de behandeling als de bijwerking niet binnen 4 weken is verdwenen Hervat de behandeling met een verlaagde dosis als terugkerende bijwerkingen van graad 3 zijn verbeterd binnen 4 weken
	Graad 4	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad ≤ 1 of naar baseline is opgetreden Hervat de behandeling met een verlaagde dosis als verbetering binnen 4 weken is opgetreden Staak permanent de behandeling als de bijwerking niet binnen 4 weken is verdwenen Staak permanent de behandeling bij terugkerende bijwerkingen van graad 4
	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"> Staak permanent de behandeling met Rozlytrek
Anemie of neutropenie	Graad 3 of 4	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek Rozlytrek tot verbetering naar graad ≤ 2 of naar baseline is opgetreden Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau of een verlaagde dosis, zoals klinisch aangewezen

Andere klinisch relevante bijwerkingen	Graad 3 of 4	<ul style="list-style-type: none"> • Onderbreek Rozlytrek tot de bijwerking is verdwenen of verbetering naar graad ≤ 1 of naar baseline is opgetreden • Hervat de behandeling met hetzelfde dosisniveau of een verlaagde dosis indien verbetering binnen 4 weken is opgetreden • Overweeg de behandeling permanent te staken als de bijwerking niet binnen 4 weken is verdwenen • Staak permanent de behandeling bij terugkerende bijwerkingen van graad 4
*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 ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie. De veiligheid en werkzaamheid van entrectinib zijn niet onderzocht bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

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 21,9% (7/32) van de pediatrie patiënten die tijdens klinische onderzoeken zijn behandeld met Rozlytrek (zie rubriek 4.8). Botfracturen werden gemeld bij patiënten jonger dan 12 jaar en bevonden zich in de lagere extremiteit (met name heup, femur en tibia). Over het algemeen traden bij pediatrie patiënten botfracturen op bij minimaal of geen trauma. Bij drie patiënten was sprake van het optreden van meer dan één fractuur en bij 3 patiënten werd de behandeling met Rozlytrek onderbroken vanwege een fractuur. Alle patiënten zetten de behandeling met Rozlytrek voort en op één voorval na herstelden alle 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 linkerventriek-ejectiefractie (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 pediatrie 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-vitrogegevens 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 breuken (2,4%). 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$). 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

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden (%)	Frequentie categorie (alle graden)	Graad ≥3 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Longinfectie ¹	13,1	Zeer vaak	6,0*
	Urineweginfectie	12,7	Zeer vaak	2,6
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	28,2	Zeer vaak	9,7
	Neutropenie ²	11,3	Zeer vaak	4,4
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	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*
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie	42,3	Zeer vaak	0,4
	Duizeligheid ³	39,7	Zeer vaak	1,2
	Dysesthesie ⁴	29,0	Zeer vaak	0,2
	Cognitieve aandoeningen ⁵	24,2	Zeer vaak	4,4
	Hoofdpijn	17,5	Zeer vaak	1,0
	Perifere sensorische neuropathie ⁶	15,7	Zeer vaak	1,0
	Ataxie ⁷	15,7	Zeer vaak	0,8
	Slaapproblemen ⁸	13,5	Zeer vaak	0,4
	Stemmingsstoornissen	9,1	Vaak	0,6
	Syncope	4,6	Vaak	3,0
Oogaandoeningen	Wazig zien ¹⁰	11,9	Zeer vaak	0,4
Hartaandoeningen	Congestief hartfalen ¹¹	3,0	Vaak	2,2
	Elektrocardiogram QTc verlengd	2,0	Vaak	0,6
Bloedvataandoeningen	Hypotensie ¹²	16,5	Zeer vaak	2,4
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	27,0	Zeer vaak	5,8*
	Hoest	21,4	Zeer vaak	0,6
	Pleurale effusie	6,9	Vaak	2,8
Maagdarmstelselaandoeningen	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

	Dysfagie	10,1	Zeer vaak	0,4
Lever- en galaandoeningen	ASAT verhoogd	17,5	Zeer vaak	3,6
	ALAT verhoogd	16,1	Zeer vaak	3,4
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag ¹³	11,5	Zeer vaak	1,4
	Fotosensitiviteitsreactie	2,8	Vaak	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	19,6	Zeer vaak	0,6
	Artralgie	19,0	Zeer vaak	0,6
	Spierzwakte	12,3	Zeer vaak	1,2
	Fracturen ¹⁴	6,2	Vaak	2,4
Nier- en urinewegaandoeningen	Creatinine in bloed verhoogd	25,4	Zeer vaak	0,6
	Urineretentie ¹⁵	10,9	Zeer vaak	0,6
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ¹⁶	45,0	Zeer vaak	5,0
	Oedeem ¹⁷	37,3	Zeer vaak	1,4
	Pijn ¹⁸	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)

¹ Longinfectie (bronchitis, ondersteluchtweginfectie, longinfectie, pneumonie, luchtweginfectie, bovensteluchtweginfectie)

² Neutropenie (neutropenie, neutrofielen aantal verlaagd)

³ Duizeligheid (duizeligheid, vertigo, posturale duizeligheid)

⁴ Dysesthesie (paresthesie, hyperesthesie, hypo-esthesie, dysesthesie)

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

⁶ Perifere sensorische neuropathie (neuralgie, perifere neuropathie, perifere motorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie)

⁷ Ataxie (ataxie, evenwichtsstoornis, loopproblemen)

⁸ Slaapproblemen (hypersomnie, insomnia, slaapstoornis, somnolentie)

⁹ Stemmingsstoornissen (angst, affectie labiliteit, affectiestoornis, agitatie, depressieve stemming, euforische stemming, veranderde stemming, stemmingswisselingen, prikkelbaarheid, depressie, persisterende depressieve stoornis, psychomotorische retardatie)

¹⁰ Wazig zien (diplopie, wazig zien, verminderd zien)

¹¹ Congestief hartfalen (acuut rechterventrikelfalen, hartfalen, congestief hartfalen, chronisch rechterventrikelfalen, ejectionfractie verlaagd, pulmonaal oedeem)

¹² Hypotensie (hypotensie, orthostatische hypotensie)

¹³ Huiduitslag (huiduitslag, maculo-papulaire huiduitslag, jeukende huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, papulaire huiduitslag)

¹⁴ Fracturen (enkelfractuur, femurhalsfractuur, femurfractuur, fibulafractuur, voetfractuur, fractuur, humerusfractuur, kaakfractuur, ondersteledemaatfractuur, pathologische fractuur, ribfractuur, wervelcompressiefractuur, wervelfractuur, stressfractuur, tibiafractuur, polsfractuur)

¹⁵ Urineretentie (urineretentie, urine-incontinentie, urineaarzeling, mictiestoornis, mictiedrang)

¹⁶ Vermoeidheid (vermoeidheid, asthenie)

¹⁷ Oedeem (gezichtsoedeem, vochtretentie, gegeneraliseerd oedeem, gelokaliseerd oedeem, oedeem, perifeer oedeem, perifere zwelling)

¹⁸ Pijn (rugpijn, nekpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, skeletspierstelselpijn, pijn in extremiteiten)

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

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Adolescenten ¹ (n = 7)	Alle pediatrie patiënten (n = 32)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak		Urineweginfectie (18,8%), Longinfectie (12,5%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie (57,1%), Neutropenie (42,9%)	Anemie (59,4%), Neutropenie (43,8%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Gewichtstoename (57,1%), Verminderde eetlust (14,3%)	Gewichtstoename (50%), Verminderde eetlust (31,3%), Dehydratie (25%)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer 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%)
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Wazig zien (14,3%)	
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie (14,3%)	Hypotensie (18,8%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Dyspneu (28,6%), Hoest (28,6%)	Dyspneu (18,8%), Hoest (50%), Pleurale effusie (12,5%)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer 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%)
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	ASAT verhoogd (57,1%), ALAT verhoogd (42,9%)	ASAT verhoogd (50%), ALAT verhoogd (50%)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak		Huiduitslag (25%)
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Zeer vaak	Artralgie (14,3%), Myalgie (14,3%), Spierzwakte (28,6%)	Fracturen (21,9%), Spierzwakte (18,8%)
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Creatinine in bloed verhoogd (57,1%)	Creatinine in bloed verhoogd (43,8%), Urineretentie (21,9%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer 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
¹Adolescenten (van 12 tot < 18 jaar oud): Gerapporteerde bijwerkingen van graad ≥ 3 waren neutropenie en hoofdpijn

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 5,3% (25/475) van de volwassen patiënten en bij 21,8% (7/32) 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 2 pediatrie patiënten ontstonden bilaterale femurhalsfracturen. Bij zowel volwassen als

pediatrische patiënten waren de meeste fracturen heup- of andere fracturen in de onderste extremiteit (bijv. femur of tibia). Geen van de patiënten stakten de behandeling met Rozlytrek vanwege fracturen.

Bij volwassen patiënten ontstonden sommige fracturen tijdens een val of een ander trauma in het aangedane gebied. Bij volwassenen was de mediane tijd tot een fractuur 3,4 maanden (bereik: 0,26 maanden tot 18,5 maanden). Rozlytrek werd onderbroken bij 36,0% van de volwassenen die fracturen hadden.

Bij pediatrische patiënten ontstonden alle fracturen bij patiënten met minimaal of geen trauma. In totaal werden 11 fracturen gemeld bij 7 van de pediatrische patiënten. Bij pediatrische patiënten was de mediane tijd tot een fractuur 4,3 maanden (bereik: 2,46 maanden tot 7,39 maanden). Rozlytrek werd onderbroken bij 42,9% (3/7) van de pediatrische patiënten die fracturen hadden. Drie van de fracturen waren van graad 2 en 4 fracturen waren van graad 3. Drie van de fracturen van graad 3 waren ernstig. Er waren geen meldingen van tumorbetrokkenheid op de plek van de fractuur. Op één voorval na herstelden alle fracturen.

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, dehydratatie 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 pediatrische 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 pediatrische 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 pediatrische 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 (12,5% 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 (zie hieronder voor details).

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galilleelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
-----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

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 IC₅₀-waarden van 0,1 tot 2 nM. De belangrijkste actieve metabooliet 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 intracraniele 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 geïnccludeerd in een van de drie multicenter, eenarmige klinische open-labelonderzoeken (ALKA, STARTRK-1 en STARTRK-2). De patiënten die in de gepoolde subgroep geïnccludeerd 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 geïnccludeerd. 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
Primaire eindpunten (BICR-beoordeeld, RECIST v1.1)	
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.

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 fibrosarcoom) en 3 partiële responsen (hooggradig glioom, infantiel fibrosarcoom 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 ≤2, meetbare ziekte volgens RECIST v1.1, follow-upduur ≥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
Primaire eindpunten (BICR-beoordeeld, RECIST v1.1)	
Objectief responspercentage	
Aantal responsen	108/161
ORR, % (95%-BI)	67,1% (59,25; 74,27)
Complete respons, n (%)	14 (8,7%)
Partiële respons, n (%)	94 (58,4%)
Responduur*	
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)
Secundaire eindpunten (BICR-beoordeeld, RECIST v1.1)	
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 ≥ 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 ≥ 6 maanden en ≥ 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.

Pediatriische 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 pediatriische patiënten voor de behandeling met NTRK-genfusie-positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters voor entrectinib en de belangrijkste actieve metaboliet (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 metaboliet, 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 metaboliet M5 (gevormd door CYP3A4) en het directe N-glucuronideconjugaat M11 (gevormd door UGT1A4) zijn de twee belangrijkste geïdentificeerde circulerende metabolieten.

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

Pediatriische patiënten

Gegevens afkomstig uit populatiefarmacokinetische analyses tonen aan dat een dosis van 400 mg Rozlytrek eenmaal daags voor een BSA van 1,11 m² tot 1,50 m² en een dosis van 600 mg Rozlytrek eenmaal daags voor een BSA van $\geq 1,51$ m² bij pediatriische 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

Aangezien entrectinib hoofdzakelijk wordt uitgescheiden via metabolisme in de lever, zou een verminderde leverfunctie kunnen resulteren in een verhoogde plasmaconcentratie van entrectinib en/of de belangrijkste actieve metaboliet, M5. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een verminderde leverfunctie.

Er werd geen klinisch significant verschil in de farmacokinetiek van entrectinib waargenomen bij een licht verminderde leverfunctie. De invloed van een matig tot ernstig verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van entrectinib is niet bekend.

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 potentieel voor abnormale chromosoomsegregatie (aneueen potentieel) zien in gekweekte humane lymfocyten uit perifere bloed. Entrectinib was bij de micronucleustest bij ratten *in vivo* niet clastogeen of aneueen 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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

Omhulsel 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: 21 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

8 september 2022

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