

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

Neurotrofe-tyrosinereceptorkinase (*NTRK*)-genfusie

Rozlytrek is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten en pediatrische patiënten ouder dan 1 maand met solide tumoren die een *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).

ROS1-genfusie

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

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-genfusie

Een gevalideerde test is noodzakelijk voor het selecteren van volwassen 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

Rozlytrek is beschikbaar als harde capsules of filmomhuld granulaat.

De arts moet de meest geschikte farmaceutische vorm voorschrijven op basis van de benodigde dosis en de behoeften van de patiënt.

- Hele capsules worden aanbevolen voor patiënten die hele capsules kunnen doorslikken en voor wie de benodigde dosis 100 mg of een veelvoud van 100 mg is. Patiënten die moeite hebben of niet in staat zijn om capsules door te slikken, of die enterale (bijvoorbeeld maag- of nasogastrische) toediening nodig hebben, kunnen behandeld worden met Rozlytrek capsules toegediend als orale suspensie. Zie 'Wijze van toediening' hieronder en rubriek 6.6.
- Rozlytrek filmomhuld granulaat wordt aanbevolen voor pediatrische patiënten die moeite hebben of niet in staat zijn om capsules door te slikken, maar wel zacht voedsel kunnen doorslikken en voor wie de benodigde dosis 50 mg of een veelvoud van 50 mg is. Filmomhuld granulaat moet op zacht voedsel worden gestrooid. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van Rozlytrek filmomhuld granulaat.

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten > 6 maanden oud

De aanbevolen dosering voor pediatrische patiënten > 6 maanden oud is gebaseerd op lichaamsoppervlakte (BSA) (zie tabel 1). Patiënten die moeite hebben of niet in staat zijn om capsules door te slikken, maar wel zacht voedsel kunnen doorslikken, kunnen behandeld worden met Rozlytrek filmomhuld granulaat. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van Rozlytrek filmomhuld granulaat.

Tabel 1 Aanbevolen dosering voor pediatrische patiënten > 6 maanden

Lichaamsoppervlakte (BSA)*	Eenmaal daagse dosis
≤ 0,42 m ²	250 mg/m ² **
0,43 m ² tot 0,50 m ²	100 mg
0,51 m ² tot 0,80 m ²	200 mg
0,81 m ² tot 1,10 m ²	300 mg
1,11 m ² tot 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

*BSA-categorieën en aanbevolen dosering in tabel 1 zijn gebaseerd op nauw overeenkomende blootstellingen aan een streefdosis van 300 mg/m².
 **Om doseringsstappen van 10 mg mogelijk te maken, kunnen capsules worden gebruikt die bereid zijn als een orale suspensie. Raadpleeg de 'Wijze van toediening' hieronder en rubriek 6.6.

Pediatrische patiënten > 1 maand tot ≤ 6 maanden oud

De aanbevolen dosering voor pediatrische patiënten > 1 maand tot ≤ 6 maanden oud is 250 mg/m² BSA entrectinib eenmaal daags, waarbij gebruik wordt gemaakt van capsules bereid als een orale suspensie.

Capsules kunnen worden toegediend als orale suspensie (voor oraal of enteraal gebruik) om doseringsstappen van 10 mg mogelijk te maken. De dagelijkse dosering moet worden afgerond naar de dichtstbijzijnde 10 mg-dosis zoals beschreven in de 'Wijze van toediening' hieronder en rubriek 6.6.

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.

Als hele capsules zijn gebruikt en de patiënt moet braken direct na het innemen van Rozlytrek, dan kunnen patiënten die inname van de dosis herhalen.

In het geval dat capsules als een orale suspensie zijn toegediend door iemand anders dan een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (bijvoorbeeld verzorgers of ouders) en de patiënt een toegediende dosis direct na het innemen gedeeltelijk of geheel overgeeft/uitspuugt, moeten de verzorgers een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg raadplegen om vervolgstappen door te nemen.

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 3) 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.

Pediatrische patiënten

Bij pediatriche patiënten ouder dan 1 maand mag de dosis Rozlytrek maximaal tweemaal worden verlaagd, op basis van de verdraagbaarheid (zie tabel 2).

Tabel 2 Schema voor dosisverlaging bij volwassen en pediatriche patiënten

Startdosering eenmaal daags	Eerste doseringsverlaging	Tweede doseringsverlaging	Rozlytrek definitief staken bij patiënten die Rozlytrek niet verdragen na twee dosisverlagingen.
250 mg/m ²	Verlaag de eenmaal daagse dosis tot twee derde van de startdosering*	Verlaag de eenmaal daagse dosis tot één derde van de startdosering*	
100 mg	50 mg of 100 mg eenmaal daags volgens schema**	50 mg eenmaal daags	
200 mg	150 mg eenmaal daags	100 mg eenmaal daags	
300 mg	200 mg eenmaal daags	100 mg eenmaal daags	
400 mg	300 mg eenmaal daags	200 mg eenmaal daags	
600 mg	400 mg eenmaal daags	200 mg eenmaal daags	

*Om doseringsstappen van 10 mg mogelijk te maken, kunnen capsules gebruikt worden om een orale suspensie te bereiden. Zie 'Wijze van toediening' hieronder en rubriek 6.6.
**Maandag (100 mg), dinsdag (50 mg), woensdag (100 mg), donderdag (50 mg), vrijdag (100 mg), zaterdag (50 mg) en zondag (100 mg).

Advies over dosisaanpassingen van Rozlytrek bij volwassen en pediatrische patiënten in geval van bepaalde bijwerkingen staat in tabel 3 (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Tabel 3 Aanbevolen dosisaanpassingen van Rozlytrek bij volwassen en pediatrische 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 <i>baseline</i> 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 <i>baseline</i> 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 <i>baseline</i> 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 <i>baseline</i> 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 <i>baseline</i> 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 <i>baseline</i> 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 <i>baseline</i> 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 <i>baseline</i> 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 pediatrie patiënten ouder dan 1 maand 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 wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (*Child-Pugh A*), een matig verminderde leverfunctie (*Child-Pugh B*) of een ernstig verminderde leverfunctie (*Child-Pugh C*) (zie rubriek 5.2). Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie moeten

nauwlettend worden gecontroleerd op leverfunctie en bijwerkingen (zie tabel 3)

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).

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van entrectinib bij pediatische patiënten van 1 maand en jonger 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 of enteraal (bijvoorbeeld maag- of nasogastrisch) gebruik.

Rozlytrek kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2), maar mag niet worden ingenomen met grapefruit, grapefruitsap of bittersinaasappelen (ook bekend als pomerans) (zie rubriek 4.5).

De harde capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Maak de capsules niet fijn en kauw er niet op.

Capsules toegediend als een orale suspensie

- Voor details over de bereiding van capsules als een orale suspensie, zie rubriek 6.6.
- Rozlytrek moet onmiddellijk na bereiding als een orale suspensie worden ingenomen. Gooi de suspensie weg als deze niet binnen 2 uur is gebruikt (zie rubriek 6.4).
- De patiënt moet water drinken nadat de orale suspensie is ingenomen om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel volledig is doorgeslikt. Als enterale (bijvoorbeeld maag- of nasogastrische) toediening nodig is, moet de suspensie voor oraal gebruik via de sonde worden toegediend. Na toediening van Rozlytrek moet de sonde worden doorgespoeld met water of melk. Volg voor het toedienen van het geneesmiddel de instructies van de fabrikant van de enterale sonde, zie rubriek 6.6.

Gedetailleerde instructies over de toediening van de capsules bereid als een orale suspensie worden gegeven in de rubriek 'Instructies voor gebruik' aan het einde van de bijsluiter.

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 3 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 29,7% (27/91) van de pediatische patiënten die tijdens klinische onderzoeken zijn behandeld met Rozlytrek (zie rubriek 4.8). Botfracturen traden vooral op bij pediatische patiënten jonger dan 12 jaar en bevonden zich in de lagere extremiteit (met name femur, tibia, voet en fibula). Bij zowel volwassenen als pediatische patiënten traden botfracturen op na een val of ander trauma in het aangedane gebied.

Bij 14 pediatrische patiënten was sprake van het optreden van meer dan één fractuur. Bij het merendeel van de pediatrische patiënten herstelden de fracturen (zie rubriek 4.8). Bij 5 pediatrische patiënten werd de behandeling met Rozlytrek onderbroken vanwege een fractuur. Bij 6 pediatrische patiënten werd de behandeling gestaakt vanwege fracturen.

Patiënten met klachten of symptomen van fracturen (bijvoorbeeld 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 3 in rubriek 4.2.

Congestief hartfalen

Congestief hartfalen (CHF) is gemeld bij 5,4% van de patiënten uit verschillende klinische onderzoeken met Rozlytrek (zie rubriek 4.8). Deze reacties werden waargenomen bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van een hartaandoening en verdwenen bij 63,0% 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 3 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 3 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 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, grapefruitproducten of bittersinaasappelen (ook bekend als pomerans) 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 vitro gegevens 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 vitro gegevens 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

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

Orale anticonceptiva

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

Effecten van andere geneesmiddelen op entrectinib

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

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

Gelijktijdige toediening van veelvoudige 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, dexamethason) moet worden vermeden.

Als gelijktijdige toediening van entrectinib met dexamethason niet vermeden kan worden, dan moet de aanbevolen dexamethasondosering vastgesteld worden door de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

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%. Op basis van fysiologisch gebaseerde farmacokinetische (PBPK) modellen wordt een vergelijkbare grootte van het effect verwacht bij kinderen vanaf 2 jaar oud.

Gelijktijdige toediening van Rozlytrek en krachtige en matige CYP3A-remmers (waaronder, maar niet beperkt tot, ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, grapefruit of bittersinaasappelen (ook bekend als pomerans)) moet 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 (bijvoorbeeld H2-receptorantagonisten of antacida).

Pediatrische patiënten

Onderzoeken naar geneesmiddelinteracties zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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, constipatie, diarree, duizeligheid, dysgeusie, oedeem, gewichtstoename, anemie, verhoogd creatinine in bloed, misselijkheid, dysesthesie, pijn, braken, pyrexie, artralgie, verhoogd aspartaataminotransferase en dyspneu, cognitieve aandoeningen, hoesten en verhoogd alanine-aminotransferase. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 2\%$) waren longinfectie (5,3%), fracturen (4,1%), dyspneu (3,6%), afgenomen cognitie (2,9%), pleurale effusie (2,5%) en pyrexie (2,5%). Permanent staken van de behandeling vanwege een bijwerking kwam voor bij 6,0% van de patiënten.

Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die zijn opgetreden bij 762 volwassen en 91 pediatrische patiënten die met Rozlytrek werden behandeld in drie klinische onderzoeken bij volwassenen (ALKA, STARTRK-1 en STARTRK-2) en één klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten (STARTRK-NG) en één klinisch onderzoek bij volwassen en pediatrische patiënten (TAPISTRY). De mediane blootstellingsduur was 8,6 maanden.

Tabel 5 bevat gegevens over pediatrische patiënten uit drie klinische onderzoeken; STARTRK-NG, STARTRK-2 en TAPISTRY. De mediane blootstellingsduur was 11,1 maanden. Pediatrische gegevens in de beschrijving van geselecteerde bijwerkingen geven de blootstelling aan Rozlytrek weer in deze uitgebreide pediatrische veiligheidspopulatie (n = 91). Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij de uitgebreide pediatrische

populatie kwam overeen met het bekende pediatrie veiligheidsprofiel van de geïntegreerde veiligheidspopulatie in tabel 4 hieronder.

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

Tabel 4 Bijwerkingen die zijn opgetreden bij volwassen en pediatrie patiënten die met Rozlytrek werden behandeld in klinische onderzoeken (n = 853)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden (%)	Frequentie categorie (alle graden)	Graad ≥ 3 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urinerweginfectie	15,7	Zeer vaak	2,7
	Longinfectie ¹	14,4	Zeer vaak	6,1*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	33,4	Zeer vaak	9,7
	Neutropenie ²	15,8	Zeer vaak	6,1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename	34,1	Zeer vaak	10,6
	Hyperurikemie	16,4	Zeer vaak	2,3
	Verminderde eetlust	13,0	Zeer vaak	0,7
	Dehydratie	6,6	Vaak	1,1
	Tumorlyssyndroom	0,2	Soms	0,2*
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid ³	36,5	Zeer vaak	1,9
	Dysgeusie	35,8	Zeer vaak	0,2
	Dysesthesie ⁴	24,9	Zeer vaak	0,4
	Cognitieve aandoeningen ⁵	23,3	Zeer vaak	3,6
	Perifere sensorische neuropathie ⁶	16,2	Zeer vaak	1,1
	Hoofdpijn	16,1	Zeer vaak	0,6
	Ataxie ⁷	15,1	Zeer vaak	1,5
	Slaapproblemen ⁸	12,8	Zeer vaak	0,4
	Stemmingsstoornissen ⁹	9,4	Vaak	0,6
	Syncope	5,0	Vaak	3,5
Oogaandoeningen	Wazig zien ¹⁰	11,7	Zeer vaak	0,2
Hartaandoeningen	Congestief hartfalen ¹¹	5,4	Vaak	2,5*
	Elektrocardiogram QTc verlengd	3,6	Vaak	0,9
	Myocarditis	0,2	Soms	0,1
Bloedvataandoeningen	Hypotensie ¹²	15,9	Zeer vaak	2,3
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	23,8	Zeer vaak	4,9*
	Hoesten	21,1	Zeer vaak	0,4
	Pleurale effusie	6,0	Vaak	2,2
Maagdarmsstelselaandoeningen	Constipatie	42,3	Zeer vaak	0,4

	Diarree	37,9	Zeer vaak	2,2
	Misselijkheid	30,0	Zeer vaak	0,6
	Braken	25,1	Zeer vaak	1,1
	Buikpijn	11,6	Zeer vaak	0,6
	Dysfagie	10,7	Zeer vaak	0,6
Lever- en galaandoeningen	ASAT verhoogd	21,1	Zeer vaak	2,9
	ALAT verhoogd	20,2	Zeer vaak	3,2
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag ¹³	13,4	Zeer vaak	1,2
	Fotosensitiviteitsreactie	1,9	Vaak	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	21,0	Zeer vaak	0,7
	Myalgie	19,7	Zeer vaak	0,8
	Fracturen ¹⁴	11,3	Zeer vaak	3,4
	Spierzwakte	10,4	Zeer vaak	1,3
Nier- en urinewegaandoeningen	Creatinine in bloed verhoogd	31,5	Zeer vaak	1,2
	Urineretentie ¹⁵	10,4	Zeer vaak	0,6
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ¹⁶	43,5	Zeer vaak	5,0
	Oedeem ¹⁷	34,3	Zeer vaak	1,8
	Pijn ¹⁸	25,6	Zeer vaak	1,5
	Pyrexie	23,8	Zeer vaak	0,9

* graad 3 tot 5, waaronder fatale bijwerkingen (waaronder 4 pneumonie, 3 dyspneu, 1 hartfalen en 1 tumorlysisyndroom)

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, verminderd geheugen, aandachtsprobleem, amnesie, psychische toestandsveranderingen, hallucinatie, delirium, desoriëntatie, hersenmist, aandachtstekort-hyperactiviteitsstoornis, 'visuele hallucinatie', 'auditieve hallucinatie', verminderd geestelijk vermogen en psychische stoornis)

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

⁷ Ataxie (ataxie, evenwichtsstoornis, loopp Problemen)

⁸ Slaapproblemen (hypersomnie, insomnia, slaapprobleem, somnolentie)

⁹ Stemningsstoornissen (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, ejection fractie verlaagd, pulmonaal oedeem)

¹² Hypotensie (hypotensie, orthostatische hypotensie)

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

¹⁴ Fracturen (heupkrombreuk, enkelbreuk, avulsiefractuur, bursitis, kraakbeenletsel, sleutelbeenbreuk, compressiebreuk, femurhalsfractuur, femurfractuur, kuitbeenbreuk, voetbreuk, fractuur, gebroken heiligbeen, handbreuk, heupbreuk, humerusfractuur, darmbeenbreuk, kaakbreuk, gewrichtsletsel, ledemaatfractuur, onderste-ledemaatbreuk, lendenwervelbreuk, osteoporotische fractuur, pathologische fractuur, gebroken bekken, ribfractuur, ruggenmergcompressiebreuk, wervelkolomfractuur, spondylolisthesis, borstbeenbreuk, stressfractuur, synoviaruptuur, borstwervelbreuk, scheenbeenbreuk, ellepijpbreuk, polsbreuk)

¹⁵ Urineretentie (urineretentie, urine-incontinentie, urine-afzetting, 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 5 Bijwerkingen die zijn opgetreden bij pediatrie patiënten die met Rozlytrek werden behandeld in klinische onderzoeken (n = 91)

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie	Zuigelingen en kinderen ¹ (n = 21)	Kinderen ² (n = 55)	Jongeren ³ (n = 15)	Alle pediatrie patiënten (n = 91)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Longinfectie (28,6%), Urineweg-infectie (23,8%)	Urineweg-infectie (23,6%), Longinfectie (16,4%)		Urineweg-infectie (19,8%), Longinfectie (17,6%)
	Vaak			Longinfectie (6,7%)	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Anemie (61,9%), Neutropenie (47,6%)	Anemie (34,5%), Neutropenie (27,3%)	Anemie (33,3%), Neutropenie (33,3%)	Anemie (40,7%), Neutropenie (33,0%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Gewichts-toename (23,8%), Verminderde eetlust (14,3%)	Gewichts-toename (38,5%), Verminderde eetlust (29,1%), Dehydratie (12,7%)	Gewichts-toename (53,3%), Verminderde eetlust (13,3%), Hyperurikemie (13,3%)	Gewichts-toename (38,5%), Verminderde eetlust (23,1%)
	Vaak	Dehydratie (4,8%), Hyperurikemie (4,8%)	Hyperurikemie (3,6%)		Dehydratie (8,8%), Hyperurikemie (5,5%)
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak		Hoofdpijn (32,7%), Stemmingsstoornissen (16,4%), Slaap-problemen (16,4%), Duizeligheid (14,5%), Ataxie (10,9%)	Dysgeusie (20%), Stemmingsstoornissen (13,3%), Cognitieve aandoeningen (13,3%), Dysesthesie (13,3%)	Hoofdpijn (20,9%), Stemmingsstoornissen (14,3%), Slaap-problemen (13,2%)
	Vaak	Stemmingsstoornissen (9,5%), Slaap-problemen (9,5%), Cognitieve aandoeningen (9,5%), Ataxie (4,8%), Perifere sensorische neuropathie (4,8%), Syncope (4,8%)	Cognitieve aandoeningen (9,1%), Dysgeusie (9,1%), Dysesthesie (5,5%), Syncope (5,5%), Perifere sensorische neuropathie (5,5%)	Hoofdpijn (6,7%), Slaap-problemen (6,7%), Perifere sensorische neuropathie (6,7%), Syncope (6,7%)	Cognitieve aandoeningen (9,9%), Duizeligheid (8,8%), Dysgeusie (8,8%), Ataxie (7,7%), Dysesthesie (5,5%), Perifere sensorische neuropathie (5,5%), Syncope (5,5%)
Oogaandoeningen	Vaak		Wazig zien (7,3%)	Wazig zien (6,7%)	Wazig zien (5,5%)
Hart-aandoeningen	Vaak	Congestief hartfalen (9,5%), Elektrocardio-gram QT verlengd (9,5%)	Congestief hartfalen (5,5%), Elektrocardio-gram QT verlengd (5,5%)		Congestief hartfalen (5,5%), Elektrocardio-gram QT verlengd (5,5%)
Bloedvat-aandoeningen	Vaak	Hypotensie (9,5%)	Hypotensie (7,3%)	Hypotensie (6,7%)	Hypotensie (7,7%)
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Zeer vaak	Hoesten (42,9%)	Hoesten (40%)	Hoesten (20%), Dyspneu (13,3%)	Hoesten (37,4%)
	Vaak	Dyspneu (4,8%)	Dyspneu (9,1%), Pleurale effusie (5,5%)	Pleurale effusie (6,7%)	Dyspneu (8,8%), Pleurale effusie (4,4%)
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Braken (47,6%), Diarree (42,9%), Constipatie (42,9%)	Braken (43,6%), Diarree (43,6%), Constipatie (36,4%), Misselijkheid (34,5%), Buikpijn (25,5%)	Misselijkheid (40%), Constipatie (33,3%), Braken (20%), Diarree (20%), Buikpijn (13,3%)	Braken (40,7%), Diarree (39,6%), Constipatie (37,4%), Misselijkheid (28,6%), Buikpijn (19,8%)
	Vaak	Buikpijn (9,5%), Misselijkheid (4,8%)			
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	ALAT verhoogd (47,6%), ASAT verhoogd (42,9%)	ASAT verhoogd (29,1%), ALAT verhoogd (25,5%)	ASAT verhoogd (53,3%), ALAT verhoogd (46,7%)	ASAT verhoogd (36,3%), ALAT verhoogd (34,1%)

Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag (38,1%)	Huiduitslag (21,8%)		Huiduitslag (22%)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak		Fracturen (40%), Artralgie (16,4%)	Fracturen (20%), Spierzwakte (13,3%), Myalgie (13,3%)	Fracturen (29,7%), Artralgie (11,0%)
	Vaak	Fracturen (9,5%)	Spierzwakte (7,3%), Myalgie (7,3%)	Artralgie (6,7%)	Spierzwakte (6,6%), Myalgie (6,6%)
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zeer vaak	Creatinine in bloed verhoogd (19%)	Creatinine in bloed verhoogd (34,5%), Urineretentie (18,2%)	Creatinine in bloed verhoogd (46,7%)	Creatinine in bloed verhoogd (33%), Urineretentie (14,3%)
	Vaak	Urineretentie (9,5%)		Urineretentie (6,7%)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie (61,9%)	Pyrexie (50,9%), Vermoeidheid (40%), Pijn (30,9%), Oedeem (14,5%)	Pijn (33,3%), Pyrexie (33,3%), Vermoeidheid (20%)	Vermoeidheid (28,6%), Pijn (26,4%), Pyrexie (50,5%), Oedeem (11%)
	Vaak	Pijn (9,5%), Oedeem (9,5%), Vermoeidheid (4,8%)			
<p>% omvat alle graden van ernst</p> <p>¹ Zuigelingen en kinderen (≥ 28 dagen tot < 24 maanden): Gerapporteerde bijwerkingen van graad ≥ 3 waren neutropenie, gewichtstoename, longinfectie, anemie, ASAT verhoogd, buikpijn en urineweginfectie</p> <p>² Kinderen (≥ 24 maanden tot < 12 jaar): Gerapporteerde bijwerkingen van graad ≥ 3 waren neutropenie, gewichtstoename, fracturen, longinfectie, anemie, ALAT verhoogd, syncope, ASAT verhoogd, ataxie, dyspneu, buikpijn, congestief hartfalen, vermoeidheid, hoofdpijn, pijn, pyrexie, urineweginfectie, artralgie, cognitieve aandoeningen, constipatie, hoesten, verminderde eetlust, dehydratie, hypotensie, spierzwakte, oedeem en braken</p> <p>³ Jongeren (≥ 12 tot < 18 jaar oud): Gerapporteerde bijwerkingen van graad ≥ 3 waren neutropenie, gewichtstoename, fracturen, longinfectie en hoofdpijn</p>					

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 (6,4%), verwarde toestand (6,2%), verminderd geheugen (4,9%), aandachtsstoornis (4,1%), amnesie (2,3%), psychische toestandsveranderingen (0,9%), hallucinatie (0,8%), delirium (0,8%), desoriëntatie (0,5%), hersenmist (0,4%), aandachtstekort-hyperactiviteitsstoornis (0,2%), visuele hallucinatie (0,2%), auditieve hallucinatie (0,1%), verminderd geestelijk vermogen (0,1%) en psychische stoornis (0,1%). Cognitieve aandoeningen van graad 3 werden gemeld bij 3,6% van de patiënten. Bij volwassen patiënten met centraal zenuwstelsel (CZS)-ziekte op *baseline* was de frequentie van deze bijwerkingen hoger (30%) dan bij volwassen patiënten zonder CZS-ziekte (22,6%). De mediane tijd tot het ontstaan van cognitieve aandoeningen was 0,95 maanden. In de pediatrie populatie had 2,2% (2/91) van de patiënten last van een aandachtsstoornis graad 1 en 2,2% (2/91) van de patiënten had een aandachtsstoornis graad 2.

Fracturen

Fracturen traden op bij 9,1% (69/762) van de volwassen patiënten en bij 29,7% (27/91) van de pediatrie patiënten. Over het algemeen werd de tumorbetrokkenheid niet goed beoordeeld op de plek van de fractuur. Er werden bij sommige volwassen patiënten echter radiologische afwijkingen gemeld die mogelijk wijzen op tumorbetrokkenheid. Bij zowel volwassen als pediatrie patiënten waren de meeste fracturen heup- of andere fracturen in de onderste extremiteit (bijvoorbeeld femur of tibia) en sommige fracturen traden op na een val of ander trauma.

Bij volwassenen was de mediane tijd tot een fractuur 8,11 maanden (bereik: 0,26 maanden tot 45,34 maanden). Rozlytrek werd onderbroken bij 26,1% van de volwassenen die fracturen hadden. Bij 18 volwassen patiënten werd de behandeling met Rozlytrek onderbroken en bij 2 volwassen patiënten werd de behandeling permanent gestaakt vanwege fracturen. Bij 2 volwassen patiënten werd de dosis Rozlytrek verlaagd vanwege fracturen.

In totaal werden 52 fracturen gemeld bij 27 van de pediatrie patiënten, waarvan 14 patiënten meer dan eens een fractuur ondervond. Bij pediatrie patiënten vonden fracturen voornamelijk plaats bij patiënten van 12 jaar of jonger. Bij 85,2% (23/27) van de pediatrie patiënten herstelden de fracturen zich. Bij pediatrie patiënten was de mediane tijd tot een fractuur 4,3 maanden (bereik: 2,0 maanden tot 28,65 maanden). Twaalf patiënten ondervonden graad 2 fracturen en 10 patiënten ondervonden graad 3 fracturen. Zeven van de graad 3 fracturen waren ernstig. Rozlytrek werd onderbroken bij 18,5% (5/27) van de pediatrie patiënten die fracturen hadden. Zes pediatrie patiënten staakten de behandeling met Rozlytrek wegens fracturen. Bij 1 pediatrie patiënt werd de dosis Rozlytrek verlaagd.

Ataxie

Ataxie (waaronder voorvallen van ataxie, evenwichtsstoornis en loopproblemen) werd gemeld bij 15,1% van de patiënten. De mediane tijd tot het ontstaan van ataxie was 0,5 maanden (bereik: 0,03 tot 65,48 maanden) en de mediane duur was 0,7 maanden (bereik: 0,03 tot 11,99 maanden). De meerderheid (55,8%) van de patiënten herstelde van ataxie. Ataxie-gerelateerde bijwerkingen werden vaker gezien bij oudere patiënten (24,2%) dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (11,8%).

Syncope

Syncope werd gemeld bij 5,0% van de patiënten. Bij sommige patiënten werd syncope tegelijkertijd met hypotensie, dehydratie of QTc-verlenging gemeld en bij andere patiënten werden geen andere gelijktijdig aanwezige aandoeningen gemeld.

Verlenging van QTc-interval

Van de in totaal 853 patiënten die in klinische onderzoeken met entrectinib werden behandeld hadden 47 (7,2%) 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 27 (4,1%) patiënten een QTcF-interval van > 500 ms (zie rubriek 4.4).

Perifere sensorische neuropathie

Perifere sensorische neuropathie werd gerapporteerd bij 16,2% van de patiënten. De mediane tijd tot het ontstaan was 0,71 maanden (bereik: 0,03 maanden tot 81,97 maanden) en de mediane duur was 0,9 maanden (bereik: 0,07 maanden tot 41 maanden). Van de patiënten herstelde 48,6% van perifere neuropathie.

Oogaandoeningen

Oogaandoeningen die werden gemeld in de klinische onderzoeken omvatten voorvallen van wazig zien (9%), afgenomen gezichtsvermogen (1,9%) en diplopie (1,8%). De mediane tijd tot het ontstaan van oogaandoeningen was 1,9 maanden (bereik: 0,03 maanden tot 49,61 maanden). De mediane duur van de oogaandoeningen was 1,2 maanden (bereik: 0,03 maanden tot 14,98 maanden). Van de patiënten herstelde 54% van de oogaandoeningen.

Pediatrische patiënten

Het algehele veiligheidsprofiel van Rozlytrek bij pediatrische patiënten is over het algemeen vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

De veiligheid van Rozlytrek bij pediatriche patiënten is bepaald op basis van gegevens van 91 pediatriche patiënten in 3 klinische onderzoeken (STARTRK-NG, STARTRK-2 en TAPISTRY). Van hen waren 21 patiënten 28 dagen tot < 2 jaar oud, 55 patiënten waren ≥ 2 tot < 12 jaar oud en 15 patiënten waren ≥ 12 tot < 18 jaar oud.

Bijwerkingen en afwijkende laboratoriumwaarden van graad 3 of 4 van ernst die vaker (met ten minste 5% verhoogde incidentie) optraden bij pediatriche patiënten ten opzichte van volwassen patiënten waren neutropenie (19,8% versus 4,5%), gewichtstoename (18,7% versus 9,6%), fracturen (11% versus 2,5%) en longinfectie (11% versus 5,5%). Er werden geen voorvallen van graad 5 waargenomen bij de 91 patiënten in de uitgebreide pediatriche veiligheidspopulatie. Voorvallen van graad 3 tot 4 die voorkwamen met een frequentie ≥ 5% waren neutropenie (19,8%), gewichtstoename (18,7%), fracturen (11%), longinfectie (11%) en anemie (8,8%).

Het veiligheidsprofiel in elke leeftijdsgroep (zuigelingen en kinderen (tot 2 jaar), kinderen en jongeren) is vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Rozlytrek bij pediatriche patiënten.

Ouderen

Onder de 853 patiënten die in klinische onderzoeken entrectinib kregen, waren 227 (26,6%) patiënten 65 jaar of ouder en 53 (6,2%) 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 (met ten minste 5% verhoogde incidentie) dan bij patiënten jonger dan 65 jaar waren duizeligheid (44,9% versus 33,4%), verhoogd creatinine in het bloed (35,7% versus 30%), hypotensie (19,8% versus 14,5%) en ataxie (24,2% versus 11,8%).

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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.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-oncogenetyrosine-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 geïncloseerd in een van de drie multicenter, eenarmige, open-label klinische onderzoeken (*ALKA*, *STARTRK-1* en *STARTRK-2*) of het multicenter, multicohort, open-label klinische onderzoek, *TAPISTRY*. De patiënten die in de gepoolde subgroep geïncloseerd werden, moesten een bevestigde *NTRK*-genfusie-positieve solide tumor hebben; meetbare ziekte hebben volgens *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) v1.1; een follow-upduur hebben van minimaal 12 maanden na de eerste beoordeling van de tumor na start van de behandeling en mochten geen eerdere behandeling hebben gehad met een TRK-remmer (patiënten met bekende gelijktijdig aanwezige andere *driver* mutaties werden uitgesloten). Patiënten met primaire CZS-tumoren werden apart beoordeeld volgens de *Response Assessment in Neuro-Oncology* (RANO)-criteria. Patiënten kregen 600 mg Rozlytrek eenmaal daags oraal tot onaantvaardbare 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 242 volwassen patiënten met solide tumoren met een *NTRK*-genfusie die in deze onderzoeken waren geïncloseerd. De demografische kenmerken en ziektekenmerken op *baseline* waren als volgt: 47,5% was man, de mediane leeftijd was 58 jaar (bereik: 19 jaar tot 92 jaar), 37,2% en 9,9% waren respectievelijk ouder dan 65 jaar en 75 jaar, 49,4% was wit, 36,5% was Aziatisch, 3,3% was van Latijns-Amerikaanse of Spaanse afkomst en 61,9% had nooit gerookt. Op *baseline* was de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-score 0 (42,1%), 1 (50%) of 2 (7,9%). Het merendeel van de patiënten (95,5%) had gemetastaseerde ziekte [de meest voorkomende locaties waren de longen (62,8%), lymfeklieren (49,2%), lever (33,1%), bot (31%) en hersenen (16,5%)] en 4,5% van de patiënten had lokaal gevorderde ziekte. Van de patiënten was 76,9% eerder geopereerd en had 52,5% eerder radiotherapie gekregen voor hun kanker. Van de patiënten had 71,5% eerder een systemische behandeling gekregen voor hun kanker, waaronder chemotherapie (61,6%) en 37,2% van de patiënten had geen eerdere systemische behandeling gekregen voor gemetastaseerde ziekte. De meest voorkomende kankersoorten waren longkanker (24,8%), sarcoom (19%), speekselklierkanker (15,7%), schildklierkanker (13,6%), colorectalkanker (7%) en borstkanker (7%). De algehele mediane follow-upduur was 35,1 maanden.

In tabel 6 staat een overzicht van de werkzaamheidsresultaten voor patiënten met *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren.

Tabel 6 Algehele werkzaamheid beoordeeld door BICR bij volwassen patiënten met *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren

Werkzaamheidseindpunt	Rozlytrek n = 242
Primaire eindpunten (BICR-beoordeeld, RECIST v1.1)	
Objectief responspercentage	
Aantal responsen	152/242
ORR, % (95%-BI*)	62,8% (56,4; 68,9)
Complete respons, n (%)	41 (16,9%)
Partiële respons, n (%)	111 (45,9%)
Responsduur**	
Aantal patiënten (%) met voorvallen	86/152 (56,6%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	22 (16,6; 30,4)
6-maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	85% (80; 91)
9-maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	78% (71; 84)
12-maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	69% (62; 77)
*Betrouwbaarheidsintervallen (BI's) berekend volgens de methode van Clopper-Pearson. **Mediaan en voorvalvrije percentielen gebaseerd op Kaplan-Meierschattingen	

In tabel 7 wordt het objectieve responspercentage en de responsduur per tumortype weergegeven voor volwassen patiënten met *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren.

Tabel 7 Werkzaamheid per tumortype, voor volwassenen met *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren

Tumortype	Patiënten (n = 242)	ORR		DOR
		n (%)	95%-BI	Bereik (maanden)
Sarcoom	46	29 (63)	(47,6; 76,8)	2,8; 68,6*
Niet-kleincellig longcarcinoom	60	38 (63,3)	(49,9; 75,4)	3,1; 71,6*
Speekselkliertumoren (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8; 94)	2,8; 73,5*
Borstkanker (secretair)	12	10 (83,3)	(51,6; 97,9)	5,5; 69,9*
Borstkanker (niet-secretair)	2	NI, PR	NA	4,2
Borstkanker (niet nader gespecificeerd)	2	NI, NI	NA	NA
Borstkanker (ductaal)	1	PD	NA	NA
Schildklierkanker	33	20 (60,6)	(42,1; 77,1)	5,6; 60,7*
Colorectaalcarcinoom	17	6 (35,3)	(14,2; 61,7)	5,6*; 24*
Neuro-endocriene tumoren	8	5 (62,5)	(24,5; 91,5)	7,4; 31,1
Hoofd-halskanker	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 56,5*
Pancreaskanker	6	4 (66,7)	(22,3; 95,7)	5,6*; 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
Gastro-intestinale tumoren (niet-colorectaal)	1	PD	NA	NA
Neuroblastoom	1	NI	NA	NA
Prostaatcarcinoom	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; NI: 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 122 patiënten die een brede moleculaire karakterisering hadden gehad voordat ze behandeld werden met Rozlytrek was 59,8% (95%-BI: 50,6; 68,6); hiervan was de ORR 55,7% (95%-BI: 45,2; 65,8) bij 97 patiënten die naast *NTRK*-genfusie andere genoomafwijkingen hadden en de ORR was 76% (95%-BI: 54,9; 90,6) bij 25 patiënten zonder andere genoomafwijkingen.

Intracraniale respons

Een BICR-beoordeling resulteerde in een subgroep van 36 volwassen patiënten met CZS-metastasen op *baseline*, waaronder 20 patiënten met meetbare CZS-laesies. Een intracraniale (IC) respons beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1 werd gemeld bij 14 van deze 20 patiënten (7 CR en 7 PR), bij een ORR van 70% (95%-BI: 45,7; 88,1) en een mediane DOR van 19,7 maanden (95%-BI: 7,4; 26,6). Vijf van deze 20 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 16 volwassen patiënten met een primaire CZS-tumor die werden behandeld met Rozlytrek en bij wie de follow-upduur minimaal 12 maanden bedroeg. Bij 2 van de 16 volwassen patiënten was de objectieve respons beoordeeld door BICR volgens

RANO.

Werkzaamheid bij pediatrische patiënten

De werkzaamheid van Rozlytrek werd beoordeeld bij 44 pediatrische patiënten met solide tumoren met een *NTRK*-genfusie die waren geïncludeerd in STARTRK-NG of TAPISTRY.

Om in de analyse te worden opgenomen, moesten de patiënten een bevestigde *NTRK*-genfusie-positieve solide tumor hebben; een follow-upduur van ten minste 6 maanden, geen eerdere behandeling met een TRK-remmer hebben gehad, ten minste één dosis entrectinib hebben gehad en bij *baseline* meetbare of evalueerbare ziekte hebben. De patiënten kregen doses Rozlytrek van 20 mg tot 600 mg eenmaal daags. Het primaire werkzaamheidseindpunt was bevestigde ORR zoals beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1 voor extracranieële tumoren en volgens RANO voor primaire CZS-tumoren. De secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten bevestigde responsduur beoordeeld door BICR en tijd tot eerste bevestigde objectieve respons (CR of PR).

De demografische kenmerken en ziektekenmerken op *baseline* waren als volgt: 45,5% was man, de mediane leeftijd was 4 jaar (bereik: 2 maanden tot 15 jaar), 52,3% was wit, 34,1% was Aziatisch en 9,1% was van Latijns-Amerikaanse of Spaanse afkomst, met een mediane BSA van 0,73 m² (bereik: 0,2 tot 1,9 m²). Bij *baseline* had 23,8% van de patiënten gemetastaseerde ziekte, 76,2% van de patiënten had lokaal gevorderde ziekte en 43,2% van de patiënten had geen eerdere systemische behandeling gekregen voor hun kanker. De meerderheid van de patiënten had een behandeling gekregen voor hun kanker, waaronder chirurgie (n = 24), radiotherapie (n = 8) en/of systemische behandeling (n = 25). De locaties voor gemetastaseerde ziekte waren overige locaties (4 patiënten), hersenen (3 patiënten) en de longen (3 patiënten). Van de patiënten had 45,5% primaire CZS-tumoren. De algehele mediane follow-upduur was 24,2 maanden.

In tabel 8 staat een overzicht van de werkzaamheidsresultaten voor patiënten met *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren.

Tabel 8 Algehele werkzaamheid beoordeeld door BICR bij pediatrische patiënten met *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren

Werkzaamheidseindpunt	Rozlytrek n = 44
Primaire eindpunten**	
Objectieve-responspercentage	
Aantal responsen	32/44
ORR, % (95%-BI***)	72,7% (57,21; 85,04)
Complete respons, n (%)	20 (45,5%)
Partiële respons, n (%)	12 (27,3%)
Secundair eindpunt**	
Responsduur*	
Aantal patiënten (%) met voorvallen	6/32 (18,8%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	NI (25,4; NI)
6-maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	97% (90; 100)
9-maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	97% (90; 100)
12-maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	84% (70; 99)
NI = niet in te schatten *Mediaan en voorvalvrije percentielen gebaseerd op Kaplan-Meierschattingen. **Omvat patiënten met meetbare of evalueerbare ziekte. BICR-analyse volgens RECIST v1.1 voor solide tumoren (24 patiënten) en volgens RANO-criteria voor primaire CZS-tumoren (20 patiënten). ***Betrouwbaarheidsintervallen (BI's) berekend volgens de methode van Clopper-Pearson.	

Het objectieve responspercentage en de responsduur per tumortype bij pediatrische patiënten met *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren zijn weergegeven in tabel 9.

Tabel 9 Werkzaamheid per tumortype bij pediatrische patiënten met *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren

Tumortype	Patiënten (n = 44)	ORR		DOR
		n (%)	95% BI	Bereik (maanden)
Primair CZS	20	10 (50)	(27,2; 72,8)	5,5; 42,3*
Infantiel fibrosaroom	11	10 (90,9)	(58,7; 99,8)	5,7*; 24*
Spoelcel	8	8 (100,0)	(63,1; 100)	5,4*; 23*
Saroom (overig)	2	PR; geen CR/geen PD	NA	3,7*
Melanoom	1	CR	NA	42,4*
Nierkanker	1	PR	NA	9,2*
Schildklierkanker	1	CR	NA	11,1*

*Gecensureerd
ORR: objectief responspercentage; DOR: responsduur; NA: niet van toepassing vanwege klein aantal of gebrek aan respons; CR: complete respons; PR: partiële respons; PD: progressieve ziekte

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.

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 wit, 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 gevorderde kanker en 37,3% van de patiënten had geen eerdere systemische behandeling 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 10 staan de werkzaamheidsresultaten bij patiënten met *ROS1*-positief NSCLC weergegeven.

Tabel 10 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%)
Responsduur*	
Aantal patiënten (%) met voorvallen	48/108 (44,4%)
Bereik (maanden)	1,8 ^{**} , 42,3 ^{**}
6-maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	83% (76; 90)
9-maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	75% (67; 84)
12-maanden aanhoudende respons, % (95%-BI)	63% (53; 73)
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)
*Voorvalvrije percentielen gebaseerd op Kaplan-Meierschattingen. **Gecensureerd. ***Betrouwbaarheidsintervallen (BI's) berekend volgens de methode van Clopper-Pearson.	

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, ≥ 9 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 SmPC aanpassen.

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 vitro* gegevens 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 eenmaal daagse toediening van 600 mg binnen 5 dagen bereikt.

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

Bij gezonde volwassen proefpersonen waren de AUC en C_{max} van Rozlytrek van de filmomhulde granulaatformulering vergelijkbaar met die van de capsules. Rozlytrek capsules oraal toegediend als een suspensie met water of melk, of toegediend via een maag- of nasogastrische sonde, resulteert in een vergelijkbare AUC en C_{max} als wanneer capsules in hun geheel worden doorgeslikt.

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

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

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van entrectinib is onderzocht bij 78 pediatrische patiënten ouder dan 1 maand. Bij patiënten van > 1 maand tot ≤ 6 maanden oud was de toegediende dosis 250 mg/m², bij patiënten > 6 maanden oud was de toegediende dosis 300 mg/m² op basis van de vijf BSA-categorieën, met een maximale dosis van 600 mg voor kinderen met een lichaamsoppervlakte (BSA) $\geq 1,51$ m².

Gegevens uit populatiefarmacokinetische analyses lieten zien dat bij pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder, 300 mg Rozlytrek eenmaal daags voor BSA-categorie 0,81 m² tot 1,10 m², 400 mg Rozlytrek eenmaal daags voor BSA-categorie 1,11 m² tot 1,50 m² en 600 mg Rozlytrek eenmaal daags voor BSA-categorie $\geq 1,51$ m² resulteerde in een vergelijkbare systemische blootstelling als die bereikt wordt bij volwassen patiënten die behandeld werden met 600 mg Rozlytrek eenmaal daags.

Gegevens van niet-compartimentele analyse bij patiënten van 1 maand tot < 6 jaar oud toonden aan dat de systemische blootstelling van de som van entrectinib en M5 bij pediatrische patiënten, die eenmaal daags 250 mg/m² of 300 mg/m² Rozlytrek kregen, over het algemeen lager was dan de gemiddelde systemische blootstelling van volwassen patiënten, die werden behandeld met eenmaal daags 600 mg Rozlytrek. De aanbevolen dosis in deze leeftijdscategorie is gebaseerd op de beschikbare werkzaamheids- en veiligheidsgegevens.

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

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

Effecten van lichaamsgewicht, etniciteit en geslacht

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

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

Genotoxiciteit

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

Verminderde vruchtbaarheid

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

Reproductietoxiciteit

Bij een onderzoek naar de embryofoetale 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 centraal zenuwstelsel (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 (E334)
Lactose
Hypromellose (E464)
Crospovidon (E1202)
Microkristallijne cellulose (E460)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Omhulsel van de capsule

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172 – harde capsules van 100 mg)
Zonnegeel FCF (E110 – harde capsules van 200 mg)

Drukinkt

Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Na bereiding tot orale suspensie direct gebruiken. Gooi de orale suspensie weg als deze niet binnen 2 uur is gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Na bereiding tot orale suspensie bewaren beneden 30 °C en gebruiken binnen 2 uur na bereiding.

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 en andere instructies

Bereiding van een orale suspensie

Om een orale suspensie te bereiden moet(en) de capsule(s) voorzichtig worden geopend en de inhoud ervan gemengd worden met drinkwater of melk dat/die op kamertemperatuur is gebracht (zie tabel 11). Raak gedurende de bereiding van de orale suspensie uw ogen, neus of mond niet aan.

Voordat de eerste dosis wordt toegediend moet de zorgverlener aangeven wat het exacte volume aan water of melk is dat toegevoegd moet worden aan de inhoud van de capsule(s) om de orale suspensie te bereiden. Ook moet de zorgverlener exact aangeven hoeveel van de orale suspensie opgetrokken moet worden om de aanbevolen dosering gebaseerd op rubriek 4.2 en tabel 11 te bereiken.

Geef de patiënt of verzorger een hulpmiddel om mee te meten (bijvoorbeeld een doseerspuit voor orale toediening). De doseerspuit (met 0,5 ml markeringen) en een beker (leeg en schoon), met voldoende inhoud voor het volume van de te bereiden suspensie, moeten beschikbaar zijn. De doseerspuit en beker zitten niet in de verpakking.

De doseerspuit en beker kunnen conform de gebruiksaanwijzing van de fabrikant worden hergebruikt. De zorgverlener moet aan de patiënt of verzorger aangeven dat de doseerspuit en beker alleen gebruikt mogen worden voor het bereiden van een Rozlytrek-suspensie en dat deze buiten het zicht en bereik van kinderen of andere personen, die geen verzorgers of ouders zijn, gehouden moet worden.

De orale suspensie moet onmiddellijk worden ingenomen. Gooi de suspensie weg als deze niet binnen 2 uur is gebruikt.

Tabel 11 Bereiding van Rozlytrek capsules als een orale suspensie

Voorgeschreven toe te dienen dosis Rozlytrek	Aantal benodigde 100 mg of 200 mg capsules	Volume aan water of melk dat gemengd moet worden met de inhoud van de capsule(s) om de suspensie te bereiden	Volume van orale suspensie dat moet worden opgetrokken om de voorgeschreven dosering te bereiken
20 mg	1 x 100 mg	5 ml	1 ml
30 mg	1 x 100 mg	5 ml	1,5 ml
40 mg	1 x 100 mg	5 ml	2 ml
50 mg	1 x 100 mg	5 ml	2,5 ml
60 mg	1 x 100 mg	5 ml	3 ml
70 mg	1 x 100 mg	5 ml	3,5 ml
80 mg	1 x 100 mg	5 ml	4 ml
90 mg	1 x 100 mg	5 ml	4,5 ml
100 mg	1 x 100 mg	5 ml	5 ml
110 mg	1 x 200 mg	10 ml	5,5 ml
120 mg	1 x 200 mg	10 ml	6 ml
130 mg	1 x 200 mg	10 ml	6,5 ml
140 mg	1 x 200 mg	10 ml	7 ml
150 mg	1 x 200 mg	10 ml	7,5 ml
200 mg	1 x 200 mg	10 ml	10 ml
300 mg	3 x 100 mg	15 ml	15 ml
400 mg	2 x 200 mg	20 ml	20 ml
600 mg	3 x 200 mg	30 ml	30 ml

Gedetailleerde instructies over de bereiding en toediening van de capsules als een orale suspensie worden gegeven in de rubriek 'Instructies voor gebruik' aan het einde van de bijsluiter.

Instructies voor gebruik van een enterale sonde

- Raadpleeg de instructies van de fabrikant voor de grootte en afmetingen van de enterale sonde.
- Zuig voor toediening via een enterale sonde de suspensie op met een spuit.
- Doseringsvolumes van 3 ml of meer moeten worden verdeeld in ten minste twee porties en de sonde moet na elke toediening worden gespoeld.
- Voor het toedienen van porties van 3 ml of meer moet een enterale sondegrootte van 8 FR of hoger worden gebruikt.
- Spoel de sonde tussen de porties door met een hoeveelheid water of melk die gelijk is aan de toegediende hoeveelheid.
- Bij pasgeborenen en kinderen met vochtrestricties kan het spoelvolume voor het toedienen van Rozlytrek minimaal 1 ml tot 3 ml zijn. De porties moeten dienovereenkomstig worden aangepast.
- Voor een toedieningsvolume van 30 ml: verdeel in ten minste drie (10 ml) porties. Spoel de sonde tussen elke portie na met 10 ml water of melk.
- Na toediening van Rozlytrek moet de sonde worden doorgespoeld met water of melk.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal, inclusief overgebleven suspensie (niet toegediend), dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. De overgebleven suspensie (niet toegediend) dient niet in het afvalwater weggegooid te worden. Deze maatregelen zullen helpen het milieu te beschermen.

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: 16 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

24 maart 2025

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