▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rozlytrek® 100 mg Hartkapseln
Rozlytrek® 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rozlytrek 100 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Entrectinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 65 mg Lactose.

Rozlytrek 200 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Entrectinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 130 mg Lactose und 0,6 mg des Azofarbstoffs Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Rozlytrek 100 mg Hartkapseln

Hartkapsel der Größe 2 (18 mm Länge) mit einem gelb-opaken Kapselunter- und -oberteil und dem blauen Aufdruck „ENT 100“ auf dem Kapselunterteil.

Rozlytrek 200 mg Hartkapseln

Hartkapsel der Größe 0 (21,7 mm Länge) mit einem orange-opaken Kapselunter- und -oberteil und dem blauen Aufdruck „ENT 200“ auf dem Kapselunterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (*NTRK*)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit *ROS1*-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit *ROS1*-Inhibitoren erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rozlytrek ist von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt einzuleiten.

Patientenauswahl

NTRK-Genfusions-positive solide Tumoren
Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patienten mit *NTRK*-Genfusions-positiven soliden Tumoren erforderlich. Ein *NTRK*-Genfusions-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Rozlytrek bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

ROS1-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patienten mit *ROS1*-positivem NSCLC erforderlich. Ein *ROS1*-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Rozlytrek bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 600 mg Entrectinib einmal täglich.

Kinder und Jugendliche
Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren beträgt 300 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Entrectinib einmal täglich (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

Körperoberfläche (KOF)	Einmal tägliche Dosis
1,11 m² – 1,50 m²	400 mg
≥ 1,51 m²	600 mg

Dauer der Behandlung
Es wird empfohlen, Patienten bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten mit Rozlytrek zu behandeln.

Verspätete oder versäumte Dosen
Wenn die Einnahme einer geplanten Dosis von Rozlytrek versäumt wurde, können die Patienten diese Dosis nachholen, es sei denn, die nächste Dosis muss innerhalb der nächsten 12 Stunden eingenommen werden. Wenn es unmittelbar nach der Einnahme einer Dosis von Rozlytrek zu Erbrechen kommt, kann der Patient diese Dosis erneut einnehmen.

Dosisanpassungen
Im Fall von spezifischen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 4) oder basierend auf der Beurteilung des verschreibenden Arztes hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit für den Patienten, kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion oder einen Behandlungsabbruch mit Rozlytrek erforderlich machen.

Erwachsene
Bei Erwachsenen kann die Dosis von Rozlytrek bis zu zweimal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 2). Die Behandlung mit Rozlytrek ist dauerhaft abzubrechen, wenn Patienten die Dosis von 200 mg einmal täglich nicht vertragen.

Tabelle 2: Dosisreduktionsschema für erwachsene Patienten

Dosisreduktions-schema	Dosierung
Empfohlene Dosis	600 mg einmal täglich
Erste Dosisreduktion	400 mg einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	200 mg einmal täglich

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren kann die Dosis von Rozlytrek bis zu zweimal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 3).

Bei manchen Patienten ist ein intermittierendes Dosisschema erforderlich, um die empfohlene reduzierte wöchentliche Gesamtdosis für Kinder und Jugendliche zu erreichen. Die Behandlung mit Rozlytrek ist dauerhaft abzubrechen, wenn die Patienten die niedrigste reduzierte Dosis nicht vertragen.

Empfehlungen für Dosisanpassungen von Rozlytrek bei spezifischen Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche sind in Tabelle 4 dargestellt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn bei Erwachsenen die gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, ist die Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren mit Rozlytrek auf 14 Tage zu beschränken und die Dosis von Rozlytrek folgendermaßen zu verringern:

- 100 mg einmal täglich bei Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5)
- 200 mg einmal täglich bei Anwendung mit moderaten CYP3A-Inhibitoren.

Nach Absetzen der starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren kann die Dosierung von Rozlytrek, die vor Beginn der gleichzeitigen Anwendung verabreicht wurde, wiederaufgenommen werden. Bei CYP3A4-Inhibitoren mit einer langen Halbwertszeit kann eine Auswaschzeit erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A), mäßiger (Child-Pugh B), oder schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind engmaschig auf ihre Leberfunktion und Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 3: Dosisreduktionsschema für Kinder und Jugendliche

Maßnahme	KOF von 1,11 m² bis 1,50 m² (einmal/Tag)	KOF ≥ 1,51 m² (einmal/Tag)
Empfohlene Dosis	400 mg	600 mg
Erste Dosisreduktion	300 mg	400 mg
Zweite Dosisreduktion	200 mg über 5 Tage pro Woche*	200 mg
* 5 Tage pro Woche: Montag, Mittwoch, Freitag, Samstag und Sonntag		

Tabelle 4: Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
Kongestive Herzinsuffizienz	Symptomatisch bei leichter bis mäßiger Aktivität oder Anstrengung, einschließlich wenn eine Intervention indiziert ist (Grade 2 oder 3)	• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf ≤ Grad 1 • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis
	Schwer mit Symptomen in Ruhe, bei minimaler Aktivität oder Anstrengung oder wenn eine Intervention indiziert ist (Grad 4)	• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf ≤ Grad 1 • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis oder Absetzen, wie klinisch angemessen
Kognitive Störungen	Nicht tolerierbare, mäßige Veränderungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen (Grad 2, nicht tolerierbar)	• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf ≤ Grad 1 oder Ausgangszustand • Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, entsprechend der klinischen Notwendigkeit
	Schwere Veränderungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken (Grad 3)	• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf ≤ Grad 1 oder Ausgangszustand • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis
	Dringende Intervention für das Ereignis indiziert (Grad 4)	• Bei anhaltenden, schweren oder nicht tolerierbaren Ereignissen Rozlytrek absetzen, wie klinisch angemessen
Hyperurikämie	Symptomatisch oder Grad 4	• Therapie mit Urat-senkenden Arzneimitteln einleiten • Rozlytrek unterbrechen bis Verbesserung der Anzeichen und Symptome • Wiederaufnahme von Rozlytrek mit gleicher oder reduzierter Dosis
QT-Intervallverlängerung	QTc 481 bis 500 ms	• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf Ausgangszustand • Wiederaufnahme der Behandlung mit gleicher Dosis
	QTc größer als 500 ms	• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung des QTc-Intervalls auf Ausgangszustand • Wiederaufnahme mit gleicher Dosis, wenn die für die QT-Verlängerung verantwortlichen Faktoren identifiziert und behoben sind • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis, wenn andere Faktoren, die für eine QT-Verlängerung verantwortlich sein können, nicht identifiziert wurden
	Torsade de pointes; polymorphe ventrikuläre Tachykardie; Anzeichen/Symptome schwerwiegender Arrhythmie	• Rozlytrek dauerhaft absetzen

Fortsetzung auf Seite 3

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde Entrectinib nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Entrectinib bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, aber es kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Rozlytrek ist zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geöffnet oder aufgelöst werden, da der Inhalt der Kapsel sehr bitter ist. Rozlytrek kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2), jedoch nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirksamkeit bei unterschiedlichen Tumorarten

Der Nutzen von Rozlytrek wurde in einarmigen Studien unter Einbeziehung einer relativ kleinen Stichprobe von Patienten nachgewiesen, deren Tumoren eine *NTRK*-Genfusion aufwiesen. Positive Wirkungen von Rozlytrek wurden basierend auf der Gesamtansprechrate und der Ansprechdauer bei einer begrenzten Anzahl an Tumorarten gezeigt. Die Wirkung kann sowohl in Abhängigkeit von Tumorart als auch von weiteren genomischen Veränderungen quantitativ unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 5.1). Aus diesen Gründen ist Rozlytrek nur dann anzuwenden, wenn es keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten gibt (z. B., wenn kein klinischer Nutzen gezeigt werden konnte oder wenn diese Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind).

Kognitive Störungen

Kognitive Störungen, einschließlich Verwirrtheit, verändertem Gemütszustand, eingeschränktes Erinnerungsvermögen und Halluzinationen, wurden in klinischen Studien mit Rozlytrek berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten über 65 Jahre traten diese Ereignisse mit einer höheren Inzidenz als bei jüngeren Patienten auf. Die Patienten sind auf Anzeichen kognitiver Veränderungen zu überwachen.

Basierend auf der Schwere der kognitiven Störungen ist die Behandlung mit Rozlytrek wie in Tabelle 4 in Abschnitt 4.2 beschrieben anzupassen.

Die Patienten sind über die potenziellen kognitiven Veränderungen unter Behandlung mit Rozlytrek aufzuklären. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, kein Fahrzeug

Fortsetzung Tabelle

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
Erhöhte Transaminase-werte	Grad 3	• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf ≤ Grad 1 oder Ausgangszustand • Wiederaufnahme mit gleicher Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt • Rozlytrek dauerhaft absetzen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 3, die innerhalb von 4 Wochen abklingen
	Grad 4	• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf ≤ Grad 1 oder Ausgangszustand • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt • Rozlytrek dauerhaft absetzen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt • Rozlytrek dauerhaft absetzen bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 4
	ALT oder AST größer als 3 × ULN mit gleichzeitigem Gesamtbilirubin größer als 2 × ULN (ohne Auftreten von Cholestase oder Hämolyse)	• Rozlytrek dauerhaft absetzen
Anämie oder Neutropenie	Grad 3 oder 4	• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf ≤ Grad 2 oder Ausgangszustand • Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, entsprechend der klinischen Notwendigkeit
Andere klinisch relevante Neben-wirkungen	Grad 3 oder 4	• Rozlytrek unterbrechen bis die Nebenwirkung abklingt oder eine Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand eintritt • Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt • Dauerhaftes Absetzen in Erwägung ziehen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt • Rozlytrek dauerhaft absetzen bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 4

* Schweregrad, wie durch die Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Instituts (NCI CTCAE) Version 4.0 definiert

zu führen oder Maschinen zu bedienen bis die Symptome abklingen, wenn kognitive Störungen bei ihnen auftreten (siehe Abschnitt 4.7).

Frakturen

Frakturen wurden bei 21,9 % (7/32) der pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien mit Rozlytrek behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Knochenfrakturen wurden bei Patienten unter 12 Jahren berichtet und betrafen die unteren Extremitäten (Prädilektionsstellen waren Hüfte, Femur und Tibia). Knochenfrakturen bei Kindern und Jugendlichen traten normalerweise in Zusammenhang mit minimalen oder ohne Traumata auf. Bei drei Patienten kam es zu mehr als einer Fraktur und bei drei Patienten wurde die Behandlung mit Rozlytrek aufgrund einer Fraktur unterbrochen. Alle Patienten setzten die Behandlung mit Rozlytrek fort und alle Frakturen bis auf eine sind verheilt.

Patienten mit Anzeichen oder Symptomen von Frakturen (z. B. Schmerzen, anomaler Gang, Veränderungen der Mobilität, Deformierung) sind umgehend zu untersuchen.

Hyperurikämie

Unter Behandlung mit Entrectinib wurde bei Patienten Hyperurikämie beobachtet. Vor Einleitung der Behandlung mit Rozlytrek und regelmäßig während der Behandlung sind die Harnsäurespiegel im Serum zu prüfen. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hyperurikämie zu überwachen. Eine Behandlung mit Urat-senkenden Arzneimitteln ist wie klinisch indiziert einzuleiten und Rozlytrek bei Anzeichen und Symptomen einer Hyperurikämie zu unterbrechen. Basierend auf dem Schweregrad ist die Dosis von Rozlytrek wie in Tabelle 4 in Abschnitt 4.2 beschrieben anzupassen.

Kongestive Herzinsuffizienz

Kongestive Herzinsuffizienz (KHI) wurde bei weniger als 5 % der Patienten in allen klinischen Studien mit Rozlytrek berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen wurden bei Patienten mit oder ohne Herzerkrankungen in der Vorgeschichte beobachtet und klangen bei 70 % der Patienten nach Einführung einer angemessenen klinischen Behandlung und/oder Dosisreduktion/Dosisunterbrechung von Rozlytrek ab.

Bei Patienten mit Symptomen oder bekannten Risikofaktoren einer KHI muss die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) vor Einleitung einer Behandlung mit Rozlytrek überprüft werden. Patienten, die Rozlytrek erhalten, sind sorgfältig zu überwachen und diejenigen mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer KHI, einschließlich Kurzatmigkeit oder Ödem, sind zu untersuchen und wie klinisch indiziert zu behandeln.

Basierend auf dem Schweregrad der KHI ist die Behandlung mit Rozlytrek anzupassen, wie in Tabelle 4 in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Verlängerung des QTc-Intervalls

In klinischen Studien mit Rozlytrek wurden bei den behandelten Patienten Fälle von Verlängerungen des QTc-Intervalls beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Rozlytrek ist bei Patienten mit einem QTc-Intervall von über 450 ms vor Behandlungsbeginn, bei Patienten mit kongenitalem Long-QTc-Syndrom und bei Patienten, die Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, zu vermeiden.

Rozlytrek sollte nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen oder schweren Herzerkrankungen, einschließlich kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt, kongestivem Herzversagen, instabiler Angina pectoris oder Bradyarrhythmien angewendet werden. Wenn nach Meinung des behandelnden Arztes der potenzielle Nutzen von Rozlytrek bei einem Patienten mit einer dieser Erkrankungen die potenziellen Risiken überwiegt, ist eine zusätzliche Überwachung durchzuführen und eine fachärztliche Beratung in Betracht zu ziehen.

Die Auswertung eines EKGs und der Elektrolyte zu Behandlungsbeginn und 1 Monat nach Behandlung mit Rozlytrek wird empfohlen. Eine periodische Überprüfung des EKGs und der Elektrolyte während der ge-

samten Behandlung mit Rozlytrek, sofern klinisch indiziert, wird ebenfalls empfohlen.

Basierend auf dem Schweregrad der QTc-Verlängerung ist die Behandlung mit Rozlytrek wie in Tabelle 4 in Abschnitt 4.2 beschrieben anzupassen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Rozlytrek kann bei Verabreichung an Schwangere den Fetus schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 5 Wochen nach der letzten Dosis von Rozlytrek hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden.
Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Dosis von Rozlytrek hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Rozlytrek mit einem starken oder moderaten CYP3A-Inhibitor erhöht die Plasmakonzentrationen von Entrectinib (siehe Abschnitt 4.5), wodurch die Häufigkeit oder der Schweregrad von Nebenwirkungen erhöht sein kann. Bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren ist die gleichzeitige Anwendung von Rozlytrek mit einem starken oder moderaten CYP3A-Inhibitor zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung bei Erwachsenen nicht zu vermeiden ist, dann ist die Dosis von Rozlytrek zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Behandlung mit Rozlytrek ist der Verzehr von Grapefruits oder Produkten, die Grapefruit enthalten, zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Rozlytrek mit einem starken oder moderaten CYP3A- oder P-gp-Induktor verringert die Plasmakonzentrationen von Entrectinib (siehe Abschnitt 4.5), was die Wirksamkeit von Rozlytrek verringern kann und zu vermeiden ist.

Lactoseintoleranz

Rozlytrek enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Gelborange S (E 110)

Rozlytrek 200 mg Hartkapseln enthalten Gelborange S (E 110), was allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Entrectinib auf andere Arzneimittel

Wirkung von Entrectinib auf CYP-Substrate
Entrectinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Entrectinib 600 mg einmal täglich zusammen mit oralem Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) erhöhte die AUC von Midazolam um 50 %, aber reduzierte die Midazolam C_{max} um 21 %. Aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen ist Vorsicht geboten, wenn Entrectinib zusammen mit sensitiven CYP3A4-Substraten, die ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, angewendet wird (z. B. Cisaprid, Cyclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Tacrolimus, Alfentanil und Sirolimus).

Wirkung von Entrectinib auf P-gp-Substrate
In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Entrectinib inhibitorisches Potenzial gegenüber P-Glykoprotein (P-gp) besitzt.

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Entrectinib mit Digoxin (einem sensitiven P-gp-Substrat) erhöhte die Digoxin C_{max} um 28 % und die AUC um 18 %. Die renale Clearance von Digoxin war zwischen Behandlungen mit Digoxin allein und gleichzeitiger Gabe von Digoxin mit Entrectinib vergleichbar, was auf eine minimale Wirkung von Entrectinib auf die renale Clearance von Digoxin hinweist.

Die Wirkung von Entrectinib auf die Digoxin-Resorption wird als nicht klinisch relevant angesehen, es ist jedoch nicht bekannt, ob die Wirkung von Entrectinib auf sensitivere orale P-gp-Substrate (darunter Dabigatranetexilat) größer ist.

Wirkung von Entrectinib auf BCRP-Substrate
In *In-vitro*-Studien wurde eine Inhibierung von BCRP beobachtet.
Die klinische Relevanz dieser Inhibierung ist nicht bekannt, jedoch ist aufgrund des Risikos einer erhöhten Resorption Vorsicht geboten, wenn sensitive orale BCRP-Substrate (z. B. Methotrexat, Mitoxantron, Topotecan und Lapatinib) gleichzeitig mit Entrectinib angewendet werden.

Wirkung von Entrectinib auf andere Transporter-Substrate
In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Entrectinib ein schwaches inhibitorisches Potenzial gegenüber Organo-Anion-Transportern (*organic anion-transporting polypeptide* – OATP)1B1 hat. Die klinische Relevanz dieser Inhibierung ist nicht bekannt, jedoch ist aufgrund des Risikos einer erhöhten Resorption Vorsicht geboten, wenn sensitive orale OATP1B1-Substrate (z. B. Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatinrepaglinid oder Bosentan) gleichzeitig mit Entrectinib angewendet werden.

Wirkung von Entrectinib auf Substrate von Enzymen, die über PXR reguliert werden
In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Entrectinib Enzyme induzieren kann, die über den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) reguliert werden (z.B. CYP2C-Familie und UGT). Die gleichzeitige Anwendung von Entrectinib mit CYP2C8-, CYP2C9- oder CYP2C19-Substraten (z.B. Repaglinid, Warfarin, Tolbutamid oder Omeprazol) kann deren Exposition verringern.

Orale Kontrazeptiva
Es ist derzeit nicht bekannt, ob Entrectinib die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonalen Kontrazeptiva verringert. Deswegen wird Frauen, die systemisch wirkende hormonale Kontrazeptiva anwenden, geraten, zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Entrectinib

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist CYP3A4 das primäre Enzym, das die Metabolisierung von Entrectinib und die Bildung seines aktiven Hauptmetaboliten M5 katalysiert.

Wirkung von CYP3A- oder P-gp-Induktoren auf Entrectinib
Die gleichzeitige Gabe multipler oraler Dosen von Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, mit einer oralen Einzeldosis von Entrectinib reduzierte die AUC_{inf} von Entrectinib um 77 % und die C_{max} um 56 %.

Die gleichzeitige Gabe von Entrectinib zusammen mit CYP3A-/P-gp-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin, Johanniskraut – *Hypericum perforatum*, Apalutamid, Ritonavir) ist zu vermeiden.

Wirkung von CYP3A- oder P-gp-Inhibitoren auf Entrectinib
Die gleichzeitige Gabe von Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, zusammen mit einer oralen Einzeldosis von Entrectinib erhöhte die AUC_{inf} um 600 % und die C_{max} um 173 %.

Die gleichzeitige Anwendung starker und moderater CYP3A-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Grapefruit oder Bitterorange) ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist eine Dosisanpassung von Entrectinib erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Obwohl keine starke Wirkung von inhibitorischen P-gp-Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Entrectinib erwartet wird, ist aufgrund des Risikos einer erhöhten Entrectinib-Exposition Vorsicht geboten, wenn starke oder moderate P-gp-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Nifedipin, Felodipin, Fluvoxamin, Paroxetin) gleichzeitig mit Entrectinib angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wirkung von Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, auf Entrectinib
Die gleichzeitige Gabe von Lansoprazol (ein Protonenpumpeninhibitor [PPI]), zusammen mit einer Einzeldosis von 600 mg Entrectinib verringerte die AUC von Entrectinib um 25 % und die C_{max} um 23 %.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Entrectinib und PPIs oder anderen Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen (z. B. H_2-Rezeptorantagonisten oder Antazida), sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Behandlung mit Rozlytrek unter ärztlicher Aufsicht einen Schwangerschaftstest durchführen.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindes-

tens 5 Wochen nach der letzten Dosis von Rozlytrek hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Entrectinib die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonalen Kontrazeptiva verringert (siehe Abschnitt 4.5). Deswegen wird Frauen, die systemisch wirkende hormonale Kontrazeptiva anwenden, geraten, zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Rozlytrek hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Entrectinib bei Schwangeren vor. Basierend auf Tierstudien und des Wirkmechanismus kann Entrectinib bei Verabreichung an Schwangere den Fetus schädigen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Rozlytrek wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, nicht zur Anwendung empfohlen.

Patientinnen, die Rozlytrek erhalten, sind über die potenziellen Schädigungen des Fetus aufzuklären. Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, im Falle einer Schwangerschaft sofort ihren Arzt zu benachrichtigen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Entrectinib oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.
Das Stillen soll während der Behandlung mit Rozlytrek unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt, um die Wirkung von Entrectinib zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rozlytrek hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen bis die Symptome abklingen, wenn bei ihnen während der Behandlung mit Rozlytrek kognitive Nebenwirkungen, eine Synkope, verschwommenes Sehen oder Schwindel auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren Fatigue, Obstipation, Dysgeusie, Ödem, Schwindel, Diarrhö, Übelkeit, Dysästhesie, Dyspnoe, Anämie, Gewichtszunahme, erhöhtes Kreatinin im Blut, Schmerzen, kognitive Störungen, Erbrechen, Husten und Fieber. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 2 %) waren Lungeninfektion (5,2 %), Dyspnoe (4,6 %), kognitive Störung (3,8 %), Pleuraerguss (3,0 %) und Frakturen (2,4 %). Bei 4,6 % der Patienten kam es zu einem dauerhaften Absetzen aufgrund von Nebenwirkungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabellen 5 und 6 sind Nebenwirkungen zusammengefasst (ADRs), die bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen in drei klinischen Studien bei Erwachsenen (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) und einer klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen (STARTRK-NG) aufgetreten sind. Die mediane Expositionsdauer betrug 5,5 Monate.

Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA nach Systemorganklasse aufgelistet. Die folgenden Häufigkeitskategorien wurden verwendet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) und sehr selten (< 1/10 000). Die Nebenwirkungen werden für jede Systemorganklasse in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit dargestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kognitive Störungen
Eine Vielzahl kognitiver Symptome wurde in allen klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Diese schließen Ereignisse ein, die als kognitive Störungen (6,3 %), Verwirrtheitszustand (7,3 %), Aufmerksamkeitsstörung (3,8 %), eingeschränktes Erinnerungsvermögen (4,2 %), Amnesie (2,8 %), veränderter Gemütszustand (1,2 %), Halluzinationen (1,0 %), Delirium (0,8 %), visuelle Halluzinationen (0,4 %) und mentale Störungen (0,2 %) berichtet wurden. Bei 4,4 % der Patienten wurden kognitive Störungen von Grad 3 berichtet. Bei erwachsenen Patienten, die zu Behandlungsbeginn eine Erkrankung des ZNS hatten, traten derartige Nebenwirkungen mit einer größeren Häufigkeit auf (29,7 %) als bei Patienten ohne Erkrankung des ZNS (23,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten kognitiver Störungen betrug 0,92 Monate.

Frakturen
Frakturen traten bei 5,3 % (25/475) der erwachsenen Patienten und bei 21,8 % (7/32) der pädiatrischen Patienten auf. Insgesamt war die Beurteilung bezüglich einer Tumorbeteiligung an der Frakturstelle unzurei-

Tabelle 5: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten unter Behandlung mit Rozlytrek aufgetreten sind (n = 504)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade (%)	Häufigkeitskategorie (alle Grade)	Grad ≥ 3 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Lungeninfektion[1]	13,1	Sehr häufig	6,0*
	Harnwegsinfektion	12,7	Sehr häufig	2,6
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	28,2	Sehr häufig	9,7
	Neutropenie[2]	11,3	Sehr häufig	4,4
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme	26,4	Sehr häufig	7,3
	Verminderter Appetit	11,9	Sehr häufig	0,2
	Hyperurikämie	9,1	Häufig	1,8
	Dehydratation	7,9	Häufig	1,0
	Tumorlysesyndrom	0,2	Gelegentlich	0,2*
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie	42,3	Sehr häufig	0,4
	Schwindel[3]	39,7	Sehr häufig	1,2
	Dysästhesie[4]	29,0	Sehr häufig	0,2
	Kognitive Störungen[5]	24,2	Sehr häufig	4,4
	Kopfschmerzen	17,5	Sehr häufig	1,0
	Periphere sensorische Neuropathie[6]	15,7	Sehr häufig	1,0
	Ataxie[7]	15,7	Sehr häufig	0,8
	Schlafstörungen[8]	13,5	Sehr häufig	0,4
	Affektive Störungen[9]	9,1	Häufig	0,6
	Synkope	4,6	Häufig	3,0
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen[10]	11,9	Sehr häufig	0,4
Herzerkrankungen	Kongestive Herzinsuffizienz[11]	3,0	Häufig	2,2
	QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm	2,0	Häufig	0,6
Gefäßerkrankungen	Hypotonie[12]	16,5	Sehr häufig	2,4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	27,0	Sehr häufig	5,8*
	Husten	21,4	Sehr häufig	0,6
	Pleuraerguss	6,9	Häufig	2,8

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade (%)	Häufigkeitskategorie (alle Grade)	Grad ≥ 3 (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	42,9	Sehr häufig	0,4
	Diarrhö	33,5	Sehr häufig	2,6
	Übelkeit	32,1	Sehr häufig	0,8
	Erbrechen	23,2	Sehr häufig	1,2
	Abdominalschmerzen	11,1	Sehr häufig	0,6
	Dysphagie	10,1	Sehr häufig	0,4
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte AST	17,5	Sehr häufig	3,6
	Erhöhte ALT	16,1	Sehr häufig	3,4
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag[13]	11,5	Sehr häufig	1,4
	Photosensitivitätsreaktion	2,8	Häufig	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	19,6	Sehr häufig	0,6
	Arthralgie	19,0	Sehr häufig	0,6
	Muskelschwäche	12,3	Sehr häufig	1,2
	Frakturen[14]	6,2	Häufig	2,4
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhtes Kreatinin im Blut	25,4	Sehr häufig	0,6
	Harnretention[15]	10,9	Sehr häufig	0,6
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue[16]	45,0	Sehr häufig	5,0
	Ödem[17]	37,3	Sehr häufig	1,4
	Schmerzen[18]	24,4	Sehr häufig	1,6
	Fieber	20,0	Sehr häufig	0,8

* Grade 3–5, einschließlich tödlicher Nebenwirkungen (einschließlich 2 Pneumonien, 2 Dyspnoe und 1 Tumorlysesyndrom)

1 Lungeninfektion (Bronchitis, Entzündung der unteren Atemwege, Lungenentzündung, Pneumonie, Entzündung der Atemwege, Entzündung der oberen Atemwege)

2 Neutropenie (Neutropenie, verringerter Neutrophilenwert)

3 Schwindel (Schwindel, Vertigo, posturaler Schwindel)

4 Dysästhesie (Parästhesie, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Dysästhesie)

5 Kognitive Störungen (kognitive Störung, Verwirrtheitszustand, Aufmerksamkeitsstörung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Amnesie, veränderter Gemütszustand, Halluzinationen, Delirium, 'visuelle Halluzinationen' und mentale Störung)

6 Periphere sensorische Neuropathie (Neuralgie, periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie)

7 Ataxie (Ataxie, Gleichgewichtsstörung, Unsicherheit beim Gehen)

8 Schlafstörungen (Hypersomnie, Insomnie, Schlafstörung, Somnolenz)

9 Affektive Störungen (Angst, Affektlabilität, Affekterkrankung, Agitiertheit, depressive Verstimmung, euphorische Stimmung, Stimmungsänderung, Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, Depression, persistierende Depression, psychomotorische Verlangsamung)

10 Verschwommenes Sehen (Diplopie, verschwommenes Sehen, Sehstörung)

11 Kongestive Herzinsuffizienz (akutes rechtsventrikuläres Versagen, Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, chronisches rechtsventrikuläres Versagen, verminderte Auswurffraktion, Lungenödem)

12 Hypotonie (Hypotonie, orthostatische Hypotonie)

13 Ausschlag (Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, erythematöser Ausschlag, papulöser Ausschlag)

14 Frakturen (Knöchelfraktur, Oberschenkelhalsfraktur, Femurfraktur, Fibulafraktur, Fußfraktur, Fraktur, Humerusfraktur, Kieferfraktur, Fraktur einer unteren Extremität, pathologische Fraktur, Rippenfraktur, Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Wirbelfraktur, Stressfraktur, Tibiafraktur, Handgelenkfraktur)

15 Harnretention (Harnretention, Harninkontinenz, Harnverhaltung, Störungen bei der Entleerung der Harnblase, Harndrang)

16 Fatigue (Fatigue, Asthenie)

17 Ödem (Gesichtsödem, Flüssigkeitsansammlung, generalisiertes Ödem, lokales Ödem, Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung)

18 Schmerzen (Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen in der Brust, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schmerzen in den Extremitäten)

chend. Dennoch wurden bei manchen erwachsenen Patienten radiologische Auffälligkeiten berichtet, die möglicherweise auf einen Zusammenhang zwischen Tumor und Fraktur hinwiesen. Bei zwei pädiatrischen Patienten traten bilaterale Oberschenkelhalsfrakturen auf. Sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten waren die meisten Frakturen an der Hüfte oder andere Frakturen der unteren Extremitäten (z. B. Femur- oder Tibiaschaft). Kein Patient brach die Behandlung mit Rozlytrek aufgrund von Frakturen ab.

Bei erwachsenen Patienten trat ein Teil der Frakturen in Zusammenhang mit Stürzen oder anderen Traumata der betroffenen Stellen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Frakturen betrug bei Erwachsenen 3,4 Monate (Bereich: 0,26 Monate bis 18,5 Monate). Die Anwendung von Rozlytrek wurde bei 36,0 % der Erwachsenen aufgrund von Frakturen unterbrochen.

Bei pädiatrischen Patienten traten alle Frakturen in Zusammenhang mit minimalen oder ohne Traumata auf. Bei den 7 pädiatrischen Patienten wurden insgesamt 11 Frakturen als Nebenwirkungen berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Frakturen betrug bei Kindern und Jugendlichen 4,3 Monate (Bereich: 2,46 Monate bis 7,39 Monate). Die Anwendung von Rozlytrek wurde bei 42,9 % (3/7) der Kinder und Jugendlichen, bei denen Frakturen auftraten, unterbrochen. Bei drei der Frakturen handelte es sich um Frakturen 2. Grades und bei vier Frakturen um Frakturen 3. Grades. Drei der Frakturen 3. Grades waren schwerwiegende Ereignisse. Es gab keine Berichte einer Tumorbeteiligung an der Frakturstelle. Bis auf eine Fraktur verheilten alle Frakturen.

Ataxie

Ataxie (einschließlich Fällen von Ataxie, Gleichgewichtsstörung und Unsicherheit beim Gehen) wurde bei 15,7 % der Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Ataxie betrug 0,4 Monate (Bereich: 0,03 Monate bis 28,19 Monate) und die mediane Dauer betrug 0,7 Monate (Bereich: 0,03 Monate bis 11,99 Monate). Die Mehrzahl (67,1 %) der Patienten erholte sich von der Ataxie. Mit Ataxie verbundene Nebenwirkungen wurden häufiger bei älteren Patienten (23,8 %) im Vergleich zu Patienten < 65 Jahren (12,8 %) beobachtet.

Synkope

Synkopen wurden bei 4,6 % der Patienten berichtet. Bei manchen Patienten wurde über gleichzeitig auftretende Hypotonie, Dehydratation oder QTc-Verlängerung berichtet. Bei anderen Patienten wurden keine anderen gleichzeitig auftretenden und im Zusammenhang stehenden Zustände berichtet.

Verlängerung des QTc-Intervalls

Unter den 504 Patienten, die Entrectinib in klinischen Studien erhielten, kam es bei 17 (4,0 %) Patienten mit mindestens einer EKG-Auswertung nach Behandlungsbeginn zu einer Verlängerung des QTcF-Intervalls von mehr als 60 ms nach Beginn der Behandlung mit Entrectinib und 12 (2,8 %) Patienten hatten ein QTcF-Intervall von ≥ 500 ms (siehe Abschnitt 4.4).

Periphere sensorische Neuropathie

Eine periphere sensorische Neuropathie wurde bei 15,7 % der Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 0,49 Monate (Bereich: 0,03 Monate bis 20,93 Monate) und die mediane Dauer betrug 0,8 Monate (Bereich: 0,07 Monate bis 6,01 Monate). Die Mehrzahl der Patienten (55,7 %) erholte sich von der peripheren Neuropathie.

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen, die in klinischen Studien berichtet wurden, schlossen verschwommenes Sehen (8,5 %), Diplopie (2,6 %) und Sehstörung (1,6 %) ein. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Augenerkrankungen betrug 1,9 Monate (Bereich: 0,03 Monate bis 21,59 Monate). Die mediane Dauer der Augenerkrankungen betrug 1 Monat (Bereich: 0,03 Monate bis 14,49 Monate). Die Mehrzahl (61,7 %) der Patienten erholte sich von den Augenerkrankungen.

Tabelle 6: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten unter Behandlung mit Rozlytrek aufgetreten sind

Systemorganklasse	Häufigkeit	Jugendliche[1] (n = 7)	Alle pädiatrischen Patienten (n = 32)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	sehr häufig		Harnwegsinfektion (18,8 %), Lungeninfektion (12,5 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr häufig	Anämie (57,1 %), Neutropenie (42,9 %)	Anämie (59,4 %), Neutropenie (43,8 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr häufig	Gewichtszunahme (57,1 %), verminderter Appetit (14,3 %)	Gewichtszunahme (50 %), verminderter Appetit (31,3 %), Dehydratation (25 %)
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Dysgeusie (42,9 %), Dysästhesie (28,6 %), affektive Störungen (28,6 %), kognitive Störungen (14,3 %), Kopfschmerzen (14,3 %), Synkope (14,3 %), periphere sensorische Neuropathie (14,3 %), Schlafstörungen (14,3 %)	Kopfschmerzen (31,3 %), Dysgeusie (21,9 %), affektive Störungen (28,1 %), Ataxie (15,6 %), Schlafstörungen (13,3 %), Schwindelgefühl (12,5 %), periphere sensorische Neuropathie (12,5 %),
Augenerkrankungen	sehr häufig	Verschwommenes Sehen (14,3 %)	
Gefäßerkrankungen	sehr häufig	Hypotonie (14,3 %)	Hypotonie (18,8 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	sehr häufig	Dyspnoe (28,6 %), Husten (28,6 %)	Dyspnoe (18,8 %), Husten (50 %), Pleuraerguss (12,5 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Übelkeit (71,4 %), Abdominalschmerzen (28,6 %), Obstipation (28,6 %)	Übelkeit (46,9 %), Abdominalschmerzen (28,1 %), Obstipation (43,8 %), Erbrechen (34,4 %), Diarrhö (37,5 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr häufig	Erhöhte AST (57,1 %), erhöhte ALT (42,9 %)	Erhöhte AST (50 %), erhöhte ALT (50 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	sehr häufig		Ausschlag (25 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	sehr häufig	Arthralgie (14,3 %), Myalgie (14,3 %)	Frakturen (21,9 %)
	sehr häufig	Muskelschwäche (28,6 %)	Muskelschwäche (18,8 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	sehr häufig	Erhöhtes Kreatinin im Blut (57,1 %)	Erhöhtes Kreatinin im Blut (43,8 %), Harnretention (21,9 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Fatigue (42,9 %), Schmerzen (57,1 %), Fieber (57,1 %)	Fatigue (43,8 %), Schmerzen (46,9 %), Fieber (56,3 %), Ödem (18,8 %)

% beziehen sich auf alle Grade

[1] Jugendliche (12 bis < 18 Jahre): Berichtete Reaktionen von Grad ≥ 3 waren Neutropenie und Kopfschmerzen

Kinder und Jugendliche

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Rozlytrek in der pädiatrischen Population ähnelt dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

Die Sicherheit von Rozlytrek bei pädiatrischen Patienten basiert auf Extrapolation von Daten aus drei offenen, einarmigen klinischen Studien mit erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion (ALKA, STARTRK-1 und STARTRK-2) und Daten von 32 pädiatrischen Patienten (30 Patienten, die in STARTRK-NG, und 2 Patienten, die in STARTRK-2 eingeschlossen waren). Von diesen waren 2 Patienten unter 2 Jahre alt, 23 Patienten waren 2 bis 11 Jahre alt, 7 Patienten waren 12 bis 17 Jahre alt.

Nebenwirkungen und Laboranomalien des Grades 3 oder 4, die bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu erwachsenen Patienten häufiger auftraten (Inzidenz um mindestens 5 % erhöht), waren Neutropenie (28,1 % *vs.* 3,4 %), Gewichtszunahme (21,9 % *vs.* 6,9 %), Kopfschmerzen (6,3 % *vs.* 0,6 %) und Knochenfrakturen (12,5 % *vs.* 1,9 %).

Es gibt nur begrenzte Sicherheitsdaten bei Jugendlichen, jedoch ist das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen ähnlich dem allgemeinen Sicherheitsprofil von Rozlytrek. Nebenwirkungen des Grades ≥ 3, die bei Jugendlichen berichtet wurden, waren Neutropenie und Kopfschmerzen.

Ältere Patienten

Von den 504 Patienten, die Entrectinib in klinischen Studien erhalten haben, waren 130 (25,8 %) Patienten ≥ 65 Jahre und 34 (6,7 %) waren ≥ 75 Jahre. Das Gesamt-Sicherheitsprofil von Entrectinib ist bei älteren Patienten vergleichbar zu dem Sicherheitsprofil bei Patienten unter 65 Jahre. Nebenwirkungen, die bei älteren Patienten häufiger auftraten als bei Patienten unter 65 Jahre, waren Schwindel (48,5 % *vs.* 36,6 %), erhöhter Kreatininwert im Blut (31,5 % *vs.* 23,3 %), Hypotonie (21,5 % *vs.* 14,7 %) und Ataxie (23,8 % *vs.* 12,8 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen..

4.9 Überdosierung

Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung gekommen ist, sind engmaschig zu überwachen und unterstützende Maßnahmen sind einzuleiten. Es gibt kein spezifisches Antidot für Entrectinib.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX14

Wirkmechanismus

Entrectinib ist ein Inhibitor der Tropomyosin-Rezeptor-Tyrosinkinasen TRKA, TRKB und TRKC (codiert jeweils von den neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase[*NTRK*]-Genen *NTRK1*, *NTRK2* bzw. *NTRK3*), der proto-

onkogenen Tyrosin-Proteinkinase ROS (*ROS1*) und der anaplastischen Lymphom-Kinase (ALK), mit IC_{50}-Werten von 0,1 bis 2 nM. Der aktive Hauptmetabolit von Entrectinib M5, zeigte *in-vitro* vergleichbare Potenz und Aktivität gegen TRK, ROS1 und ALK.

Fusionsproteine, die TRK-, ROS1- oder ALK-Kinase-Domänen enthalten, treiben das tumorigene Potenzial durch Hyperaktivierung der nachgelagerten Signalwege, was zu einer unkontrollierten Zellproliferation führt. Entrectinib zeigte *in-vitro* und *in-vivo* eine Inhibierung der Krebszelllinien, die aus verschiedenen Tumorarten entstanden sind, darunter subkutane und intrakranielle Tumore, die *NTRK*-, *ROS1*- und *ALK*-Fusionsgene exprimierten.

Vorherige Behandlungen mit anderen Arzneimitteln, die die gleichen Kinasen inhibieren, können eine Resistenz gegenüber Entrectinib begünstigen. Resistenzmutationen in der TRK-Kinasedomäne, die nach Absetzen von Entrectinib identifiziert wurden, schließen *NTRK1* (G595R, G667C) und *NTRK3* (G623R, G623E und G623K) ein. Resistenzmutationen in der ROS1-Kinase-Domäne, die nach Abbruch einer Behandlung mit Entrectinib identifiziert wurden, schließen G2032R, F2004C und F2004I ein.

Die molekularen Ursachen für die primäre Resistenz gegenüber Entrectinib sind nicht bekannt. Daher ist nicht bekannt, ob das gleichzeitige Vorhandensein eines onkogenen Treibers zusätzlich zu einer *NTRK*-Genfusion die Wirksamkeit der TRK-Inhibierung beeinträchtigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

NTRK-Genfusions-positive solide Tumoren

Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten

Die Wirksamkeit von Rozlytrek wurde evaluiert in einer gepoolten Subgruppe erwachsener Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion, die in einer von drei multizentrischen, einarmigen, offenen klinischen Studien (ALKA, STARTRK-1 und STARTRK-2) eingeschlossen wurden. Um in die gepoolte Subgruppe eingeschlossen werden zu können, mussten die Patienten bestätigte *NTRK*-Genfusions-positive solide Tumoren, ein messbares Krankheitsstadium mittels Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, mindestens 12 Monate Nachbeobachtung nach der ersten Beurteilung des Tumors nach Behandlungsbeginn und keine vorangegangene Behandlung mit einem TRK-Inhibitor aufweisen (Patienten mit gleichzeitigen Treiber-Mutationen, wenn bekannt, wurden ausgeschlossen). Patienten mit primären ZNS-Tumoren wurden mittels der Response Assessment in Neuro-Oncology Kriterien (RANO) separat beurteilt. Die Patienten erhielten Rozlytrek 600 mg oral einmal täglich bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder einer Krankheitsprogression. Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren die objektive Ansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DOR), bewertet durch eine verblindete, unabhängige, zentrale Analyse (*blinded independent central review* – BICR) gemäß RECIST v1.1.

Die Wirksamkeit wurde bei 150 erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion bewertet, die in diese klinischen Studien eingeschlossen waren. Die Charakteristika bezüglich Demographie und Krankheitsbild bei Behandlungsbeginn waren: 49,3 % männlich, medianes Alter von 59 Jahren (Bereich: 21 Jahre bis 88 Jahre), 38 % bzw. 12 % waren 65 Jahre oder älter bzw. 75 Jahre oder älter, 58,7 % hellhäutige Kaukasier, 26 % Asiaten, 5,4 % Hispano- oder Lateinamerikaner und 63 % lebenslange Nichtraucher. Der ECOG-(*Eastern Cooperative Oncology Group*)Performance-Status lag bei den Patienten zu Behandlungsbeginn bei 0 (41,3 %), 1 (50 %) oder 2 (8,7 %). Die meisten Patienten (95,3 %) hatten eine metastasierte Erkrankung (die am häufigsten befallenen Lokalisationen waren die Lunge [60,7 %], die Lymphknoten [54,7 %], Knochen [27,3 %], Leber [36 %] und das Gehirn [20 %]), 4,7 % der Patienten hatten eine lokal fortgeschrittene Erkrankung. 81,3 % und 60,7 % der Patienten hatten jeweils zuvor einen operativen Eingriff und Bestrahlung zur Behandlung ihrer Erkrankung erhalten. 77,3 % der Patienten hatten eine vorherige systemische Therapie gegen ihren Krebs erhalten, einschließlich Chemotherapie (69,3 %) und 34 % der Patienten hatten keine vorherigen systemischen Therapien zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung. Die häufigsten Krebsarten waren Sarkom (21,3 %), Lungenkarzinom (20,7 %), Speicheldrüsentumore (17,3 %), Schilddrüsenkrebs (10,7 %), Kolorektalkarzinom (7,3 %) und Brustkrebs (6 %). Die meisten Patienten (87,3 %) hatten eine *NTRK*-Genfusion, die durch Next Generation Sequencing (NGS) festgestellt wurde und 12,7 % der Patienten hatten eine *NTRK*-Genfusion, die durch andere Nukleinsäure-basierte Tests festgestellt wurde. Die gesamte mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 30,6 Monate.

Wirksamkeitsergebnisse der Patienten mit *NTRK*-Genfusions-positiven soliden Tumoren sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Die objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens nach Tumorart bei erwachsenen Patienten mit *NTRK*-Genfusions-positiven soliden Tumoren ist in Tabelle 8 dargestellt.

Aufgrund der Seltenheit von *NTRK*-Genfusions-positiven Tumoren wurden die Patienten mit verschiedenen Tumorarten zusammen ausgewertet, wobei bei manchen Tumorarten nur eine begrenzte Anzahl an Patienten eingeschlossen war, was zu einer Unsicherheit bezüglich der ORR-Schätzung pro Tumorart führt. Die ORR der Gesamtpopulation spiegelt womöglich nicht das erwartete Ansprechen bei einer bestimmten Tumorart wider.

Die ORR bei 78 Patienten, bei denen vor der Behandlung mit Rozlytrek eine umfassende molekulare Charakterisierung gemacht wurde, betrug 53,8 % (42,2; 65,2). Die ORR bei 61 dieser Patienten, die zusätzlich zur *NTRK*-Genfusion noch andere genomische Veränderungen aufwiesen, betrug 47,5 % (34,6; 60,7) und die ORR bei 17 Patienten ohne andere genomische Veränderungen betrug 76,5 % (50,1; 93,2).

Intrakranielles Ansprechen

Eine BICR-Bewertung ergab eine Subgruppe von 22 erwachsenen Patienten mit ZNS-Metastasen zu Behandlungsbeginn, einschließlich 13 Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen. Intrakranielles (IC)-Ansprechen bewertet durch BICR gemäß RECIST v1.1 wurde bei 9 von diesen 13 Patienten berichtet (3 CR und 6 PR), bei einer ORR von 69,2 % (95-%-KI 38,6; 90,9) und einer medianen DOR von 17,2 Monaten (95-%-KI: 7,4; NE). Fünf dieser 13 Patienten hatten eine intrakranielle Strahlentherapie des Gehirns innerhalb von 2 Monaten vor Beginn der Behandlung mit Rozlytrek erhalten.

Primärer ZNS-Tumor

In den 3 klinischen Studien wurden insgesamt 12 erwachsene Patienten mit primären ZNS-Tumoren mit Rozlytrek mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten behandelt. Bei einem dieser 12 erwachsenen Patienten kam es zu einem objektiven Ansprechen, durch BICR gemäß RANO bewertet.

Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit von Rozlytrek bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren basiert auf Extrapolation von Daten aus drei offenen,

Tabelle 7: Gesamtwirksamkeit durch BICR bei Erwachsenen mit *NTRK*-Genfusions-positiven soliden Tumoren

Wirksamkeitsendpunkt	Rozlytrek n = 150
Primäre Endpunkte *(BICR-bewertet; RECIST 1.1)*	
Objektive Ansprechrate	
Anzahl Ansprechen	92/150
ORR % (95-%-KI)	61,3 % (53,0; 69,2)
Vollständiges Ansprechen, n (%)	25 (16,7 %)
Partielles Ansprechen, n (%)	67 (44,7 %)
Dauer des Ansprechens*	
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	50/92 (54,3 %)
Median, Monate (95-%-KI)	20 (13,2; 31,1)
Dauerhaftes Ansprechen über 6 Monate % (95-%-KI)	83 % (75; 91)
Dauerhaftes Ansprechen über 9 Monate % (95-%-KI)	77 % (68; 86)
Dauerhaftes Ansprechen über 12 Monate % (95-%-KI)	66 % (56; 76)

Konfidenzintervalle (KI) nach Clopper-Pearson-Methode berechnet
*Median und Perzentile basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen

Tabelle 8: Wirksamkeit nach Tumorart bei Erwachsenen mit *NTRK*-Genfusions-positiven soliden Tumoren

Tumorart	Patienten (n = 150)	ORR		DOR
		n (%)	95-%-KI	Bereich (Monate)
Sarkom	32	19 (59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	31	20 (64,5)	(45,4; 80,8)	3,7; 58,8*
Speicheldrüsenkarzinom (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
Brustkrebs (sekretorisch)	6	5 (83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
Brustkrebs (nicht sekretorisch)	2	NE, PR	NA	4,2
Brustkrebs (nicht weiter spezifiziert)	1	NE	NA	NA
Schilddrüsenkrebs	16	10 (62,5)	(35,4; 84,8)	5,6; 44,2*
Kolorektalkarzinom	11	3 (27,3)	(6,0; 61,0)	1,9*; 20,0
Neuroendokrine Tumoren	5	2 (40,0)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
Kopf-Hals-Tumore	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 32,6*
Bauchspeicheldrüsenkrebs	4	3 (75,0)	(19,4; 99,4)	7,1; 12,9
Unbekannter Primärtumor	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Ovarialkarzinom	1	Nicht-CR/PD	NA	NA
Endometriumkarzinom	1	PR	NA	38,2
Cholangiokarzinom	1	PR	NA	9,3
Gastrointestinalkarzinom (Sonstige)	1	CR	NA	30,4
Neuroblastom	1	NE	NA	NA
Prostatakarzinom	1	PD	NA	NA
Peniskarzinom	1	PD	NA	NA
Nebennierenkarzinom	1	PD	NA	NA

* zensiert

ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); MASC: mammary analogue secretory carcinoma; NA: nicht anwendbar aufgrund von zu geringer Anzahl oder fehlendem Ansprechen, CR: vollständiges Ansprechen (complete response); PR: partielles Ansprechen (partial response); PD: progressive Erkrankung (progressive disease); NE = nicht schätzbar (*not estimable*).

einarmigen klinischen Studien mit erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion (ALKA, STARTRK-1 und STARTRK-2) und den Wirksamkeits- und pharmakokinetischen Daten von Kindern und Jugendlichen, die in die Studie STARTRK-NG eingeschlossen wurden. Das beste Gesamtansprechen, wie durch BICR bei 5 Kindern und Jugendlichen (alle Patienten waren jünger als 12 Jahre und hatten eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 6 Monaten; 3 Patienten hatten solide Tumoren und 2 Patienten hatten primäre ZNS-Tumoren) bewertet, zeigte 2 Patienten mit vollständigem Ansprechen (epithelioides Glioblastom und infantiles Fibrosarkom) und 3 Patienten mit partiellem Ansprechen (hochgradiges Gliom, infantiles Fibrosarkom und metastasiertes Melanom). Zum Zeitpunkt des Stichtages für die Datenerhebung waren die Daten in Bezug auf das Ansprechen bei 4 von 5 pädiatrischen Patienten noch nicht final (siehe Abschnitt 4.2).

ROS1-positives NSCLC

Die Wirksamkeit von Rozlytrek wurde in einer gepoolten Subgruppe mit Patienten mit *ROS1*-positivem metastasiertem NSCLC, die Rozlytrek 600 mg oral einmal täglich erhielten und in eine der drei einarmigen, offenen klinischen Studien (ALKA, STARTRK-1 und STARTRK-2) eingeschlossen waren, bewertet. Um in die gepoolte Subgruppe eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten ein histologisch bestätigtes, rezidivierendes oder metastasierendes *ROS1*-positives NSCLC, einen ECOG-Performance-Status ≤ 2, einen messbaren Krankheitsstatus gemäß RECIST v1.1, ≥ 6 Monate Nachbeobachtung und keine vorangegangene Behandlung mit einem *ROS1*-Inhibitor aufweisen. Alle Patienten wurden bei Behandlungsbeginn auf ZNS-Läsionen untersucht.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren ORR und DOR, bewertet durch BICR gemäß RECIST v1.1. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte schlossen PFS, OS und bei Patienten mit ZNS-Metastasen bei Behandlungsbeginn IC-ORR und IC-DOR ein (ebenso bewertet durch BICR gemäß RECIST v1.1).

Die Wirksamkeit wurde bei 161 Patienten mit *ROS1*-positivem NSCLC bewertet. Die Charakteristika bezüglich Demographie und Krankheitsbild bei Behandlungsbeginn waren: 35,4 % männlich, medianes Alter 54 Jahre (Bereich: 20 Jahre bis 86 Jahre), 24,2 % bzw. 4,3 % waren älter als 65 Jahre bzw. 75 Jahre, 44,1 % hellhäutige Kaukasier, 45,3 % Asiaten, 4,3 % Schwarze, 2,6 % Hispano- oder Lateinamerikaner und 62,7 % lebenslange Nichtraucher. Der ECOG-(*Eastern Cooperative Oncology Group*)Performance-Status lag bei den Patienten zu Behandlungsbeginn bei 0 (41 %), 1 (49,1 %) oder 2 (9,9 %). Die meisten Patienten (98,1 %) hatten eine metastasierte Erkrankung (die häufigsten Lokalisationen waren Lymphknoten [69,6 %], Lunge [50,3 %] und Gehirn [32,9 %]), 1,9 % der Patienten hatten eine lokal fortgeschrittene Erkrankung und 37,3 % der Patienten hatten keine vorherigen systemischen Therapien zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung. Eine *ROS1*-Positivität wurde mittels NGS bei 83 % der Patienten, mittels FISH bei 9 % der Patienten und mittels RT-PCR bei 8 % der Patienten festgestellt. Die gesamte mediane Dauer der Nachbeobachtung ab Erhalt der ersten Dosis betrug 15,8 Monate.

Wirksamkeitsergebnisse von Patienten mit *ROS1*-positivem NSCLC sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Bei *ROS1*-positiven, hinsichtlich Wirksamkeit auswertbaren NSCLC-Patienten mit einer Nachbeobachtung von ≥ 12 Monaten (n = 94), betrug die ORR 73,4 % (95-%-KI: 63,3; 82), die mediane DOR betrug 16,5 Monate (95-%-KI: 14,6; 28,6) und das mediane PFS betrug 16,8 Monate (95-%-KI: 12; 21,4).

Intrakranielles Ansprechen

Eine BICR-Bewertung ergab eine Subgruppe von 46 *ROS1*-positiven NSCLC-Patienten mit ZNS-Metastasen bei Behandlungsbeginn, darunter 24 Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen. Intrakranielles Ansprechen bewertet durch BICR gemäß RECIST v1.1 wurde bei 19 dieser 24 Patienten berichtet (3 CR und 16 PR), bei einer ORR von 79,2 % (95-%-KI: 57,8; 92,9). Der Prozentsatz an Patienten (95-%-KI) mit einer DOR ≥ 6 Monate, ≥ 9 Monate und ≥ 12 Monate betrug jeweils 76 % (56; 97), 62 % (38; 86) bzw. 55 % (29; 80) (Kaplan-Meier-Schätzungen). Neun dieser 24 Patienten hatten eine intrakranielle Strahlentherapie des Gehirns innerhalb von 2 Monaten vor Beginn der Behandlung mit Rozlytrek erhalten.

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rozlytrek eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von *NTRK*-Genfusions-positiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Entrectinib und dessen aktivem Hauptmetaboliten (M5) wurden bei Patienten mit *NRTK*-Genfusions-positiven soliden Tumoren, mit *ROS1*-positivem NSCLC und bei gesunden Probanden charakterisiert. Die Pharmakokinetik von Entrectinib und M5 ist linear und nicht dosis- oder zeitabhängig. Steady-State wird bei Entrectinib innerhalb von einer Woche und bei M5 innerhalb von zwei Wochen nach täglicher Anwendung von Rozlytrek erreicht.

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist Entrectinib ein schwaches P-gp-Substrat. Die genaue *In-vivo*-Beteiligung von P-gp ist nicht bekannt. M5 ist ein P-gp-Substrat. Entrectinib ist kein BCRP-Substrat, aber M5 ist ein BCRP-Substrat. Entrectinib und M5 sind keine OATP1B1- oder OATP1B3-Substrate.

Tabelle 9: Gesamtwirksamkeit durch BICR bei Patienten mit *ROS1*-positivem NSCLC

Wirksamkeitsendpunkt	Rozlytrek n = 161
Primäre Endpunkte *(BICR-bewertet, RECIST 1.1)*	
Objektive Ansprechrate	
Anzahl der Ansprechen	108/161
ORR % (95-%-KI)	67,1 % (59,25; 74,27)
Vollständiges Ansprechen, n (%)	14 (8,7 %)
Partielles Ansprechen, n (%)	94 (58,4 %)
Dauer des Ansprechens*	
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	48/108 (44,4 %)
Bereich (Monate)	1,8**; 42,3**
Dauerhaftes Ansprechen über 6 Monate % (95-%-KI)	83 % (76; 90)
Dauerhaftes Ansprechen über 9 Monate % (95-%-KI)	75 % (67; 84)
Dauerhaftes Ansprechen über 12 Monate % (95-%-KI)	63 % (53; 73)
Sekundäre Endpunkte *(BICR-bewertet, RECIST 1.1)*	
PFS Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	82/161 (50,9 %)
6-Monats-PFS % (95-%-KI)	77 % (70; 84)
9-Monats-PFS % (95-%-KI)	66 % (58; 74)
12-Monats-PFS % (95-%-KI)	55 % (47; 64)
Gesamtüberleben*	
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignissen	38/161 (23,6 %)
6-Monats-OS % (95-%-KI)	91 % (87; 96)
9-Monats-OS % (95-%-KI)	86 % (81; 92)
12-Monats-OS % (95-%-KI)	81 % (74; 87)

NE = nicht schätzbar (*not estimable*).
Konfidenzintervalle (KI) nach Clopper-Pearson-Methode berechnet.
* Ereignisfreie Raten basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.
** zensiert

Resorption

Nach der Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 600 mg Rozlytrek an Patienten mit *NTRK*-Genfusions-positiven und *ROS1*-positivem NSCLC zusammen mit Nahrungsmitteln wurde Entrectinib schnell resorbiert, wobei die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) nach ca. 4 bis 6 Stunden erreicht wurde. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde der Steady-State mit Entrectinib 600 mg einmal täglich innerhalb von 5 Tagen erreicht.

Es wurde keine klinisch signifikante Wirkung von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Entrectinib beobachtet.

Verteilung

Entrectinib und sein aktiver Hauptmetabolit M5 werden unabhängig von der Arzneimittelkonzentration stark an menschliche Plasmaproteine gebunden. Im menschlichen Plasma hatten Entrectinib und M5 in klinisch relevanter Konzentration mit > 99 % eine vergleichbare Proteinbindung.

Nach einer oralen Einzeldosis von Entrectinib betrug das mittlere geometrische Verteilungsvolumen (Vz/F) 600 l, was auf eine extensive Verteilung des Arzneimittels hinweist. Entrectinib wies bei mehreren Tierarten (Mäuse, Ratten und Hunde) bei klinisch relevanter systemischer Exposition Steady-State-Gehirn-Plasma-Konzentrationskoeffizienten von 0,4 – 2,2 auf.

Biotransformation

Entrectinib wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert (~ 76 %). Geringe Beteiligungen von mehreren anderen CYPs und UGT1A4 wurden auf insgesamt < 25 % geschätzt. Der aktive Metabolit M5 (durch CYP3A4 gebildet) und das direkte N-Glucuronid-Konjugat M11 (durch UGT1A4 gebildet) sind die beiden identifizierten wesentlichen, zirkulierenden Metabolite.

Elimination

Die im populationspharmakokinetischen Modell nach Verabreichung von 600 mg Entrectinib einmal täglich bestimmte mittlere Akkumulation im Steady-State betrug 1,89 (± 0,381) und 2,01 (± 0,437) für M5. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von ^{14}C-markiertem Entrectinib wurde 83 % der Radioaktivität mit den Fäzes (36 % der Dosis als unverändertes Entrectinib und 22 % als M5) und eine minimale Menge mit dem Urin (3 %) ausgeschieden.

Entrectinib und M5 sind für ca. 73 % der Radioaktivität in der systemischen Zirkulation bei C_{max} und ca. die Hälfte der gesamten Radioaktivität für AUC_{inf} verantwortlich.

Die populationspharmakokinetische Analyse schätzte eine scheinbare Clearance CL/F von 19,6 l/h und 52,4 l/h für Entrectinib bzw. M5. Die Eliminationshalbwertszeiten von Entrectinib und M5 wurden auf 20 Stunden bzw. 40 Stunden geschätzt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Entrectinib ist in einem Dosierungsbereich von 100 mg bis 600 mg linear.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Daten aus populationspharmakokinetischen Analysen zeigen, dass bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren eine Dosis von 400 mg Rozlytrek einmal täglich bei einer KOF im Bereich von 1,11 m² – 1,50 m² und eine Dosis von 600 mg Rozlytrek einmal täglich bei einer KOF im Bereich von ≥ 1,51 m² zu einer vergleichbaren systemischen Exposition wie bei Erwachsenen führt, die mit 600 mg Rozlytrek einmal täglich behandelt wurden.

Ältere Patienten

Basierend auf pharmakokinetischen Analysen wurden bei Patienten über 65 Jahre und jüngeren Erwachsenen keine Unterschiede in der Entrectinib-Exposition gefunden.

Nierenfunktionsstörung

Zu vernachlässigende Mengen von Entrectinib und des aktiven Metaboliten M5 werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden (~ 3 % der Dosis), was darauf hinweist, dass die renale Clearance eine untergeordnete Rolle bei der Elimination von Entrectinib spielt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen kann angenommen werden, dass die Pharmakokinetik von Entrectinib durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst wird. Die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Entrectinib ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Entrectinib wurde bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh A), mäßiger (Child-Pugh B) und schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion untersucht. Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 100 mg Entrectinib zeigte die kombinierte AUC_{last} von Entrectinib und M5 keine relevante Veränderung in den Gruppen mit Leberfunktionsstörungen im Vergleich zur Gruppe mit normaler Leberfunktion. Der Quotient aus den geometrischen Mittelwerten der AUC_{last} (90-%-KI) betrug für die Gruppe mit leichter Leberfunktionsstörung 1,30 (0,889; 1,89), für die Gruppe mit mäßiger Leberfunktionsstörung 1,24 (0,886; 1,73) und für die Gruppe mit schwerer Leberfunktionsstörung 1,39 (0,988; 1,95) im Vergleich zur Gruppe mit normaler Leberfunktion. Für ungebundenes Entrectinib und M5 betrug der Quotient aus den geometrischen Mittelwerten der $AUC_{last\ (fu)}$ (90-%-KI) für die Gruppe mit leichter Leberfunktionsstörung 1,91 (1,21; 3,02), für die Gruppe mit mäßiger Leberfunktionsstörung 1,57 (1,06; 2,31) und für die Gruppe mit schwerer Leberfunktionsstörung 2,34 (1,57; 3,48) im Vergleich zur Gruppe mit normaler Leberfunktion. Obwohl die Wirkung einer Leberfunktionsstörung auf die ungebundenen PK-Parameter grundsätzlich vergleichbar mit der Wirkung auf die PK-Gesamtparameter war, sollten die Ergebnisse aufgrund der hohen unspezifischen Bindung im Puffer und der hohen Variabilität mit Vorsicht interpretiert werden.

Zusätzlich wurde festgestellt, dass die Variabilität der systemischen Exposition hoch war und sich die beobachteten Expositionen in allen Studiengruppen überschnitten (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen von Alter, Gewicht, ethnischer Zugehörigkeit und Geschlecht

In Abhängigkeit von Alter (4 Jahre bis 86 Jahre), Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten, Schwarze und Weiße) und Gewicht (32 kg bis 130 kg) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Entrectinib beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt, um das karzinogene Potenzial von Entrectinib zu bestimmen.

Genotoxizität

Entrectinib war *in-vitro* im bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) nicht mutagen, zeigte aber bei kultivierten humanen peripheren Blutlymphozyten ein Potenzial für abnormale Chromosomensegregation (Aneugenität). Entrectinib war beim *In-vivo*-Micronukleustest mit Ratten nicht klastogen oder aneugen und führte beim Comet-Test mit Ratten nicht zu Schädigungen der DNA.

Fertilitätsstörung

Es wurden keine speziellen tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt, um die Wirkung von Entrectinib zu untersuchen. In Toxikologiestudien an Ratten und Hunden mit wiederholter Gabe von ca. der 2,4-fachen bzw. 0,6-fachen Menge der menschlichen Exposition gemessen anhand der AUC bei der für den Menschen empfohlenen Dosis, wurden keine unerwünschten Wirkungen von Entrectinib auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet.

Reproduktionstoxizität

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden bei einer Dosis von 200 mg/kg/Tag Entrectinib, was in etwa der 2-fachen menschlichen Exposition gemessen an der AUC bei der empfohlenen Dosis entspricht, Toxizität beim Muttertier (verringerte Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme) und fetale Missbildungen (einschließlich Defekte beim Schließen der Körperhöhlen und Missbildungen der Wirbelsäule und der Rippen) beobachtet. Eine dosisabhängige Verringerung des fetalen Gewichts (niedrige, mittlere und hohe Dosis) und eine verringerte Ossifikation des Skeletts (mittlere und hohe Dosis) wurden bei Expositionen entsprechend dem < 2-Fachen der menschlichen Exposition, gemessen anhand der AUC bei der empfohlenen Dosis, beobachtet.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe

Entrectinib-vermittelte Toxizitäten im ZNS wurden bei Studien mit wiederholter Gabe an ausgewachsenen Ratten und Hunden und juvenilen Ratten beobachtet (Konvulsionen, anomaler Gang, Tremor) bei einem Faktor ≥ 0,2 der humanen Exposition, gemessen anhand der C_{max}-Werte bei der empfohlenen Dosis. Hautreaktionen (Wundschorf/Wunden) und verringerte Erythrozyten (RBC)-Parameter wurden beobachtet bei einem Faktor ≥ 0,1 der humanen Exposition, gemessen anhand der AUC bei der empfohlenen Dosis. Bei ausgewachsenen Ratten und Hunden wurden Wirkungen auf die Leber beobachtet (erhöhte ALT und hepatozelluläre Nekrose) bei ≥ 0,6-mal der humanen Exposition, gemessen anhand der AUC bei der empfohlenen Dosis. Bei Hunden wurde ebenfalls Diarrhö bei einem Faktor ≥ 0,1 der humanen Exposition, gemessen anhand der AUC bei der empfohlenen Dosis beobachtet. QT/QTc-Intervallverlängerungen wurden bei einem Faktor ≥ 0,1 der humanen Exposition, gemessen anhand der C_{max}-Werte bei der empfohlenen Dosis beobachtet.

Toxikologiestudie mit juvenilen Ratten

In einer 13-wöchigen Toxikologiestudie erhielten juvenile Ratten ab dem 7. bis zum 97. postnatalen Tag (etwa äquivalent beim Menschen von Neugeborenen bis zum Erwachsenen) tägliche Dosen von Entrectinib. Zusätzlich zu Wirkungen auf das ZNS, Ptose und Wirkungen auf die Haut wurden während der Dosierungs- und der Regenerationsphasen verringerte Erythrozyten (RBC)-Parameter und Wirkungen auf Wachstum und Entwicklung beobachtet, darunter verminderte Gewichtszunahme und verzögerte sexuelle Reife (bei ≥ 4 mg/kg/Tag, etwa 0,1-mal der menschlichen Exposition, gemessen anhand der AUC bei der empfohlenen Dosis). Defizite in neurologischen Verhaltensuntersuchungen, einschließlich *Functional Observational Battery* (FOB), (verminderte Fußspreizung beim Landen, verminderte Greifkraft der Vorder- und Hintergliedmaßen, die sich später im Alter zu manifestieren schien) sowie Lernen und Gedächtnis (bei ≥ 8 mg/kg/Tag, etwa 0,2-mal der menschlichen Exposition, gemessen anhand der AUC bei der empfohlenen Dosis) und verringerte Femurlänge (bei ≥ 16 mg/kg/Tag, etwa 0,3-mal der menschlichen Exposition, gemessen anhand der AUC bei der empfohlenen Dosis) wurden beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Weinsäure (Ph. Eur.)
Lactose
Hypromellose
Crospovidon (Typ B)
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O
(E 172 – 100 mg Hartkapsel)
Gelborange S (E 110 – 200 mg Hartkapsel)

Drucktinte

Schellack
Propylenglycol
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rozlytrek 100 mg Hartkapseln

HDPE-Flaschen mit 30 Hartkapseln mit kindergesichertem, manipulationssicherem Verschluss und Silicagel als Trockenmittel im Deckel.

Rozlytrek 200 mg Hartkapseln

HDPE-Flaschen mit 90 Hartkapseln mit kindergesichertem, manipulationssicherem Verschluss und Silicagel als Trockenmittel im Deckel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Juli 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Rozlytrek 100 mg Hartkapseln
30 Hartkapseln

Rozlytrek 200 mg Hartkapseln
90 Hartkapseln

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt