▼ 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

Neurothrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit *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).

ROS1-Genfusion

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

Dosierung

Rozlytrek ist als Hartkapsel oder filmüberzogenes Granulat erhältlich.

Der Arzt sollte die am besten geeignete Darreichungsform entsprechend der erforderlichen Dosis und den Bedürfnissen des Patienten verordnen.

- Ganze Kapseln werden für Patienten empfohlen, die ganze Kapseln schlucken können und bei denen die erforderliche Dosis 100 mg oder ein Vielfaches von 100 mg beträgt. Patienten, die Schwierigkeiten haben oder nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, oder die eine enterale Verabreichung (z. B. über eine Magen- bzw. transnasale Sonde) benötigen, können eine Behandlung mit Rozlytrek Kapseln erhalten, die als Suspension zum Einnehmen verabreicht werden. Siehe nachfolgenden Abschnitt „Art der Anwendung“ und Abschnitt 6.6.
- Rozlytrek filmüberzogenes Granulat wird für pädiatrische Patienten empfohlen, die Schwierigkeiten haben oder nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, aber weiche Nahrung schlucken können und bei denen die erforderliche Dosis 50 mg oder ein Vielfaches von 50 mg beträgt. Das filmüberzogene Granulat ist auf weiche Nahrung zu streuen. Verschreibungsinformationen sind der Fachinformation für Rozlytrek filmüberzogenes Granulat zu entnehmen.

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

Kinder und Jugendliche

Pädiatrische Patienten im Alter von > 6 Monaten
Die empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 6 Monaten basiert auf der Körperoberfläche (KOF) (siehe Tabelle 1). Patienten, die Schwierigkeiten haben oder nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, aber weiche Nahrung schlucken können, können eine Behandlung mit Rozlytrek filmüberzogenes Granulat erhalten. Verschreibungsinformationen sind der Fachinformation für Rozlytrek filmüberzogenes Granulat zu entnehmen.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 6 Monaten

Körperoberfläche (KOF)*	Einmal tägliche Dosis
≤ 0,42 m^2	250 mg/m^{2**}
0,43 m^2 bis 0,50 m^2	100 mg
0,51 m^2 bis 0,80 m^2	200 mg
0,81 m^2 bis 1,10 m^2	300 mg
1,11 m^2 bis 1,50 m^2	400 mg
≥ 1,51 m^2	600 mg

*Die KOF-Kategorien und die empfohlene Dosierung in Tabelle 1 basieren auf Expositionen, die eng mit einer Zieldosis von 300 mg/m^2 übereinstimmen.
**Um Dosisschritte von 10 mg zu ermöglichen, können Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden, verwendet werden. Siehe nachfolgenden Abschnitt „Art der Anwendung“ und Abschnitt 6.6.

Pädiatrische Patienten im Alter von > 1 Monat bis ≤ 6 Monaten
Die empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 1 Monat bis ≤ 6 Monaten beträgt 250 mg/m^2 KOF Entrectinib einmal täglich unter Verwendung von Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden.

Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen (orale oder enterale Anwendung) verabreicht werden, ermöglichen Dosisschritte von 10 mg. Die zu verabreichende Tagesdosis ist auf den nächstgelegenen 10-mg-Schritt auf- oder abzurunden, wie in Abschnitt „Art der Anwendung“ und Abschnitt 6.6 beschrieben.

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.

Für ganze Kapseln gilt: Wenn es unmittelbar nach der Einnahme einer Dosis von Rozlytrek zu Erbrechen kommt, kann der Patient diese Dosis erneut einnehmen.

Wenn die Kapseln als Suspension zum Einnehmen von anderen Personen als dem medizinischen Fachpersonal (z. B. Betreuungsperson oder Eltern) verabreicht werden und es unmittelbar nach der Einnahme einer verabreichten Dosis zum teilweisen oder vollständigen Erbrechen/Spucken kommt, haben die Betreuungspersonen das medizinische Fachpersonal bezüglich der nächsten Schritte zu konsultieren.

Dosisanpassungen

Im Fall von spezifischen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 3) 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.

Kinder und Jugendliche
Bei pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat kann die Dosis von Rozlytrek bis zu zweimal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Dosisreduktionsschema für erwachsene und pädiatrische Patienten

Anfangsdosis einmal täglich	Erste Dosisreduktion	Zweite Dosisreduktion	Bei Patienten, die Rozlytrek nach zwei Dosisreduktionen nicht vertragen, ist die Behandlung mit Rozlytrek dauerhaft abzubrechen.
250 mg/m^2	Reduktion der einmal täglichen Dosis auf zwei Drittel der Anfangsdosis*	Reduktion der einmal täglichen Dosis auf ein Drittel der Anfangsdosis*	
100 mg	50 mg oder 100 mg einmal täglich, nach Schema**	50 mg einmal täglich	
200 mg	150 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	
300 mg	200 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	
400 mg	300 mg einmal täglich	200 mg einmal täglich	
600 mg	400 mg einmal täglich	200 mg einmal täglich	

*Um Dosisschritte von 10 mg zu ermöglichen, können Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden, verwendet werden. Siehe nachfolgenden Abschnitt „Art der Anwendung" und Abschnitt 6.6.
**Montag (100 mg), Dienstag (50 mg), Mittwoch (100 mg), Donnerstag (50 mg), Freitag (100 mg), Samstag (50 mg) und Sonntag (100 mg).

Empfehlungen für Dosisanpassungen von Rozlytrek bei spezifischen Nebenwirkungen für erwachsene und pädiatrische Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tabelle 3: Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für erwachsene und pädiatrische Patienten

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

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
	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
Erhöhte Transaminasewerte	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 x ULN mit gleichzeitigem Gesamtbilirubin größer als 2 x 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 Nebenwirkungen	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

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
		• 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.		

Starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat 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, wieder aufgenommen 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 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 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat und jünger 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 oder zur enteralen Anwendung bestimmt (z. B. über eine Magen- bzw. transnasale Sonde).

Rozlytrek kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2), jedoch nicht zusammen mit Grapefruit, Grapefruitsaft oder Bitterorangen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Hartkapseln sind im Ganzen zu schlucken. Die Kapseln nicht zerkleinern oder zerkauen.

Kapseln verabreicht als Suspension zum Einnehmen
Einzelheiten zur Zubereitung von Kapseln als Suspension zum Einnehmen siehe Abschnitt 6.6.

Rozlytrek ist unmittelbar nach Zubereitung als Suspension zum Einnehmen einzunehmen. Die Suspension ist zu verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 2 Stunden verwendet wird (siehe Abschnitt 6.4).

Der Patient muss nach Einnahme der Suspension zum Einnehmen Wasser trinken, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig geschluckt wurde. Falls eine enterale Verabreichung (z. B. über eine Magen- bzw. transnasale Sonde) erforderlich ist, muss die Suspension zum Einnehmen über die Sonde verabreicht werden. Nach der Verabreichung von Rozlytrek muss die Sonde mit Wasser oder Milch gespült werden. Befolgen Sie die Anweisungen des Herstellers für die enterale Sonde, um das Arzneimittel zu verabreichen, siehe Abschnitt 6.6.

Detaillierte Anweisungen zur Verabreichung der Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden, sind in der Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage enthalten.

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

Frakturen

Frakturen wurden bei 29,7 % (27/91) der pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien mit Rozlytrek behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Knochenfrakturen traten meistens bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren auf und betrafen die unteren Extremitäten (Prädilektionsstellen waren Femur, Tibia, Fuß und Fibula). Sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten traten einige Frakturen in Zusammenhang mit einem Sturz oder einem anderen Trauma im betroffenen Bereich auf. Bei 14 pädiatrischen Patienten kam es zu mehr als einer Fraktur. Bei der Mehrzahl der pädiatrischen Patienten verheilten die Frakturen (siehe Abschnitt 4.8). Bei 5 pädiatrischen Patienten wurde die Behandlung mit Rozlytrek aufgrund einer Fraktur unterbrochen. Sechs pädiatrische Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Frakturen ab.

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 3 in Abschnitt 4.2 beschrieben anzupassen.

Kongestive Herzinsuffizienz

Kongestive Herzinsuffizienz (KHI) wurde bei 5,4 % 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 63,0 % 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 3 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 gesamten Behandlung mit Rozlytrek, sofern klinisch indiziert, wird ebenfalls empfohlen.

Basierend auf dem Schweregrad der QTc-Verlängerung ist die Behandlung mit Rozlytrek wie in Tabelle 3 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. Die gleichzeitige Anwendung von Rozlytrek mit einem starken oder moderaten CYP3A-Inhibitor ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung bei erwachsenen Patienten nicht zu vermeiden ist, ist die Dosis von Rozlytrek zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Behandlung mit Rozlytrek ist der Verzehr von Grapefruits, Produkten, die Grapefruit enthalten und Bitterorangen 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 Galactoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Gelborange S (E110)

Rozlytrek 200 mg Hartkapseln enthalten Gelborange S (E110), 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, Ciclosporin, 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 wer-

den (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, Dexamethason) ist zu vermeiden.

Wenn die gleichzeitige Gabe von Rozlytrek mit Dexamethason nicht vermieden werden kann, sind die Empfehlungen für die Dexamethason-Dosis durch das medizinische Fachpersonal festzulegen.

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 %. Auf der Grundlage einer Physiologie-basierten Pharmakokinetik(PBPK)-Modellierung ist bei Kindern ab 2 Jahren ein Effekt ähnlichen Ausmaßes zu erwarten.

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.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 mindestens 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 Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Säuglinge 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, Diarrhö, Schwindel, Dysgeusie, Ödem, Gewichtszunahme, Anämie, erhöhtes Kreatinin im Blut, Übelkeit, Dysästhesie, Schmerzen, Erbrechen, Fieber, Arthralgie, erhöhte Aspartataminotransferase, Dyspnoe, kognitive Störungen, Husten und erhöhte Alanin-Aminotransferase. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 2 %) waren Lungeninfektion (5,3 %), Frakturen (4,1 %), Dyspnoe (3,6 %), kognitive Störung (2,9 %), Pleuraerguss (2,5 %) und Fieber (2,5 %). Bei 6,0 % der Patienten kam es zu einem dauerhaften Absetzen aufgrund von Nebenwirkungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 4 sind Nebenwirkungen zusammengefasst (ADRs), die bei 762 erwachsenen und 91 pädiatrischen Patienten auftraten, die mit Rozlytrek in drei klinischen Studien bei Erwachsenen (ALKA, STARTRK-1 und STARTRK-2), einer klinischen Studie bei pädiatrischen Patienten (STARTRK-NG) und einer klinischen Studie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (TAPISTRY) behandelt wurden. Die mediane Expositionsdauer betrug 8,6 Monate.

Tabelle 5 enthält pädiatrische Patienten aus drei klinischen Studien STARTRK-NG, STARTRK-2 und TAPISTRY. Die mediane Expositionsdauer betrug 11,1 Monate. Die pädiatrischen Daten in der Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen spiegeln die Exposition gegenüber Rozlytrek in dieser erweiterten pädiatrischen Sicherheitspopulation wider (n = 91). Das in der erweiterten pädiatrischen Population beobachtete Sicherheitsprofil stimmte mit dem bekannten pädiatrischen Sicherheitsprofil der integrierten Sicherheitspopulation in Tabelle 4 überein.

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.

Tabelle 4: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten unter Behandlung mit Rozlytrek aufgetreten sind (n = 853)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade (%)	Häufigkeitskategorie (alle Grade)	Grad ≥ 3 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	15,7	Sehr häufig	2,7
	Lungeninfektion[1]	14,4	Sehr häufig	6,1*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	33,4	Sehr häufig	9,7
	Neutropenie[2]	15,8	Sehr häufig	6,1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme	34,1	Sehr häufig	10,6
	Hyperurikämie	16,4	Sehr häufig	2,3
	Verminderter Appetit	13,0	Sehr häufig	0,7
	Dehydratation	6,6	Häufig	1,1
	Tumorlysesyndrom	0,2	Gelegentlich	0,2*
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel[3]	36,5	Sehr häufig	1,9
	Dysgeusie	35,8	Sehr häufig	0,2
	Dysästhesie[4]	24,9	Sehr häufig	0,4
	Kognitive Störungen[5]	23,3	Sehr häufig	3,6
	Periphere sensorische Neuropathie[6]	16,2	Sehr häufig	1,1
	Kopfschmerzen	16,1	Sehr häufig	0,6
	Ataxie[7]	15,1	Sehr häufig	1,5
	Schlafstörungen[8]	12,8	Sehr häufig	0,4
	Affektive Störungen[9]	9,4	Häufig	0,6
	Synkope	5,0	Häufig	3,5
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen[10]	11,7	Sehr häufig	0,2

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade (%)	Häufigkeitskategorie (alle Grade)	Grad ≥ 3 (%)
Herzerkrankungen	Kongestive Herzinsuffizienz[11]	5,4	Häufig	2,5*
	QTc-Verlängerung im Elektrokardiogramm	3,6	Häufig	0,9
	Myokarditis	0,2	Gelegentlich	0,1
Gefäßerkrankungen	Hypotonie[12]	15,9	Sehr häufig	2,3
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	23,8	Sehr häufig	4,9*
	Husten	21,1	Sehr häufig	0,4
	Pleuraerguss	6,0	Häufig	2,2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	42,3	Sehr häufig	0,4
	Diarrhö	37,9	Sehr häufig	2,2
	Übelkeit	30,0	Sehr häufig	0,6
	Erbrechen	25,1	Sehr häufig	1,1
	Bauchschmerzen	11,6	Sehr häufig	0,6
	Dysphagie	10,7	Sehr häufig	0,6
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte AST	21,1	Sehr häufig	2,9
	Erhöhte ALT	20,2	Sehr häufig	3,2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag[13]	13,4	Sehr häufig	1,2
	Photosensitivitätsreaktion	1,9	Häufig	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	21,0	Sehr häufig	0,7
	Myalgie	19,7	Sehr häufig	0,8
	Frakturen[14]	11,3	Sehr häufig	3,4
	Muskelschwäche	10,4	Sehr häufig	1,3
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhtes Kreatinin im Blut	31,5	Sehr häufig	1,2
	Harnretention[15]	10,4	Sehr häufig	0,6
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue[16]	43,5	Sehr häufig	5,0
	Ödem[17]	34,3	Sehr häufig	1,8
	Schmerzen[18]	25,6	Sehr häufig	1,5
	Fieber	23,8	Sehr häufig	0,9

* Grade 3 – 5, einschließlich tödlicher Nebenwirkungen (einschließlich 4 Pneumonien, 3 Dyspnoe, 1 Herzinsuffizienz 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, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Aufmerksamkeitsstörung, Amnesie, veränderter Gemütszustand, Halluzinationen, Delirium, Desorientiertheit, Brain Fog [u.a. Konzentrationsstörungen, vermehrte Vergesslichkeit], Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, 'visuelle Halluzinationen', 'akustische Halluzinationen', geistige Beeinträchtigungen, 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 (Acetabulumfraktur, Knöchelfraktur, Avulsionsfraktur, Bursitis, Knorpelverletzung, Fraktur des Schlüsselbeins, Kompressionsfraktur, Oberschenkelhalsfraktur, Femurfraktur, Fibulafraktur, Fußfraktur, Fraktur, Kreuzbeinfraktur, Fraktur der Hand, Fraktur der Hüfte, Humerusfraktur, Iliumfraktur, Kieferfraktur, Gelenksverletzung, Gliedmaßenfraktur, Fraktur einer unteren Extremität, Fraktur eines Lendenwirbels, Osteoporosefraktur, pathologische Fraktur, Beckenfraktur, Rippenfraktur, Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Wirbelfraktur, Spondylolisthesis, Fraktur des Brustbeins, Stressfraktur, Ruptur der Synovialis, Fraktur eines Brustwirbels, Tibiafraktur, Ulnafraktur, 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 Schwel-

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade (%)	Häufigkeitskategorie (alle Grade)	Grad ≥ 3 (%)
lung) [18] Schmerzen (Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen in der Brust, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schmerzen in den Extremitäten)				

Tabelle 5: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten unter Behandlung mit Rozlytrek aufgetreten sind (n = 91)

Systemorganklasse	Häufig-keit	Säuglinge und Kleinkinder[1] (n = 21)	Kinder[2] (n = 55)	Jugendliche[3] (n = 15)	Alle pädiatrischen Patienten (n = 91)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Lungen-infektion (28,6 %), Harnwegs-infektion (23,8 %)	Harnwegs-infektion (23,6 %), Lungen-infektion (16,4 %)		Harnwegsinfektion (19,8 %), Lungeninfektion (17,6 %)
	Häufig			Lungeninfektion (6,7 %)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie (61,9 %), Neutropenie (47,6 %)	Anämie (34,5 %), Neutropenie (27,3 %)	Anämie (33,3 %), Neutropenie (33,3 %)	Anämie (40,7 %), Neutropenie (33,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Gewichts-zunahme (23,8 %), verminderter Appetit (14,3 %)	Gewichts-zunahme (38,5 %), verminderter Appetit (29,1 %), Dehydratation (12,7 %)	Gewichtszunah-me (53,3 %), verminderter Appetit (13,3 %), Hyperurikämie (13,3 %)	Gewichtszunahme (38,5 %), verminderter Appetit (23,1 %)
	Häufig	Dehydratation (4,8 %), Hyperurikämie (4,8 %)	Hyper-urikämie (3,6 %)		Dehydratation (8,8 %), Hyperurikämie (5,5 %)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig		Kopf-schmerzen (32,7 %), affektive Störungen (16,4 %), Schlaf-störungen (16,4 %), Schwindel (14,5 %), Ataxie (10,9 %)	Dysgeusie (20 %), affektive Störungen (13,3 %), kognitive Störungen (13,3 %), Dysästhesie (13,3 %)	Kopfschmerzen (20,9 %), affektive Störungen (14,3 %), Schlafstörungen (13,2 %)
	Häufig	Affektive Störungen (9,5 %), Schlafstörungen (9,5 %), kognitive Störungen (9,5 %), Ataxie (4,8 %), periphere sensorische Neuropathie (4,8 %), Synkope (4,8 %)	Kognitive Störungen (9,1 %), Dysgeusie (9,1 %), Dysästhesie (5,5 %), Synkope (5,5 %), periphere sensorische Neuropathie (5,5 %)	Kopfschmerzen (6,7 %), Schlafstörungen (6,7 %), periphere sensorische Neuropathie (6,7 %), Synkope (6,7 %)	Kognitive Störungen (9,9 %), Schwindel (8,8 %), Dysgeusie (8,8 %); Ataxie (7,7 %), Dysästhesie (5,5 %), periphere sensorische Neuropathie (5,5 %), Synkope (5,5 %)
Augenerkrankungen	Häufig		Ver-schwommenes Sehen (7,3 %)	Verschwommenes Sehen (6,7 %)	Verschwommenes Sehen (5,5 %)
Herzerkrankungen	Häufig	Kongestive Herzinsuffizi-enz (9,5 %), QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (9,5 %)	Kongestive Herzinsuffizi-enz (5,5 %), QT-Verlängerung im Elektro-kardiogramm (5,5 %)		Kongestive Herzinsuffizienz (5,5 %), QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (5,5 %)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie (9,5 %)	Hypotonie (7,3 %)	Hypotonie (6,7 %)	Hypotonie (7,7 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten (42,9 %)	Husten (40 %)	Husten (20 %), Dyspnoe (13,3 %)	Husten (37,4 %)
	Häufig	Dyspnoe (4,8 %)	Dyspnoe (9,1 %), Pleuraerguss (5,5 %)	Pleuraerguss (6,7 %)	Dyspnoe (8,8 %), Pleuraerguss (4,4 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen (47,6 %), Diarrhö	Erbrechen (43,6 %), Diarrhö (43,6 %),	Übelkeit (40 %), Obstipation (33,3 %), Er-	Erbrechen (40,7 %), Diarrhö (39,6 %), Obstipa-

Systemorganklasse	Häufig-keit	Säuglinge und Kleinkinder[1] (n = 21)	Kinder[2] (n = 55)	Jugendliche[3] (n = 15)	Alle pädiatrischen Patienten (n = 91)
		(42,9 %), Obstipation (42,9 %)	Obstipation (36,4 %), Übelkeit (34,5 %), Bauchschmerzen (25,5 %)	brechen (20 %), Diarrhö (20 %), Bauch-schmerzen (13,3 %)	tion (37,4 %), Übelkeit (28,6 %), Bauchschmerzen (19,8 %)
	Häufig	Bauch-schmerzen (9,5 %), Übelkeit (4,8 %)			
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte ALT (47,6 %), erhöhte AST (42,9 %)	Erhöhte AST (29,1 %), erhöhte ALT (25,5 %)	Erhöhte AST (53,3 %), erhöhte ALT (46,7 %)	Erhöhte AST (36,3 %), erhöhte ALT (34,1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag (38,1 %)	Ausschlag (21,8 %)		Ausschlag (22 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig		Frakturen (40 %), Arthralgie (16,4 %)	Frakturen (20 %), Muskelschwäche (13,3 %), Myalgie (13,3 %)	Frakturen (29,7 %), Arthralgie (11,0 %)
	Häufig	Frakturen (9,5 %)	Muskel-schwäche (7,3 %), Myalgie (7,3 %)	Arthralgie (6,7 %)	Muskelschwäche (6,6 %), Myalgie (6,6 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Erhöhtes Kreatinin im Blut (19 %)	Erhöhtes Kreatinin im Blut (34,5 %), Harnretention (18,2 %)	Erhöhtes Kreatinin im Blut (46,7 %)	Erhöhtes Kreatinin im Blut (33 %), Harnretention (14,3 %)
	Häufig	Harnretention (9,5 %)		Harnretention (6,7 %)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber (61,9 %)	Fieber (50,9 %), Fatigue (40 %), Schmerzen (30,9 %), Ödem (14,5 %)	Schmerzen (33,3 %), Fieber (33,3 %), Fatigue (20 %)	Fatigue (28,6 %), Schmerzen (26,4 %), Fieber (50,5 %), Ödem (11 %)
	Häufig	Schmerzen (9,5 %), Ödem (9,5 %), Fatigue (4,8 %)			

% beziehen sich auf alle Grade

[1] Säuglinge/Kleinkinder (≥ 28 Tage bis < 24 Monate): Nebenwirkungen von Grad ≥ 3, die berichtet wurden, waren Neutropenie, Gewichtszunahme, Lungeninfektion, Anämie, erhöhte AST, Bauchschmerzen und Harnwegsinfektion

[2] Kinder (≥ 24 Monate bis < 12 Jahre): Nebenwirkungen von Grad ≥ 3, die berichtet wurden, waren Neutropenie, Gewichtszunahme, Frakturen, Lungeninfektion, Anämie, erhöhte ALT, Synkope, erhöhte AST, Ataxie, Dyspnoe, Bauchschmerzen, kongestive Herzinsuffizienz, Fatigue, Kopfschmerzen, Schmerzen, Fieber, Harnwegsinfektion, Arthralgie, kognitive Störungen, Obstipation, Husten, verminderter Appetit, Dehydratation, Hypotonie, Muskelschwäche, Ödem und Erbrechen

[3] Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre): Nebenwirkungen von Grad ≥ 3, die berichtet wurden, waren Neutropenie, Gewichtszunahme, Fraktur, Lungeninfektion und Kopfschmerzen

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 (6,4 %), Verwirrtheitszustand (6,2 %), eingeschränktes Erinnerungsvermögen (4,9 %), Aufmerksamkeitsstörung (4,1 %), Amnesie (2,3 %), veränderter Gemütszustand (0,9 %), Halluzinationen (0,8 %), Delirium (0,8 %), Desorientiertheit (0,5 %), Brain Fog (0,4 %), Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (0,2 %), visuelle Halluzinationen (0,2 %), akustische Halluzinationen (0,1 %), geistige Beeinträchtigungen (0,1 %) und mentale Störungen (0,1 %) berichtet wurden. Bei 3,6 % der Patienten wurden kognitive Störungen von Grad 3 berichtet. Bei erwachsenen Patienten, die zu Behandlungsbeginn eine Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) hatten, traten derartige Nebenwirkungen mit einer größeren Häufigkeit auf (30 %) als bei Patienten ohne Erkrankung des ZNS (22,6 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten kognitiver Störungen betrug 0,95 Monate. In der pädiatrischen Population trat bei 2,2 % (2/91) der Patienten eine Aufmerksamkeitsstörung des Schweregrads 1 und bei 2,2 % (2/91) der Patienten eine Aufmerksamkeitsstörung des Schweregrads 2 auf.

Frakturen

Frakturen traten bei 9,1 % (69/762) der erwachsenen Patienten und bei 29,7 % (27/91) der pädiatrischen Patienten auf. Insgesamt war die Beurteilung bezüglich einer Tumorbeteiligung an der Frakturstelle unzureichend. Dennoch wurden bei manchen erwachse-

nen Patienten radiologische Auffälligkeiten berichtet, die möglicherweise auf einen Zusammenhang zwischen Tumor und Fraktur hinwiesen. 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) und einige Frakturen traten in Zusammenhang mit einem Sturz oder einem anderen Trauma auf.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Frakturen betrug bei Erwachsenen 8,11 Monate (Bereich: 0,26 Monate bis 45,34 Monate). Die Anwendung von Rozlytrek wurde bei 26,1 % der Erwachsenen, bei denen Frakturen auftraten, unterbrochen. Bei 18 erwachsenen Patienten wurde die Behandlung mit Rozlytrek unterbrochen und 2 erwachsene Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Frakturen ab. Die Dosis von Rozlytrek wurde bei 2 erwachsenen Patienten aufgrund von Frakturen reduziert.

Bei 27 pädiatrischen Patienten wurden insgesamt 52 Frakturen als Ereignisse berichtet, davon trat bei 14 Patienten mehr als eine Fraktur auf. Bei pädiatrischen Patienten traten die meisten Frakturen bei Patienten unter 12 Jahren auf. Die Frakturen verheilten bei 85,2 % (23/27) der pädiatrischen Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Frakturen betrug bei pädiatrischen Patienten 4,3 Monate (Bereich: 2,0 Monate bis 28,65 Monate). Bei 12 Patienten traten Frakturen von Grad 2 und bei 10 Patienten Frakturen von Grad 3 auf. Sieben der Frakturen von Grad 3 waren schwerwiegend. Die Anwendung von Rozlytrek wurde bei 18,5 % (5/27) der pädiatrischen Patienten, bei denen Frakturen auftraten, unterbrochen. Sechs pädiatrische Patienten brachen die Behandlung mit Rozlytrek aufgrund von Frakturen ab. Die Dosis von Rozlytrek wurde bei 1 pädiatrischen Patienten aufgrund von Frakturen reduziert.

Ataxie
Ataxie (einschließlich Fällen von Ataxie, Gleichgewichtsstörung und Unsicherheit beim Gehen) wurde bei 15,1 % der Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Ataxie betrug 0,5 Monate (Bereich: 0,03 Monate bis 65,48 Monate) und die mediane Dauer betrug 0,7 Monate (Bereich: 0,03 Monate bis 11,99 Monate). Die Mehrzahl (55,8 %) der Patienten erholte sich von der Ataxie. Mit Ataxie verbundene Nebenwirkungen wurden häufiger bei älteren Patienten (24,2 %) im Vergleich zu Patienten < 65 Jahren (11,8 %) beobachtet.

Synkope
Synkopen wurden bei 5,0 % 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 853 Patienten, die Entrectinib in klinischen Studien erhielten, kam es bei 47 (7,2 %) Patienten mit mindestens einer EKG-Auswertung nach Behandlungsbeginn zu einer Verlängerung des QTcF-Intervalls von > 60 ms nach Beginn der Behandlung mit Entrectinib und 27 (4,1 %) Patienten hatten ein QTcF-Intervall von > 500 ms (siehe Abschnitt 4.4).

Periphere sensorische Neuropathie
Eine periphere sensorische Neuropathie wurde bei 16,2 % der Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 0,71 Monate (Bereich: 0,03 Monate bis 81,97 Monate) und die mediane Dauer betrug 0,9 Monate (Bereich: 0,07 Monate bis 41 Monate). 48,6 % der Patienten erholte sich von der peripheren Neuropathie.

Augenerkrankungen
Augenerkrankungen, die in klinischen Studien berichtet wurden, schlossen verschwommenes Sehen (9 %), Sehstörung (1,9 %) und Diplopie (1,8 %) ein. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Augenerkrankungen betrug 1,9 Monate (Bereich: 0,03 Monate bis 49,61 Monate). Die mediane Dauer der Augenerkrankungen betrug 1,2 Monate (Bereich: 0,03 Monate bis 14,98 Monate). 54 % der Patienten erholte sich von den Augenerkrankungen.

Kinder und Jugendliche

Das Gesamtsicherheitsprofil von Rozlytrek in der pädiatrischen Population ähnelt im Allgemeinen dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

Die Sicherheit von Rozlytrek bei pädiatrischen Patienten basiert auf Daten von 91 pädiatrischen Patienten aus drei klinischen Studien (STARTRK-NG, STARTRK-2 und TAPISTRY). Von diesen waren 21 Patienten 28 Tage bis < 2 Jahre alt, 55 Patienten waren ≥ 2 bis < 12 Jahre alt und 15 Patienten waren ≥ 12 bis < 18 Jahre alt.

Nebenwirkungen und Laboranomalien des Schweregrades 3 oder 4, die bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu erwachsenen Patienten häufiger auftraten (Inzidenz um mindestens 5 % erhöht), waren Neutropenie (19,8 % vs. 4,5 %), Gewichtszunahme (18,7 % vs. 9,6 %), Knochenfrakturen (11 % vs. 2,5 %) und Lungeninfektion (11 % vs. 5,5 %). Bei den 91 Patienten in der erweiterten pädiatrischen Sicherheitspopulation wurden keine Ereignisse von Grad 5 beobachtet. Ereignisse der Grade 3 bis 4, die mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % auftraten, waren Neutropenie (19,8 %), Gewichtszunahme (18,7 %), Frakturen (11 %), Lungeninfektion (11 %) und Anämie (8,8 %).

Das Sicherheitsprofil in jeder Altersgruppe (Säuglinge und Kleinkinder, Kinder und Jugendliche) ist vergleichbar mit dem Gesamtsicherheitsprofil von Rozlytrek bei pädiatrischen Patienten.

Ältere Patienten

Von den 853 Patienten, die Entrectinib in klinischen Studien erhalten haben, waren 227 (26,6 %) Patienten ≥ 65 Jahre und 53 (6,2 %) waren ≥ 75 Jahre. Das Gesamtsicherheitsprofil 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 (Inzi-

denz um mindestens 5 % erhöht), waren Schwindel (44,9 % vs. 33,4 %), erhöhter Kreatininwert im Blut (35,7 % vs. 30 %), Hypotonie (19,8 % vs. 14,5 %) und Ataxie (24,2 % vs. 11,8 %).

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
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 Tumoren, 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-Kinase-Domäne, 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) oder der offenen, multizentrischen multi-Kohorten-Studie TAPISTRY eingeschlossen waren. 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 242 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: 47,5 % männlich, medianes Alter von 58 Jahren (Bereich: 19 Jahre bis 92 Jahre), 37,2 % bzw. 9,9 % waren 65 Jahre oder älter bzw. 75 Jahre oder älter, 49,4 % hellhäutige Kaukasier, 36,5 % Asiaten, 3,3 % Hispano- oder Lateinamerikaner und 61,9 % lebenslange Nichtraucher. Der ECOG-(*Eastern Cooperative Oncology Group*)Performance-Status lag bei den Patienten zu Behandlungsbeginn bei 0 (42,1 %), 1 (50 %) oder 2 (7,9 %). Die meisten Patienten (95,5 %) hatten eine metastasierte Erkrankung (die am häufigsten be-

fallenen Lokalisationen waren die Lunge [62,8 %], die Lymphknoten [49,2 %], Leber [33,1 %], Knochen [31 %] und das Gehirn [16,5 %]), 4,5 % der Patienten hatten eine lokal fortgeschrittene Erkrankung. 76,9 % und 52,5 % der Patienten hatten jeweils zuvor einen operativen Eingriff und Bestrahlung zur Behandlung ihrer Erkrankung erhalten. 71,5 % der Patienten hatten eine vorherige systemische Therapie gegen ihren Krebs erhalten, einschließlich Chemotherapie (61,6 %) und 37,2 % der Patienten hatten keine vorherigen systemischen Therapien zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten. Die häufigsten Krebsarten waren Lungenkarzinom (24,8 %), Sarkom (19 %), Speicheldrüsentumore (15,7 %), Schilddrüsenkrebs (13,6 %), Kolorektalkarzinom (7 %) und Brustkrebs (7 %). Die gesamte mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 35,1 Monate.

Wirksamkeitsergebnisse der Patienten mit *NTRK*-Genfusions-positiven soliden Tumoren sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Gesamtwirksamkeit durch BICR bei Erwachsenen mit NTRK-Genfusions-positiven soliden Tumoren

Wirksamkeitsendpunkt	Rozlytrek n = 242
Primäre Endpunkte *(BICR-bewertet; RECIST 1.1)*	
Objektive Ansprechrate	
Anzahl Ansprechen	152/242
ORR % (95-%-KI*)	62,8 % (56,4; 68,9)
Vollständiges Ansprechen, n (%)	41 (16,9 %)
Partielles Ansprechen, n (%)	111 (45,9 %)
Dauer des Ansprechens**	
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	86/152 (56,6 %)
Median, Monate (95-%-KI)	22 (16,6; 30,4)
Dauerhaftes Ansprechen über 6 Monate % (95-%-KI)	85 % (80; 91)
Dauerhaftes Ansprechen über 9 Monate % (95-%-KI)	78 % (71; 84)
Dauerhaftes Ansprechen über 12 Monate % (95-%-KI)	69 % (62; 77)
*Konfidenzintervalle (KI) nach Clopper-Pearson-Methode berechnet. **Median und ereignisfreie Raten basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.	

Die objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens nach Tumorart bei erwachsenen Patienten mit *NTRK*-Genfusions-positiven soliden Tumoren ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Wirksamkeit nach Tumorart bei Erwachsenen mit NTRK-Genfusions-positiven soliden Tumoren

Tumorart	Patienten (n = 242)	ORR		DOR
		n (%)	95-%-KI	Bereich (Monate)
Sarkom	46	29 (63)	(47,6; 76,8)	2,8; 68,6*
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	60	38 (63,3)	(49,9; 75,4)	3,1; 71,6
Speicheldrüsenkarzinom (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8; 94)	2,8; 73,5*
Brustkrebs (sekretorisch)	12	10 (83,3)	(51,6; 97,9)	5,5; 69,9*
Brustkrebs (nicht sekretorisch)	2	NE, PR	NA	4,2
Brustkrebs (nicht weiter spezifiziert)	2	NE, NE	NA	NA
Brustkrebs (duktal)	1	PD	NA	NA
Schilddrüsenkrebs	33	20 (60,6)	(42,1; 77,1)	5,6; 60,7
Kolorektalkarzinom	17	6 (35,3)	(14,2; 61,7)	5,6*; 24*
Neuroendokrine Tumoren	8	5 (62,5)	(24,5; 91,5)	7,4; 31,1
Kopf-Hals-Tumoren	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 56,5*
Bauchspeicheldrüsenkrebs	6	4 (66,7)	(22,3; 95,7)	5,6*; 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
Gastrointestinalkarzinom (nicht KRK)	1	PD	NA	NA
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, KRK: Kolorektalkarzinom, CR: vollständiges Ansprechen (complete response); PR: partielles Ansprechen (partial response); PD: progressive Erkrankung (progressive disease); NE = nicht schätzbar (*not estimable*).				

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 122 Patienten, bei denen vor der Behandlung mit Rozlytrek eine umfassende molekulare Charakterisierung gemacht wurde, betrug 59,8 % (95-%-KI: 50,6; 68,6). Die ORR bei 97 dieser Patienten, die zusätzlich zur *NTRK*-Genfusion noch andere genomische Veränderungen aufwiesen, betrug 55,7 % (95-%-KI: 45,2; 65,8) und die ORR bei 25 Patienten ohne andere genomische Veränderungen betrug 76 % (95-%-KI: 54,9; 90,6).

Intrakranielles Ansprechen
Eine BICR-Bewertung ergab eine Subgruppe von 36 erwachsenen Patienten mit ZNS-Metastasen zu Behandlungsbeginn, einschließlich 20 Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen. Intrakranielles (IC)-Ansprechen bewertet durch BICR gemäß RECIST v1.1 wurde bei 14 dieser 20 Patienten berichtet (7 CR und 7 PR), bei einer ORR von 70 % (95-%-KI: 45,7; 88,1) und einer medianen DOR von 19,7 Monaten (95-%-KI: 7,4; 26,6). Fünf dieser 20 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 16 erwachsene Patienten mit primären ZNS-Tumoren mit Rozlytrek mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten behandelt. Bei 2 dieser 16 erwachsenen Patienten kam es zu einem objektiven Ansprechen, durch BICR gemäß RANO bewertet.

Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen
Die Wirksamkeit von Rozlytrek wurde bei 44 pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion beurteilt, die in die Studien STARTRK-NG oder TAPISTRY eingeschlossen waren.

Um in die Analyse einbezogen zu werden, mussten die Patienten bestätigte *NTRK*-Genfusions-positive solide Tumoren, mindestens 6 Monate Nachbeobachtung, keine vorherige Behandlung mit einem TRK-Inhibitor, mindestens eine Entrectinib-Dosis erhalten haben und vor Behandlungsbeginn eine messbare oder auswertbare Erkrankung aufweisen. Die Patienten erhielten Rozlytrek in Dosen von 20 mg bis 600 mg einmal täglich. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die bestätigte ORR, bewertet durch BICR gemäß RECIST v1.1 für extrakranielle Tumoren und gemäß RANO für primäre ZNS-Tumoren. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten die Dauer des bestätigten Ansprechens, bewertet durch BICR, und die Zeit bis zum ersten bestätigten objektiven Ansprechen (CR oder PR).

Die Charakteristika bezüglich Demographie und Krankheitsbild bei Behandlungsbeginn waren: 45,5 % männlich, medianes Alter von 4 Jahren (Bereich: 2 Monate bis 15 Jahre), 52,3 % hellhäutige Kaukasier, 34,1 % Asiaten und 9,1 % Hispano- oder Lateinamerikaner, mit einer medianen KOF von 0,73 m^2 (Bereich: 0,2 - 1,9 m^2). Bei Behandlungsbeginn hatten 23,8 % der Patienten eine metastasierte Erkrankung, 76,2 % der Patienten eine lokal fortgeschrittene Erkrankung und 43,2 % der Patienten hatten zuvor keine systemischen Krebstherapien erhalten. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine Krebsbehandlung erhalten, einschließlich Operation (n = 24), Strahlentherapie (n = 8) und/oder systemischer Therapie (n = 25). Die Orte der Metastasen waren sonstige (4 Patienten), Gehirn (3 Patienten) und Lunge (3 Patienten). 45,5 % der Patienten hatten primäre ZNS-Tumoren. Die gesamte mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 24,2 Monate.

Die Wirksamkeitsergebnisse von Patienten mit *NTRK*-Genfusions-positiven soliden Tumoren sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Gesamtwirksamkeit durch BICR bei pädiatrischen Patienten mit NTRK-Genfusions-positiven soliden Tumoren

Wirksamkeitsendpunkte	Rozlytrek n = 44
Primäre Endpunkte**	
Objektive Ansprechrate	
Anzahl Ansprechen	32/44
ORR % (95-%-KI***)	72,7 % (57,21; 85,04)
Vollständiges Ansprechen, n (%)	20 (45,5 %)
Partielles Ansprechen, n (%)	12 (27,3 %)
Sekundäre Endpunkte**	
DOR*	
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignissen	6/32 (18,8 %)
Median, Monate (95-%-KI)	NE (25,4; NE)
Dauerhaftes Ansprechen über 6 Monate % (95-%-KI)	97 % (90; 100)
Dauerhaftes Ansprechen über 9 Monate % (95-%-KI)	97 % (90; 100)
Dauerhaftes Ansprechen über 12 Monate % (95-%-KI)	84 % (70; 99)

NE = nicht schätzbar (not estimable).
*Median und ereignisfreie Raten basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.
**Umfasst Patienten mit messbarer oder auswertbarer Erkrankung. BICR-Analyse gemäß RECIST v1.1 für solide Tumoren (24 Patienten) und nach RANO-Kriterien für primäre ZNS-Tumoren (20 Patienten).
***Konfidenzintervalle (KI) nach Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Die objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens nach Tumorart bei pädiatrischen Patienten mit *NTRK*-Genfusions-positiven soliden Tumoren sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Wirksamkeit nach Tumorart bei pädiatrischen Patienten mit NTRK-Genfusions-positiven soliden Tumoren

Tumorart	Patienten (n = 44)	ORR		DOR
		n (%)	95-%-KI	Bereich (Monate)
Primärer ZNS-Tumor	20	10 (50)	(27,2; 72,8)	5,5; 42,3*
Infantiles Fibrosarkom	11	10 (90,9)	(58,7; 99,8)	5,7*; 24,0*
Spindelzellkarzinom	8	8 (100,0)	(63,1; 100)	5,4*; 23*
Sarkom (sonstige)	2	PR; Nicht CR/Nicht PD	NA	3,7*
Melanom	1	CR	NA	42,4*
Nierenkrebs	1	PR	NA	9,2*
Schilddrüsenkrebs	1	CR	NA	11,1*

*zensiert
ORR: objektive Ansprechrate (objective response rate); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); 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)

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.

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 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Gesamtwirksamkeit durch BICR bei Patienten mit *ROS1*-positivem NSCLC

Wirksamkeitsendpunkt	Rozlytrek n = 161
Primäre Endpunkte *(BICR-bewertet, RECIST v1.1)*	
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)
*Ereignisfreie Raten basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen. **zensiert ***Konfidenzintervalle (KI) nach Clopper-Pearson-Methode berechnet.	

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.

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.

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.

Bei gesunden erwachsenen Probanden waren die AUC und C_{max} von Rozlytrek in der Darreichungsform des filmüberzogenen Granulats ähnlich wie die der Kapseln. Rozlytrek Kapseln, die als Suspension in Wasser oder Milch oral oder über eine Magensonde bzw. transnasale Sonde verabreicht werden, ergeben eine ähnliche AUC und C_{max} wie Kapseln, die im Ganzen geschluckt werden.

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,[illegible]) 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

Die Pharmakokinetik von Entrectinib wurde bei 78 pädiatrischen Patienten im Alter von über einem Monat untersucht. Bei Patienten von > 1 Monat bis ≤ 6 Monaten betrug die verabreichte Dosis 250 mg/m^2; bei Patienten > 6 Monaten betrug die verabreichte Dosis 300 mg/m^2 auf der Grundlage von fünf KOF-Kategorien, mit einer Höchstdosis von 600 mg für Kinder mit ≥ 1,51 m^2 Körperoberfläche (KOF).

Daten aus populationspharmakokinetischen Analysen zeigen, dass bei pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren eine einmal täglich verabreichte Dosis von 300 mg Rozlytrek bei einer KOF im Bereich von 0,81 m^2 bis 1,10 m^2, eine einmal täglich verabreichte Dosis von 400 mg Rozlytrek bei einer KOF im Bereich von 1,11 m^2 bis 1,50 m^2 und eine einmal täglich verabreichte Dosis von 600 mg Rozlytrek bei einer KOF im Bereich von ≥ 1,51 m^2 zu einer vergleichbaren systemischen Exposition wie bei Erwachsenen führt, die mit 600 mg Rozlytrek einmal täglich behandelt wurden.

Daten aus nicht-kompartimentellen Analysen bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 6 Jahren zeigten, dass die systemische Exposition der Summe von Entrectinib und M5 bei pädiatrischen Patienten, die einmal täglich 250 mg/m^2 oder 300 mg/m^2 Rozlytrek erhielten, im Allgemeinen niedriger war als die mittlere systemische Exposition erwachsener Patienten, die mit 600 mg Rozlytrek einmal täglich behandelt wurden. Die empfohlene Dosis in dieser Altersgruppe basiert auf den verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit.

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 Gewicht, ethnischer Zugehörigkeit und Geschlecht

In Abhängigkeit von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten, Schwarze und Weiße) und Gewicht (4 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 zentralen Nervensystem (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-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 (E334)
Lactose
Hypromellose (E464)
Crospovidon (E1202)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhülle

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172 – 100 mg Hartkapsel)
Gelborange S (E110 – 200 mg Hartkapsel)

Drucktinte

Schellack (E904)
Propylenglycol (E1520)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Zubereitung als Suspension zum Einnehmen sofort verwenden. Die Suspension zum Einnehmen verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 2 Stunden verwendet wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nach Zubereitung als Suspension zum Einnehmen nicht über 30 °C lagern und innerhalb von 2 Stunden verwenden.

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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung als Suspension zum Einnehmen

Die Kapsel(n) vorsichtig öffnen und den Inhalt mit zimmerwarmem Trinkwasser oder zimmerwarmer Milch mischen, um eine Suspension zum Einnehmen herzustellen (siehe Tabelle 11). Berühren Sie während der Zubereitung der oralen Suspension nicht Ihre Augen, Nase oder Ihren Mund.

Vor der Verabreichung der ersten Dosis muss der Arzt dem Patienten oder der Betreuungsperson die genaue Menge an Wasser oder Milch mitteilen, die dem Inhalt der Kapsel(n) zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen hinzuzufügen ist, sowie die genaue Menge der Suspension zum Einnehmen die entnommen werden muss, um die empfohlene Dosis gemäß Abschnitt 4.2 und Tabelle 11 zu erhalten.

Dem Patienten oder der Betreuungsperson ist ein geeignetes Messgerät (z. B. eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen) zur Verfügung zu stellen. Die Spritze (mit 0,5-ml-Markierungen) und ein Becher (leer und sauber) mit ausreichendem Fassungsvermögen, um die Menge der Suspension, die zubereitet werden soll, aufzunehmen, sollten vorhanden sein. Spritze und Becher sind nicht in der Packung enthalten.

Die Spritze und der Becher können gemäß den Richtlinien des Herstellers wiederverwendet werden. Der Patient oder die Betreuungsperson ist durch das medizinische Fachpersonal darauf hinzuweisen, dass die Spritze und der Becher ausschließlich für die Zubereitung der Rozlytrek Suspension zu verwenden sind und für Kinder oder andere Personen, die keine Betreuungsperson oder Eltern sind, unzugänglich aufbewahrt werden müssen.

Die zubereitete Suspension ist sofort einzunehmen. Die Suspension ist zu verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 2 Stunden verwendet wird.

Tabelle 11: Zubereitung von Rozlytrek Kapseln als Suspension zum Einnehmen

Verordnete Dosis von Rozlytrek, die zu verabreichen ist	Anzahl der benötigten 100-mg- oder 200-mg-Kapseln	Menge an Wasser oder Milch, die mit dem Inhalt der Kapsel(n) vermischt werden muss, um die Suspension herzustellen	Menge der Suspension, die entnommen werden muss, um die verordnete Dosis zu erhalten
20 mg	Eine 100-mg-Kapsel	5 ml	1 ml
30 mg	Eine 100-mg-Kapsel	5 ml	1,5 ml
40 mg	Eine 100-mg-Kapsel	5 ml	2 ml
50 mg	Eine 100-mg-Kapsel	5 ml	2,5 ml
60 mg	Eine 100-mg-Kapsel	5 ml	3 ml
70 mg	Eine 100-mg-Kapsel	5 ml	3,5 ml
80 mg	Eine 100-mg-Kapsel	5 ml	4 ml
90 mg	Eine 100-mg-Kapsel	5 ml	4,5 ml
100 mg	Eine 100-mg-Kapsel	5 ml	5 ml
110 mg	Eine 200-mg-Kapsel	10 ml	5,5 ml
120 mg	Eine 200-mg-Kapsel	10 ml	6 ml
130 mg	Eine 200-mg-Kapsel	10 ml	6,5 ml
140 mg	Eine 200-mg-Kapsel	10 ml	7 ml
150 mg	Eine 200-mg-Kapsel	10 ml	7,5 ml
200 mg	Eine 200-mg-Kapsel	10 ml	10 ml
300 mg	Drei 100-mg-Kapseln	15 ml	15 ml
400 mg	Zwei 200-mg-Kapseln	20 ml	20 ml
600 mg	Drei 200-mg-Kapseln	30 ml	30 ml

Detaillierte Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung der Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden, sind in der Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage enthalten.

Gebrauchsanweisung für eine enterale Sonde

- In den Anweisungen des Herstellers die Größe und Abmessungen der enteralen Sonde prüfen.
- Für die Verabreichung über eine enterale Sonde die Suspension mit einer Applikationsspritze aufziehen.
- Dosiervolumina von 3 ml oder mehr sind in mindestens zwei Aliquote aufzuteilen und die Sonde ist nach jeder Verabreichung zu spülen.
    - Für die Verabreichung von aliquoten Mengen von 3 ml oder mehr ist eine enterale Sonde mit einer Größe von mindestens 8 Fr zu verwenden.
    - Zwischen den einzelnen Aliquoten die Sonde mit einer Menge an Wasser oder Milch spülen, die der der verabreichten Aliquote entspricht.
    - Bei Neugeborenen und Kindern mit Flüssigkeitsrestriktionen können minimale Spülvolumina von 1 ml bis 3 ml erforderlich sein, um Rozlytrek zu verabreichen. Die Aliquoten sind entsprechend anzupassen.
- Für ein Dosiervolumen von 30 ml das Volumen in mindestens drei (10 ml) Aliquote aufteilen. Zwischen den einzelnen Aliquoten die Sonde mit 10 ml Wasser oder Milch spülen.
- Nach der Verabreichung von Rozlytrek muss die Sonde mit Wasser oder Milch gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial, einschließlich der restlichen (nicht verabreichten) Suspension, ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Die restliche (nicht verabreichte) Suspension sollte nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

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: 16. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

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