

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rozlytrek 100 mg gélules
Rozlytrek 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rozlytrek 100 mg gélules

Chaque gélule contient 100 mg d'entrectinib.

Excipients à effet notoire

Chaque gélule contient 65 mg de lactose.

Rozlytrek 200 mg gélules

Chaque gélule contient 200 mg d'entrectinib.

Excipients à effet notoire

Chaque gélule contient 130 mg de lactose et 0,6 mg du colorant azoïque Jaune orangé S (E 110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Rozlytrek 100 mg gélules

Taille 2 (18 mm de longueur), gélule : un corps et une coiffe jaunes opaques, avec la mention ENT 100 imprimée en bleu sur le corps.

Rozlytrek 200 mg gélules

Taille 0 (21,7 mm de longueur), gélule : un corps et une coiffe oranges opaques, avec la mention ENT 200 imprimée en bleu sur le corps.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase)

Rozlytrek est indiqué en monothérapie chez les patients adultes et pédiatriques âgés de plus de 1 mois, atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène *NTRK*,

- ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et,
- non précédemment traités par un inhibiteur *NTRK*

- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1)

Fusion du gène *ROS1*

Rozlytrek est indiqué en monothérapie chez les patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) positif pour *ROS1* (*ROS1+*), non précédemment traités par des inhibiteurs de *ROS1*.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Rozlytrek doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Sélection des patients

*Fusion du gène *NTRK**

Un test validé est requis pour la sélection des patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*. Le statut du gène de fusion *NTRK+* doit être établi avant l'instauration du traitement par Rozlytrek (voir rubrique 5.1).

*Fusion du gène *ROS1**

Un test validé est requis pour la sélection des patients adultes atteints de CPNPC *ROS1+*. Le statut *ROS1+* doit être établi avant l'instauration du traitement par Rozlytrek (voir rubrique 5.1).

Posologie

Rozlytrek est disponible sous forme de gélules ou de granulés pelliculés.

Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique la plus adaptée selon la posologie requise et les besoins du patient.

- Les gélules entières sont recommandées chez les patients qui peuvent avaler des gélules entières et lorsque la dose requise est de 100 mg ou un multiple de 100 mg. Les patients qui ont des difficultés ou qui sont incapables d'avaler des gélules ou qui nécessitent une administration entérale (ex : gastrique ou nasogastrique) peuvent recevoir le traitement avec des gélules de Rozlytrek administrées sous forme de suspension buvable. Voir la rubrique Mode d'administration ci-dessous et la rubrique 6.6.
- Les granulés pelliculés de Rozlytrek sont recommandés pour les patients pédiatriques qui ont des difficultés ou qui sont incapables d'avaler des gélules mais qui peuvent avaler des aliments mous et lorsque la dose requise est de 50 mg ou un multiple de 50 mg. Les granulés pelliculés doivent être saupoudrés sur des aliments mous. Se référer au RCP des granulés pelliculés de Rozlytrek pour les informations de prescription.

Adultes

La posologie recommandée pour les adultes est de 600 mg d'entrectinib une fois par jour.

Population pédiatrique

Population pédiatrique âgée de > 6 mois

La posologie recommandée pour les enfants âgés de > 6 mois est basée sur la surface corporelle (voir le Tableau 1). Les patients qui ont des difficultés ou qui sont incapables d'avaler des gélules mais qui peuvent avaler des aliments mous, peuvent recevoir le traitement avec des granulés de Rozlytrek. Se référer au RCP des granulés pelliculés de Rozlytrek pour les informations de prescription.

Tableau 1 : Posologie conseillée dans la population pédiatrique > 6 mois

Surface corporelle (SC)*	Posologie (1 fois/jour)
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m ² **
0,43 m ² à 0,50 m ²	100 mg
0,51 m ² à 0,80 m ²	200 mg
0,81 m ² à 1,10 m ²	300 mg
1,11 m ² à 1,50 m ²	400 mg
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg

*Les catégories de surface corporelle et la posologie recommandée dans le Tableau 1 sont basées sur des expositions étroitement similaires à une dose cible de 300 mg/m²

**Pour permettre des augmentations posologiques par paliers de 10 mg, des gélules préparées sous forme de suspension buvable peuvent être utilisées. Voir la rubrique Mode d'administration ci-dessous et la rubrique 6.6.

Patients pédiatriques âgés de > 1 mois à ≤ 6 mois

La posologie recommandée pour les patients pédiatriques âgés de > 1 mois à ≤ 6 mois est de 250 mg/m² de surface corporelle d'entrectinib une fois par jour, en utilisant les gélules préparées sous forme de suspension buvable.

Les gélules administrées sous forme de suspension buvable (par voie orale ou entérale) permettent des augmentations posologiques par paliers de 10 mg. La dose quotidienne à administrer doit être arrondie au 10 mg les plus proches comme décrit dans la section Mode d'administration ci-dessous et dans la rubrique 6.6.

Durée du traitement

Il est recommandé de traiter les patients par Rozlytrek jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Retard ou omission de doses

En cas d'omission d'une prise de Rozlytrek, la dose omise doit être prise immédiatement sauf si la dose suivante est prévue dans moins de 12 heures.

Pour les gélules entières, en cas de vomissement immédiatement après la prise d'une dose de Rozlytrek, le patient peut reprendre cette dose.

Pour les gélules administrées sous forme de suspension buvable par un individu autre qu'un professionnel de santé (ex : aidants ou parents) et qu'un vomissement/crachats partiel ou total survient immédiatement après la prise d'une dose administrée, les aidants doivent consulter le professionnel de santé pour les étapes à suivre.

Modifications de la posologie

La gestion des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement par Rozlytrek, en cas d'effets indésirables (voir Tableau 3) ou en fonction de l'évaluation par le prescripteur de la sécurité ou de la tolérance du patient.

Adultes

Pour les adultes, la dose de Rozlytrek peut être réduite jusqu'à 2 fois, selon la tolérance (voir Tableau 2). Le traitement par Rozlytrek doit être arrêté définitivement si les patients ne peuvent tolérer une dose de 200 mg une fois par jour.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques âgés de plus de 1 mois, la posologie de Rozlytrek peut être réduite jusqu'à 2 fois, en fonction de la tolérance (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Schéma de réduction de la posologie pour les patients adultes et pédiatriques

Dose initiale une fois par jour	Première réduction de la posologie	Seconde réduction de la posologie	Arrêter définitivement Rozlytrek chez les patients qui ne tolèrent pas Rozlytrek après deux réductions de la posologie.
250 mg/m ²	Réduire la dose une fois par jour à deux tiers de la dose initiale*	Réduire la dose une fois par jour à un tiers de la dose initiale*	
100 mg	50 mg ou 100 mg une fois par jour, selon le calendrier**	50 mg une fois par jour	
200 mg	150 mg une fois par jour	100 mg une fois par jour	
300 mg	200 mg une fois par jour	100 mg une fois par jour	
400 mg	300 mg une fois par jour	200 mg une fois par jour	
600 mg	400 mg une fois par jour	200 mg une fois par jour	
* Pour permettre des augmentations posologiques par paliers de 10 mg, des gélules préparées sous forme de suspension buvable peuvent être utilisées. Voir la rubrique Mode d'administration ci-dessous et la rubrique 6.6. **Lundi (100 mg), Mardi (50 mg), Mercredi (100 mg), Jeudi (50 mg), Vendredi (100 mg), Samedi (50 mg), et Dimanche (100 mg).			

En cas d'effets indésirables spécifiques, les recommandations de modification posologique de Rozlytrek chez les patients adultes et pédiatriques sont décrites dans le Tableau 3 (Voir les rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 3 : Modifications posologiques recommandées de Rozlytrek en cas d'effets indésirables chez les patients adultes et pédiatriques

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de la posologie
Insuffisance cardiaque congestive	Symptomatique avec activité ou effort moyen à modéré, y compris lorsqu'une intervention est indiquée (Grade 2 ou 3)	- Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 - Reprendre le traitement à un palier de dose inférieur
	Sévère avec symptôme au repos, activité minimale ou effort ou lorsqu'une intervention est indiquée (Grade 4)	- Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 - Reprendre le traitement à un palier de dose inférieur ou arrêter le traitement, si cliniquement pertinent
Troubles cognitifs	Intolérable mais avec des changements modérés interférant avec l'activité quotidienne (Intolérable Grade 2)	- Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 ou résolution de l'effet indésirable - Reprendre le traitement à la même dose ou à un palier de dose inférieure, si cliniquement pertinent
	Changements sévères	Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de la posologie
	limitant l'activité quotidienne (Grade 3)	un grade inférieur ou égal à 1 ou résolution de l'effet indésirable Reprendre le traitement à un palier de dose inférieure
	Intervention urgente indiquée pour l'évènement (Grade 4)	Pour des événements persistants, sévères, ou intolérables, arrêter Rozlytrek, si cliniquement pertinent
Hyperuricémie	Symptomatique ou Grade 4	- Initier un traitement visant à baisser le taux d'acide urique - Suspendre Rozlytrek jusqu'à amélioration des signes et symptômes - Reprendre Rozlytrek à la même dose ou dose réduite
Allongement de l'intervalle QT	Allongement de l'intervalle QTc entre 481 et 500 ms	- Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à la valeur initiale - Reprendre le traitement à la même dose
	Allongement de l'intervalle QTc de plus de 500 ms	- Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à la valeur initiale de l'intervalle QTc - Reprendre le traitement à la même dose si les facteurs d'allongement de l'intervalle QTc sont identifiés et corrigés - Reprendre le traitement à un palier de dose inférieure si d'autres facteurs d'allongement de l'intervalle QTc <u>ne sont pas</u> identifiés
	Torsades de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe ; signes/symptômes d'arythmie sévères	Arrêter définitivement le traitement par Rozlytrek

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de la posologie
Augmentation des Transaminases	Grade 3	• Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal 1 ou équivalent à la valeur initiale • Reprendre la même dose si retour à la normale dans les 4 semaines • Arrêter définitivement si l'effet indésirable n'est pas résolu dans les 4 semaines • Reprendre à une dose réduite en cas de récurrence des événements de grade 3 résolus dans les 4 semaines
	Grade 4	• Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal 1 ou équivalent à la valeur initiale • Reprendre à une dose réduite si l'effet indésirable est résolu dans les 4 semaines • Arrêter définitivement si l'effet indésirable n'est pas résolu dans les 4 semaines • Arrêter définitivement si récurrence des événements de grade 4
	ASAT ou ALAT supérieures à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) avec de manière concomitante un taux de bilirubine total supérieur à 2 x LSN (en l'absence de cholestase et d'hémolyse)	• Arrêter définitivement Rozlytrek
Anémie ou neutropénie	Grade 3 ou 4	• Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 2 ou équivalent à la valeur initiale • Reprendre à la même dose ou à un palier de dose inférieur si cliniquement pertinent
Autres effets indésirables cliniquement importants	Grade 3 ou 4	• Suspendre Rozlytrek jusqu'à résolution de l'effet indésirable ou rétablissement ou jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 ou équivalent à la valeur initiale • Reprendre à la même dose ou à une dose réduite en cas de résolution dans les 4 semaines • Envisager l'arrêt définitif si l'effet indésirable n'est pas résolu dans les 4 semaines • Arrêter définitivement en cas de récurrence d'événements de Grade 4.
*Sévérité définie selon les critères CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) du National Cancer Institute version 4.0		

Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A chez les patients adultes et pédiatriques âgés de plus de 1 mois doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Pour les patients adultes, si leur administration concomitante est inévitable, l'utilisation d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A avec Rozlytrek doit être limitée à 14 jours et la posologie de Rozlytrek doit être réduite comme suit :

- 100 mg une fois par jour avec les inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5)
- 200 mg une fois par jour avec les inhibiteurs modérés du CYP3A.

Après arrêt des inhibiteurs concomitants puissants ou modérés du CYP3A, il est possible de reprendre Rozlytrek à la dose qui était utilisée avant d'administrer l'inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A. Une période de clairance peut être nécessaire pour les inhibiteurs du CYP3A4 à longue demi-vie (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 5.2). Une surveillance étroite de la fonction hépatique et des effets indésirables devra être mise en place chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir Tableau 3).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Entrectinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Les données de sécurité et d'efficacité disponibles chez les enfants âgés de 1 mois et moins n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Rozlytrek est administré par voie orale ou entérale (ex : gastrique ou nasogastrique).

Rozlytrek peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2) mais ne doit pas être pris avec du pamplemousse, du jus de pamplemousse ou des oranges de Séville (voir rubrique 4.5).

Les gélules doivent être avalées entières. Ne pas écraser ou mâcher les gélules.

Gélules administrées sous forme de suspension buvable

Pour plus de détails sur la préparation des gélules en suspension buvable, voir rubrique 6.6.

Rozlytrek doit être pris immédiatement après sa préparation en suspension buvable. Jeter la suspension si elle n'est pas utilisée dans les 2 heures (voir rubrique 6.4).

Le patient doit boire de l'eau après avoir pris la suspension buvable pour s'assurer que le médicament a été complètement avalé. Si une administration entérale (par exemple gastrique ou nasogastrique) est nécessaire, administrer la suspension buvable par la sonde. La sonde doit être rincée avec de l'eau ou

du lait après l'administration de Rozlytrek. Suivre les instructions du fabricant pour l'administration du médicament par la sonde entérale, voir rubrique 6.6.

Des instructions détaillées sur l'administration des gélules préparées sous forme de suspension buvable sont fournies dans les Instructions d'Utilisation à la fin de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Efficacité selon le type de tumeurs

Le bénéfice de Rozlytrek a été établi dans des essais à bras unique, portant sur un échantillon limité de patients dont la tumeur exprimait une fusion du gène *NTRK*. Des effets favorables de Rozlytrek ont été observés à partir du taux de réponse objective et de la durée de réponse avec un nombre limité du type de tumeur. L'effet peut être quantitativement différent, en fonction du type de tumeur ou en présence d'altérations génomiques concomitantes (voir section 5.1). Par conséquent, Rozlytrek doit être administré uniquement en cas d'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante (par ex : dans le cas où le bénéfice clinique n'a pas été établi ou en cas d'épuisement d'alternatives thérapeutiques).

Troubles cognitifs

Des troubles cognitifs, incluant une confusion, des altérations de l'état mental, une altération de la mémoire et des hallucinations, ont été rapportés dans les essais cliniques menés avec Rozlytrek (voir rubrique 4.8). Les patients âgés de plus de 65 ans avaient une incidence plus forte pour ces événements que les patients plus jeunes. Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'altération des fonctions cognitives.

En fonction de la sévérité des troubles cognitifs, le traitement par Rozlytrek doit être modifié comme décrit dans le Tableau 3, rubrique 4.2.

Les patients doivent être informés du risque potentiel d'altérations des fonctions cognitives avec le traitement par Rozlytrek. En cas d'apparition de troubles des fonctions cognitives, il est conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines, jusqu'à ce que ces symptômes disparaissent (voir rubrique 4.7).

Fractures

Des fractures ont été rapportées chez 29,7 % (27/91) de la population pédiatrique traitée avec Rozlytrek dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Des fractures osseuses sont survenues principalement chez des patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans et étaient localisées dans les membres inférieurs (avec une prédilection pour le fémur, le tibia, le pied et le péroné). Pour les deux populations, adulte et pédiatrique, certaines fractures sont survenues dans le cadre d'une chute ou d'un autre traumatisme de la zone affectée. Quatorze patients pédiatriques ont eu plus d'un événement de fracture. Les fractures se sont résolues chez la majorité des patients pédiatriques (voir rubrique 4.8). Cinq patients pédiatriques ont interrompu le traitement par Rozlytrek en raison d'une fracture. Six patients pédiatriques ont arrêté le traitement en raison de fractures.

Une évaluation immédiate devra être conduite chez les patients qui présentent des signes ou symptômes de fractures (par ex : douleur, démarche anormale, modification de la mobilité, déformations).

Hyperuricémie

Une hyperuricémie a été constatée chez les patients traités avec entrectinib. Les taux d'acide urique doivent être évalués avant l'initiation du traitement par Rozlytrek puis régulièrement suivis pendant le traitement. Les patients doivent être surveillés en cas de signes ou de symptômes d'hyperuricémie. Un traitement diminuant le taux d'acide urique doit être introduit si cliniquement indiqué et Rozlytrek doit être interrompu en cas de signes ou de symptômes d'hyperuricémie. En fonction de la sévérité, la posologie de Rozlytrek doit être modifiée selon les modalités décrites dans le Tableau 3 en rubrique 4.2.

Insuffisance Cardiaque Congestive

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont été rapportés chez 5,4 % des patients lors des essais cliniques menés avec Rozlytrek (voir rubrique 4.8). Ces effets ont été décrits chez des patients avec ou sans antécédents de maladie cardiaque et se sont résolus chez 63,0 % de ces patients après instauration d'une prise en charge clinique appropriée et/ou une réduction/interruption des doses de Rozlytrek.

Chez les patients présentant des symptômes ou des facteurs de risques connus d'ICC, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) doit être évaluée avant l'initiation du traitement par Rozlytrek. Une surveillance étroite devra être mise en place chez les patients traités par Rozlytrek et une prise en charge adéquate devra être initiée chez ceux qui présentent des signes et symptômes cliniques d'ICC, comme un essoufflement ou un œdème.

En fonction de la sévérité de l'ICC, le traitement par Rozlytrek doit être modifié selon les modalités décrites dans le Tableau 3, rubrique 4.2.

Allongement de l'intervalle QTc

L'allongement de l'intervalle QTc a été constatée chez les patients traités avec Rozlytrek dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8).

L'utilisation de Rozlytrek doit être évitée chez les patients qui présentent une valeur initiale de l'intervalle QTc supérieure à 450 ms, chez les patients qui présentent un syndrome congénital du QTc long et chez les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc.

Rozlytrek doit être évité chez les patients présentant des déséquilibres électrolytiques ou une cardiopathie significative, en particulier un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable et une bradyarythmie. Si, selon l'opinion du médecin, les bénéfices potentiels de Rozlytrek l'emportent sur les risques potentiels chez un patient atteint d'une de ces pathologies, une surveillance supplémentaire doit être instaurée et une consultation spécialisée doit être envisagée.

Avant l'initiation d'un traitement par Rozlytrek, il est recommandé de procéder à une évaluation initiale de l'ECG et du bilan des électrolytes, ainsi qu'après un mois de traitement. Une surveillance périodique de l'ECG et du bilan électrolytiques est recommandée si cliniquement pertinent en cours de traitement par Rozlytrek.

En fonction de la sévérité de l'allongement de l'intervalle QTc, le traitement par Rozlytrek doit être modifié selon les modalités décrites dans le Tableau 3 en rubrique 4.2.

Femmes en âge de procréer

Rozlytrek peut entraîner des malformations fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes hautement efficaces de contraception durant le traitement et les poursuivre jusqu'à 5 semaines après la dernière dose de Rozlytrek. Les patients de sexe masculin ayant des partenaires en âge de procréer, doivent utiliser des méthodes hautement

efficaces de contraception durant le traitement avec Rozlytrek et les poursuivre jusqu'à 3 mois après la dernière dose (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de Rozlytrek avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A augmente la concentration plasmatique d'entrectinib (voir rubrique 4.5), ce qui pourrait augmenter la fréquence ou la sévérité d'effets indésirables. L'administration concomitante de Rozlytrek avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être évitée. Chez les patients adultes si l'administration concomitante ne peut être évitée, la dose de Rozlytrek doit être réduite (voir rubrique 4.2).

La consommation de pamplemousse, de produits à base de pamplemousse, et d'oranges de Séville doit être évitée durant le traitement avec Rozlytrek.

L'administration concomitante de Rozlytrek avec un inducteur puissant ou modéré du CYP3A ou de la P-gp réduit les concentrations plasmatiques d'entrectinib (voir section 4.5), pouvant diminuer l'efficacité du Rozlytrek, et doit être évitée.

Intolérance au lactose

Rozlytrek contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladie héréditaire rare).

Colorant azoïque Jaune orangé S (E110)

Les gélules de Rozlytrek 200 mg contiennent du colorant azoïque Jaune orangé S (E110) pouvant entraîner des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'entrectinib sur d'autres médicaments

Effets d'entrectinib sur les substrats du CYP

Entrectinib est un faible inhibiteur du CYP3A4. L'administration concomitante de 600 mg d'entrectinib une fois par jour avec du midazolam administré par voie orale (un substrat sensible du CYP3A) chez les patients a augmenté l'Aire Sous la Courbe (ASC) du midazolam de 50 % mais a diminué la concentration maximale (C_{max}) de 21 %. Une attention est recommandée lorsqu'entrectinib est administré avec un substrat sensible du CYP3A4 ayant une fenêtre thérapeutique étroite (ex : cisapride, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozile, quinidine, tacrolimus, alfentanil et sirolimus), en raison d'un risque augmenté d'effets indésirables.

Effets d'entrectinib sur les substrats de la P-gp

Les données *in vitro* suggèrent qu'entrectinib a un potentiel inhibiteur sur la glycoprotéine P (P-gp).

L'administration concomitante d'une dose unique d'entrectinib à 600 mg avec de la digoxine (un substrat sensible de la P-gp) a augmenté la C_{max} de la digoxine de 28 % et l'ASC de 18 %. La clairance rénale de la digoxine était similaire entre les traitements par digoxine seule et digoxine co-administrée avec entrectinib, indiquant qu'entrectinib n'a qu'un effet minime sur la clairance rénale de la digoxine.

L'effet d'entrectinib sur l'absorption de la digoxine n'est pas considéré cliniquement pertinent mais on ignore si l'effet d'entrectinib peut être plus important sur des substrats oraux plus sensibles de la P-gp (par ex. dabigatran étexilate).

Effets d'entrectinib sur les substrats de la BCRP

Une inhibition de la BCRP a été observée dans les études *in vitro*. La pertinence clinique de cette inhibition n'est pas connue mais une attention est recommandée en cas d'administration concomitante

par voie orale de substrats sensibles de la BCRP (ex : methotrexate, mitoxantrone, topotécan, lapatinib) avec entrectinib, en raison du risque d'augmentation de l'absorption.

Effets d'entrectinib sur les substrats d'autres transporteurs

Les données *in vitro* ont montré qu'entrectinib a un faible potentiel d'inhibition sur le transporteur des anions organiques (OATP)1B1. La pertinence clinique de cette inhibition n'est pas connue mais une attention est recommandée en cas d'administration concomitante par voie orale de substrats sensibles de l'OATP1B1 (ex : atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine, répaglinide, bosentan) avec entrectinib, en raison du risque d'augmentation de l'absorption.

Effets d'entrectinib sur les substrats des enzymes régulées par le PXR

Les études *in vitro* indiquent que l'entrectinib peut induire des enzymes régulées par le récepteur du pregnane X (PXR) (par exemple, la famille des CYP2C et l'UGT). L'administration concomitante de l'entrectinib avec des substrats du CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19 (par exemple, répaglinide, warfarine, tolbutamide ou oméprazole) peut diminuer leur concentration.

Contraceptifs oraux

Actuellement, on ne sait pas si l'entrectinib peut réduire l'efficacité de contraceptifs hormonaux à action prolongée. Par conséquent, il est conseillé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux agissant en continu d'ajouter une méthode barrière (voir rubrique 4.6).

Effets d'autres médicaments sur entrectinib

D'après les données *in vitro*, le CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme d'entrectinib et la formation de son principal métabolite actif, le M5.

Effets des inducteurs du CYP3A ou de la P-gp sur l'entrectinib

L'administration concomitante de doses orales multiples de rifampicine, inducteur puissant du CYP3A, avec une dose orale unique d'entrectinib a réduit l'ASC_{inf} d'entrectinib de 77 % et la C_{max} de 56 %.

L'administration concomitante d'entrectinib avec les inducteurs du CYP3A/P-gp (comprenant, de manière non exhaustive, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], apalutamide, ritonavir, dexaméthasone) doit être évitée.

Si l'administration concomitante de Rozlytrek et du dexaméthasone ne peut être évitée, les recommandations posologiques de dexaméthasone doivent être déterminées par le professionnel de santé.

Effets des inhibiteurs du CYP3A ou de la P-gp sur l'entrectinib

L'administration concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, avec une dose orale unique d'entrectinib a augmenté l'ASC_{inf} de 600 % et la C_{max} de 173 %. Sur la base d'un modèle pharmacocinétique basée sur la physiologie (physiologically based pharmacokinetic, PBPK), une amplitude similaire de l'effet est attendue chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A (comprenant, de manière non exhaustive, ritonavir, saquinavir, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, raisin, ou oranges sanguines) doit être évitée. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A est inévitable, une adaptation de la dose d'entrectinib est nécessaire (voir rubrique 4.2.).

Bien qu'un effet marqué des médicaments inhibiteurs de la P-gp sur la pharmacocinétique de l'entrectinib ne soit pas attendu, une attention est recommandée en cas d'administration concomitante d'un traitement avec des inhibiteurs puissants ou modérés de la P-gp (par exemple : vérapamil, nifédipine, félodipine, fluvoxamine, paroxétine) avec entrectinib, en raison du risque d'augmentation de l'exposition à l'entrectinib (voir rubrique 5.2).

Effets des médicaments augmentant le pH gastrique sur l'entrectinib

L'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), lansoprazole, avec 600 mg d'entrectinib a réduit l'ASC d'entrectinib de 25 % et la C_{max} de 23 %.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsqu'entrectinib est administré en concomitance avec des IPP ou d'autres médicaments augmentant le pH gastrique (p. ex., anti-H2 ou antiacides).

Population pédiatrique

Des études d'interactions ont été réalisées uniquement chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse supervisé par un médecin avant de débuter le traitement par Rozlytrek.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant le traitement et au moins 5 semaines après la dernière dose de Rozlytrek.

Actuellement, nous ne savons pas si l'entrectinib peut réduire l'efficacité de contraceptifs hormonaux à action prolongée (voir rubrique 4.5). Par conséquent, il est conseillé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux agissant en continu d'ajouter une méthode de contraception barrière.

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant le traitement et au moins 3 mois après la dernière dose de Rozlytrek (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'entrectinib chez la femme enceinte. D'après les études conduites chez l'animal et son mécanisme d'action, l'entrectinib peut entraîner des malformations fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Rozlytrek n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Les femmes recevant Rozlytrek doivent être informées du danger potentiel pour le fœtus. Les femmes prenant ce médicament doivent contacter leur médecin en cas de grossesse.

Allaitement

On ignore si entrectinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Rozlytrek.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet d'entrectinib sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rozlytrek a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que les symptômes disparaissent, en cas de troubles cognitifs, syncope, vision floue, ou étourdissements pendant le traitement par Rozlytrek (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient : fatigue, constipation, diarrhée, étourdissement, dysgueusie, œdème, prise de poids, anémie, augmentation de la créatinine, nausée, dysesthésie, douleur, vomissement, fièvre, arthralgies, augmentation de l'aspartate aminotransférase et dyspnée, troubles cognitifs, toux, et augmentation de l'alanine aminotransférase. Les effets indésirables graves les plus fréquents ($\geq 2\%$) étaient : infection pulmonaire (5,3 %), fractures (4,1 %), dyspnée (3,6 %), troubles cognitifs (2,9 %), épanchement pleural (2,5 %) et fièvre (2,5 %). L'arrêt définitif du traitement suite à un effet indésirable est survenu chez 6,0 % des patients.

Tableau-résumé des réactions indésirables

Le Tableau 4 liste les effets indésirables survenus chez 762 patients adultes et 91 patients pédiatriques traités par Rozlytrek, dans le cadre de trois essais cliniques chez les adultes (ALKA, STARTRK-1, et STARTRK-2), et un essai clinique chez les patients pédiatriques (STARTRK-NG), et un essai clinique chez les patients adultes et pédiatriques (TAPISTRY). La durée médiane d'exposition était de 8,6 mois.

Le Tableau 5 inclut des patients pédiatriques des trois essais cliniques ; STARTRK-NG, STARTRK-2 et TAPISTRY. La durée médiane d'exposition était de 11,1 mois. Les données pédiatriques dans la description de certains effets indésirables reflètent l'exposition à Rozlytrek dans cette population pédiatrique élargie dédiée à la tolérance (n=91). Le profil de tolérance observé dans la population pédiatrique élargie était cohérent avec le profil de tolérance pédiatrique connu dans la population intégrée pour l'analyse de sécurité dans le Tableau 4 ci-dessous.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes et par catégorie de fréquence définie selon les conventions suivantes : très fréquent $\geq 1/10$, fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$). Au sein de chaque Système Organe Classe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 4 : Effets indésirables survenus chez les patients adultes et pédiatriques traités par Rozlytrek dans les essais cliniques (n=853)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Effet indésirable	Tout Grade (%)	Catégorie de fréquence (Tout grade)	Grade ≥ 3 (%)
Infections et infestations	Infection urinaire	15,7	Très fréquent	2,7
	Infection pulmonaire ¹	14,4	Très fréquent	6,1*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	33,4	Très fréquent	9,7
	Neutropénie ²	15,8	Très fréquent	6,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids	34,1	Très fréquent	10,6
	Hyperuricémie	16,4	Très fréquent	2,3
	Perte de l'appétit	13,0	Très fréquent	0,7
	Déshydratation	6,6	Fréquent	1,1
	Syndrome de lyse tumorale	0,2	Peu fréquent	0,2*
Affections du système nerveux	Étourdissements ³	36,5	Très fréquent	1,9
	Dysgueusie	35,8	Très fréquent	0,2
	Dysesthésie ⁴	24,9	Très fréquent	0,4
	Troubles cognitifs ⁵	23,3	Très fréquent	3,6

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Effet indésirable	Tout Grade (%)	Catégorie de fréquence (Tout grade)	Grade ≥3 (%)
	Neuropathie périphérique sensitive ⁶	16,2	Très fréquent	1,1
	Céphalées	16,1	Très fréquent	0,6
	Ataxie ⁷	15,1	Très fréquent	1,5
	Troubles du sommeil ⁸	12,8	Très fréquent	0,4
	Troubles de l'humeur ⁹	9,4	Fréquent	0,6
	Syncope	5,0	Fréquent	3,5
Affections oculaires	Vision floue ¹⁰	11,7	Très fréquent	0,2
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive ¹¹	5,4	Fréquent	2,5*
	Allongement de l'intervalle QTc	3,6	Fréquent	0,9
Affections vasculaires	Hypotension ¹²	15,9	Très fréquent	2,3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	23,8	Très fréquent	4,9*
	Toux	21,1	Très fréquent	0,4
	Epanchement pleural	6,0	Fréquent	2,2
Affections gastro-intestinales	Constipation	42,3	Très fréquent	0,4
	Diarrhée	37,9	Très fréquent	2,2
	Nausée	30,0	Très fréquent	0,6
	Vomissement	25,1	Très fréquent	1,1
	Douleurs abdominales	11,6	Très fréquent	0,6
	Dysphagie	10,7	Très fréquent	0,6
Affections hépatobiliaires	Augmentation des ASAT	21,1	Très fréquent	2,9
	Augmentation des ALAT	20,2	Très fréquent	3,2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ¹³	13,4	Très fréquent	1,2
	Réaction de photosensibilité	1,9	Fréquent	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	21,0	Très fréquent	0,7
	Myalgie	19,7	Très fréquent	0,8
	Fractures ¹⁴	11,3	Très fréquent	3,4
	Faiblesse musculaire	10,4	Très fréquent	1,3
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation de la créatinine sérique	31,5	Très fréquent	1,2
	Rétention urinaire ¹⁵	10,4	Très fréquent	0,6
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹⁶	43,5	Très fréquent	5,0
	Cedème ¹⁷	34,3	Très fréquent	1,8
	Douleurs ¹⁸	25,6	Très fréquent	1,5
	Fièvre	23,8	Très fréquent	0,9

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Effet indésirable	Tout Grade (%)	Catégorie de fréquence (Tout grade)	Grade ≥3 (%)
*Grades 3 à 5, intégrant les effets indésirables d'issue fatale (incluant 4 réactions de pneumonie, 3 réactions de dyspnées, 1 réaction d'insuffisance cardiaque et 1 réaction de syndrome de lyse tumorale) ALAT: Alanine aminotransférase ASAT: Aspartate aminotransférase ¹ Infection pulmonaire (bronchite, infection des voies respiratoires basses, infection pulmonaire, pneumonie, infection respiratoire, infection des voies respiratoires hautes) ² Neutropénie (neutropénie, diminution du nombre de neutrophiles) ³ Etourdissements (étourdissements, vertiges, vertige orthostatique) ⁴ Dysesthésie (paresthésie, hyperesthésie, hypoesthésie, dysesthésie) ⁵ Troubles cognitifs (trouble cognitif, état confusionnel, altération de la mémoire, trouble de l'attention, amnésie, changements de l'état mental, hallucinations, délire, désorientation, brouillard mental, déficit de l'attention, trouble d'hyperactivité, « hallucination visuelle », « hallucination auditive », déficience mentale, trouble mental) ⁶ Neuropathie périphérique sensorielle (névralgie, neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, neuropathie sensorielle périphérique) ⁷ Ataxie (ataxie, trouble de l'équilibre, perturbations de la démarche) ⁸ Troubles du sommeil (hyper somnolence, insomnie, trouble du sommeil, somnolence) ⁹ Troubles de l'humeur (anxiété, affecte la capacité émotionnelle, trouble de l'affectif, agitation, humeur dépressive, humeur euphorique, altération de l'humeur, alternance de l'humeur, irritabilité, dépression, trouble dépressif persistant, retard psychomoteur) ¹⁰ Vision floue (diplopie, vision floue, altération de la vision) ¹¹ Insuffisance Cardiaque Congestive (insuffisance ventriculaire droite aiguë, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance ventriculaire droite chronique, réduction de la fraction d'éjection, œdème pulmonaire) ¹² Hypotension (hypotension, hypotension orthostatique) ¹³ Rash (éruption, éruption maculo-papuleuse, éruption prurigineuse, éruption érythémateuse, éruption papuleuse) ¹⁴ Fractures (fracture du cotyle, fracture de la cheville, fracture par arrachement, bursite, lésion du cartilage, fracture de la clavicule, fracture par compression, fracture du col du fémur, fracture du fémur, fracture du péroné, fracture du pied, fracture, fracture du sacrum, fracture de la main, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture de l'ilion, fracture de la mâchoire, lésion articulaire, fracture des membres, fracture des membres inférieurs, fracture de vertèbre lombaire, fracture ostéoporotique, fracture pathologique, fracture pelvienne, fracture des côtes, fracture par tassement de la colonne vertébrale, fracture vertébrale, spondylolisthésis, fracture du sternum, fracture de stress, rupture synoviale, fracture de vertèbre thoracique, fracture du tibia, fracture du cubitus, fracture du poignet) ¹⁵ Rétention urinaire (Rétention urinaire, incontinence urinaire, hésitation urinaire, trouble de la miction, miction urgente) ¹⁶ Fatigue (fatigue, asthénie) ¹⁷ Œdème (œdème facial, rétention hydrique, œdème généralisé, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, gonflement périphérique) ¹⁸ Douleurs (douleur dorsale, douleur au cou, douleur thoracique musculo/squelettique, douleur musculo/squelettique, acrodynie)				

Tableau 5 : Effets indésirables survenus chez les patients pédiatriques traités par Rozlytrek dans les essais cliniques (n=91)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Nourrissons et jeunes enfants ¹ (n=21)	Enfants ² (n=55)	Adolescents ³ (n=15)	Tous les patients pédiatriques (n=91)
Infections et infestations	Très fréquent	Infection pulmonaire (28,6 %), Infection urinaire (23,8 %)	Infection urinaire (23,6 %), Infection pulmonaire (16,4 %)		Infection urinaire (19,8 %), Infection pulmonaire (17,6 %)
	Fréquent			Infection pulmonaire (6,7 %)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie (61,9 %), Neutropénie (47,6 %)	Anémie (34,5 %), Neutropénie (27,3 %)	Anémie (33,3 %), Neutropénie (33,3 %)	Anémie (40,7 %), Neutropénie (33,0 %)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Nourrissons et jeunes enfants¹ (n=21)	Enfants² (n=55)	Adolescents³ (n=15)	Tous les patients pédiatriques (n=91)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Prise de poids (23,8 %), Perte de l'appétit (14,3 %)	Prise de poids (38,5 %), Perte de l'appétit (29,1 %), Déshydratation (12,7 %)	Prise de poids (53,3 %), Perte de l'appétit (13,3 %), Hyperuricémie (13,3 %)	Prise de poids (38,5 %), Perte de l'appétit (23,1 %)
	Fréquent	Déshydratation (4,8 %), Hyperuricémie (4,8 %)	Hyperuricémie (3,6 %)		Déshydratation (8,8 %), Hyperuricémie (5,5 %)
Affections du système nerveux	Très fréquent		Céphalées (32,7 %), Troubles de l'humeur (16,4 %), Troubles du sommeil (16,4 %), Etourdissement (14,5 %), Ataxie (10,9 %)	Dysgueusie (20 %), Troubles de l'humeur (13,3 %), Troubles cognitifs (13,3 %), Dysesthésie (13,3 %)	Céphalées (20,9 %), Troubles de l'humeur (14,3 %), Troubles du sommeil (13,2 %)
	Fréquent	Troubles de l'humeur (9,5 %), Troubles du sommeil (9,5 %), Troubles cognitifs (9,5 %), Ataxie (4,8 %), Neuropathie périphérique sensitive (4,8 %), Syncope (4,8 %)	Troubles cognitifs (9,1 %), Dysgueusie (9,1 %), Dysesthésie (5,5 %), Syncope (5,5 %), Neuropathie périphérique sensitive (5,5 %)	Céphalées (6,7 %), Troubles du sommeil (6,7 %), Neuropathie périphérique sensitive (6,7 %), Syncope (6,7 %)	Troubles cognitifs (9,9 %), Etourdissement (8,8 %), Dysgueusie (8,8 %), Ataxie (7,7 %), Dysesthésie (5,5 %), Neuropathie périphérique sensitive (5,5 %), Syncope (5,5 %)
Affections oculaires	Fréquent		Vision floue (7,3 %)	Vision floue (6,7 %)	Vision floue (5,5 %)
Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive (9,5 %), Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (9,5 %)	Insuffisance cardiaque congestive (5,5 %), Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (5,5 %)		Insuffisance cardiaque congestive (5,5 %), Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (5,5 %)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Nourrissons et jeunes enfants¹ (n=21)	Enfants² (n=55)	Adolescents³ (n=15)	Tous les patients pédiatriques (n=91)
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension (9,5 %)	Hypotension (7,3 %)	Hypotension (6,7 %)	Hypotension (7,7 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux (42,9 %)	Toux (40 %)	Toux (20%), Dyspnée (13,3 %)	Toux (37,4 %),
	Fréquent	Dyspnée (4,8 %)	Dyspnée (9,1 %), Epanchement pleural (5,5 %)	Epanchement pleural (6,7 %)	Dyspnée (8,8%), Epanchement pleural (4,4 %)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissement (47,6 %), Diarrhée (42,9 %), Constipation (42,9 %)	Vomissement (43,6 %), Diarrhée (43,6 %), Constipation (36,4 %), Nausées (34,5 %), Douleurs abdominales (25,5 %)	Nausée (40 %), Constipation (33,3 %), Vomissement (20 %), Diarrhée (20 %), Douleurs abdominales (13,3 %)	Vomissement (40,7 %), Diarrhée (39,6 %), Constipation (37,4 %), Nausées (28,6 %), Douleurs abdominales (19,8 %)
	Fréquent	Douleurs abdominales (9,5 %), Nausée (4,8 %)			
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation des ALAT (47,6 %), Augmentation des ASAT (42,9 %)	Augmentation des ASAT (29,1 %), Augmentation des ALAT (25,5 %)	Augmentation des ASAT (53,3 %), Augmentation des ALAT (46,7 %)	Augmentation des ASAT (36,4 %), Augmentation des ALAT (34,1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash (38,1 %)	Rash (21,8 %)		Rash (22 %)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent		Fractures (40 %), Arthralgie (16,4 %)	Fractures (20 %), Faiblesse musculaire (13,3 %), Myalgie (13,3 %)	Fractures (29,7 %), Arthralgie (11,0 %)
	Fréquent	Fractures (9,5 %)	Faiblesse musculaire (7,3 %), Myalgie (7,3 %)	Arthralgie (6,7 %)	Faiblesse musculaire (6,6 %), Myalgie (6,6 %)
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Augmentation de la créatinine sérique (19 %)	Augmentation de la créatinine sérique (34,5 %), Rétention urinaire	Augmentation de la créatinine sérique (46,7 %)	Augmentation de la créatinine sérique (33 %), Rétention

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Nourrissons et jeunes enfants ¹ (n=21)	Enfants ² (n=55)	Adolescents ³ (n=15)	Tous les patients pédiatriques (n=91)
			(18,2 %)		urinaire (14,3 %)
	Fréquent	Rétention urinaire (9,5 %)		Rétention urinaire (6,7 %)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre (61,9 %)	Fièvre (50,9 %), Fatigue (40 %), Douleurs (30,9 %), Œdème (14,5 %)	Douleurs (33,3 %), Fièvre (33,3 %), Fatigue (20 %)	Fatigue (28,6 %), Douleurs (26,4 %), Fièvre (50,5 %), Œdème (11 %)
	Fréquent	Douleurs (9,5 %), Œdème (9,5 %), Fatigue (4,8 %)			
% fait référence à tous les grades ¹Nourrissons et jeunes enfants (≥ 28 jours à < 24 mois) : les effets indésirables de grade ≥ 3 rapportés étaient neutropénie, prise de poids, infection pulmonaire, anémie, augmentation des ASAT, douleur abdominale et infection urinaire ²Enfants (≥ 24 mois à < 12 ans) : Les effets indésirables de grade ≥ 3 rapportés étaient neutropénie, prise de poids, fractures, infection pulmonaire, anémie, augmentation des ALAT, syncope, augmentation des ASAT, ataxie, dyspnée, douleur abdominale, insuffisance cardiaque congestive, fatigue, céphalées, douleur, fièvre, infection urinaire, arthralgie, troubles cognitifs, constipation, toux, diminution de l'appétit, déshydratation, hypotension, faiblesse musculaire, œdème et vomissement ³Adolescents (de ≥ 12 ans à < 18 ans) : les effets indésirables de grade ≥ 3 rapportés étaient neutropénie, prise de poids, fracture, infection pulmonaire et céphalées					

Description d'effets indésirables spécifiques

Troubles cognitifs

Divers symptômes cognitifs ont été rapportés dans les essais cliniques (voir rubrique 4.4). Il s'agit d'événements rapportés comme des troubles cognitifs (6,4 %), un état confusionnel (6,2 %), une altération de la mémoire (4,9 %), des troubles de l'attention (4,1 %), une amnésie (2,3 %), des altérations de l'état mental (0,9 %), une hallucination (0,8 %), un délire (0,8 %), une désorientation (0,5 %), un brouillard mental (0,4 %), un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (0,2 %), une hallucination visuelle (0,2 %), une hallucination auditive (0,1 %), une déficience mentale (0,1 %) et un trouble mental (0,1 %). Des troubles cognitifs de grade 3 ont été rapportés chez 3,6% des patients. Chez les patients adultes qui présentaient des maladies du système nerveux central (SNC) à l'inclusion, la fréquence de ces effets indésirables (30 %) était plus élevée que chez les patients sans maladie du SNC (22,6 %). Le temps médian de survenue des troubles cognitifs était de 0,95 mois. Dans la population pédiatrique, 2,2 % (2/91) des patients ont présenté un trouble de l'attention d'une sévérité de grade 1 et 2,2 % (2/91) des patients ont présenté un trouble de l'attention d'une sévérité de grade 2.

Fractures

Des fractures sont survenues chez 9,1 % (69/762) des patients adultes et 29,7 % (27/91) des patients pédiatriques. En général, il y avait une évaluation non adéquate de l'atteinte tumorale au niveau de la zone fracturée ; cependant, des anomalies radiologiques pouvant indiquer une atteinte tumorale ont été rapportées chez certains patients adultes. Pour les deux populations, adulte et pédiatrique, la plupart

des fractures était située au niveau de la hanche ou au niveau des membres inférieurs (par ex : fémoral ou tibial) et certaines fractures sont survenues dans le cadre d'une chute ou d'un autre traumatisme.

Le temps médian de survenue d'une fracture était de 8,11 mois (intervalle de 0,26 mois à 45,34 mois) chez les adultes. Rozlytrek a été interrompu chez 26,1 % des adultes ayant présenté des fractures. Dix-huit patients adultes ont interrompu le traitement par Rozlytrek et 2 patients adultes ont dû arrêter leur traitement par Rozlytrek en raison de fractures. La posologie de Rozlytrek a été réduite chez 2 patients adultes en raison de fractures.

Un total de 52 événements de fractures a été rapporté chez les 27 patients pédiatriques, dont 14 patients qui ont présenté plus d'un événement de fracture. Chez les patients pédiatriques, les fractures sont principalement survenues chez les patients âgés de moins de 12 ans. Les fractures se sont résolues chez 85,2 % (23/27) des patients pédiatriques. Le temps médian de survenue d'une fracture était de 4,3 mois (intervalle de 2,0 mois à 28,65 mois) chez les patients pédiatriques. Parmi les fractures, douze fractures étaient de Grade 2 et 10 fractures étaient de Grade 3. Parmi les fractures de Grade 3, sept fractures étaient des événements graves. Rozlytrek a été interrompu chez 18,5 % (5/27) des patients pédiatriques ayant présenté des fractures. Six patients pédiatriques ont arrêté Rozlytrek en raison de fractures. La posologie de Rozlytrek a été réduite pour un patient pédiatrique.

Ataxie

Une ataxie (incluant des cas d'ataxie, de trouble de l'équilibre et perturbations de la démarche) a été rapportée chez 15,1 % des patients. Le délai médian de survenue d'une ataxie était de 0,5 mois (intervalle de 0,03 mois à 65,48 mois) et la durée médiane était de 0,7 mois (intervalle de 0,03 mois à 11,99 mois). Pour la majorité (55,8 %) des patients ayant présenté une ataxie, l'évolution a été favorable. Des effets indésirables liés à l'ataxie ont été observés plus fréquemment chez les patients les plus âgés (24,2 %) comparé aux patients âgés de moins de 65 ans (11,8 %).

Syncope

Une syncope a été rapportée chez 5,0 % des patients. Pour certains patients, une syncope a été rapportée avec, de manière concomitante, une hypotension, déshydratation ou allongement de l'intervalle du QTc et pour d'autres patients aucun autre événement concomitant relié ont été rapportés.

Allongement de l'intervalle QTc

Parmi les 853 patients qui ont reçu entrectinib dans les essais cliniques, 47 (7,2 %) patients qui avaient eu au moins une évaluation de l'ECG après inclusion, ont présenté un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms après avoir démarré le traitement par entrectinib et 27 (4,1 %) patients ont présenté un intervalle QTcF > 500 ms (rubrique 4.4).

Neuropathie sensorielle périphérique

La neuropathie sensorielle périphérique a été rapportée chez 16,2 % des patients. Le temps médian d'apparition était de 0,71 mois (intervalle de 0,03 mois à 81,97 mois) et la durée médiane était de 0,9 mois (intervalle de 0,07 mois à 41 mois). La neuropathie périphérique s'est résolue pour 48,6 % des patients.

Affections oculaires

Les affections oculaires rapportées au cours des essais cliniques incluaient les événements suivants : vision floue (9 %), troubles visuels (1,9 %), et diplopie (1,8 %). La médiane d'apparition de troubles ophtalmiques était de 1,9 mois (intervalle de 0,03 mois à 49,61 mois). La durée médiane des troubles ophtalmiques était de 1,2 mois (intervalle de 0,03 mois à 14,98 mois). Les troubles visuels se sont résolus pour 54 % des patients.

Population pédiatrique

Le profil de tolérance global de Rozlytrek dans la population pédiatrique est généralement similaire au profil de tolérance chez les adultes.

La tolérance de Rozlytrek chez les patients pédiatriques a été établie à partir des données de 91 patients pédiatriques issues de 3 essais cliniques (STARTRK-NG, STARTRK-2 et TAPISTRY). Parmi eux, 21 patients étaient âgés de 28 jours à < 2 ans, 55 patients étaient âgés de ≥ 2 à > 12 ans, 15 patients étaient âgés de ≥ 12 à < 18 ans.

Les effets indésirables et les anomalies biologiques de grade 3 ou 4, survenus le plus fréquemment (augmentation de l'incidence d'au moins 5 %) dans la population pédiatrique, comparée à la population adulte étaient : neutropénie (19,8 % vs 4,5 %), prise de poids (18,7 % vs 9,6 %), fractures osseuses (11 % vs 2,5 %) et infection pulmonaire (11 % vs 5,5 %). Aucun événement de grade 5 n'a été observé chez les 91 patients dans la population pédiatrique élargie dédiée à la tolérance. Les événements de grade 3 à 4 survenus à une fréquence ≥ 5 % étaient neutropénie (19,8 %), prise de poids (18,7 %), fractures (11 %), infection pulmonaire (11 %), et anémie (8,8 %).

Le profil de tolérance dans chaque groupe d'âge (nourrissons et jeunes enfants, enfants et adolescents) est similaire au profil de tolérance global de Rozlytrek chez les patients pédiatriques.

Patients âgés

Parmi les 853 patients ayant reçu entrectinib au cours des essais cliniques, 227 (26,6 %) des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 53 (6,2%) de 75 ans ou plus. Le profil global de tolérance d'entrectinib chez les patients âgés est similaire à celui observé chez les patients de moins de 65 ans. Les effets indésirables se produisant le plus fréquemment (augmentation de l'incidence d'au moins 5 %) chez les patients âgés comparés aux patients de moins de 65 ans étaient : étourdissements (44,9 % vs 33,4 %), augmentation de la créatininémie (35,7 % vs 30 %), hypotension (19,8 % vs 14,5 %), et ataxie (24,2 % vs 11,8 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le [système national de déclaration - Voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique. Il n'existe aucun antidote connu à un surdosage par entrectinib.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC: L01EX14

Mécanisme d'action

Entrectinib est un inhibiteur des récepteurs kinases à tropomyosine TRKA, TRKB et TRKC (codées par les gènes *NTRK1* [*neurotrophic tyrosine receptor kinase*], *NTRK2* et *NTRK3*, respectivement), *ROS1* (*proto-oncogene tyrosine-protein kinase*), et ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), avec des valeurs de CI_{50} situées entre 0,1 et 2 nM. Le principal métabolite actif d'entrectinib, M5, a montré une puissance et une activité *in vitro* similaire contre TRK, ROS1 et ALK.

Les protéines de fusion incluant les domaines TRK, ROS1 ou ALK exercent leur activité tumorigène par une hyperactivation des voies de signalisation en aval, ce qui entraîne une prolifération cellulaire non contrôlée. Entrectinib a démontré une inhibition *in vitro* et *in vivo* de lignées cellulaires

cancéreuses à partir de types tumoraux multiples incluant des tumeurs sous cutanées et intracrânielles, exprimant une fusion des gènes *NTRK*, *ROS1* et *ALK*.

Des traitements antérieurs avec d'autres médicaments inhibant les mêmes kinases peuvent entraîner une résistance à entrectinib. Des mutations de résistance du domaine kinase TRK suivant l'arrêt d'entrectinib incluent *NTRK1* (G595R, G667C) et *NTRK3* (G623R; G623E and G623K). Les mutations de résistance du domaine kinase ROS1 identifiées après l'arrêt d'entrectinib incluent G2032R, F2004C et F2004I.

Les causes moléculaires de résistance primaire à entrectinib ne sont pas connues. Par conséquent, on ne sait pas si la présence d'un facteur oncogénique concomitant à la fusion du gène *NTRK* affecte l'efficacité de l'inhibiteur de TRK.

Efficacité et sécurité cliniques

Tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*

Efficacité chez l'adulte

L'efficacité de Rozlytrek a été évaluée dans un sous-groupe combiné de patients adultes atteints de tumeurs solides métastatique ou non résecables, exprimant une fusion du gène *NTRK*, inclus dans l'un des trois essais cliniques à un seul bras, en ouvert, multicentrique (ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2) ou dans l'essai clinique en ouvert, multicentrique, multicohorte, TAPISTRY. Afin d'être inclus dans le sous-groupe combiné, les patients devaient présenter des tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* confirmées ; une maladie mesurable selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1 ; un suivi d'au moins 12 mois à partir de la première évaluation de la tumeur après le début du traitement, et ne devaient pas avoir reçu de traitement antérieur avec un inhibiteur *NTRK* (patients avec un facteur de mutation concomitant connu ont été exclus). Les patients présentant une tumeur du système nerveux central primaire ont été évalués séparément utilisant les critères RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*). Les patients recevaient 600 mg de Rozlytrek par voie orale, une fois par jour jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Les critères principaux d'efficacité étaient le taux de réponse objective (ORR) et la durée de réponse objective (DOR), évalués en aveugle par un comité de revue indépendant (CRI) utilisant les critères RECIST v1.1.

L'efficacité a été évaluée chez 242 patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*, inclus dans ces essais. Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient les suivantes : 47,5 % d'hommes, âge médian 58 ans (intervalle de 19 à 92 ans), 37,2 % et 9,9 % étaient âgés de 65 ans ou plus et de 75 ans ou plus respectivement, 49,4 % de type caucasien, 36,5 % de type asiatique, 3,3 % de type hispanique ou Latino-Américain et 61,9 % n'avaient jamais fumé. Le score de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) à l'inclusion était de 0 (42,1 %), 1 (50 %) ou 2 (7,9 %). La plupart des patients (95,5 %) présentait une maladie métastatique [les sites les plus fréquents étant le poumon (62,8 %), les ganglions lymphatiques (49,2 %), le foie (33,1 %), les os (31 %), et le cerveau (16,5 %)], 4,5 % des patients avaient une tumeur localement avancée. Respectivement, 76,9 % et 52,5 % des patients avaient reçu une chirurgie et une radiothérapie pour leur cancer. 71,5 % des patients avaient reçu une thérapie systémique antérieure pour leur cancer incluant la chimiothérapie (61,6 %) et 37,2 % des patients n'avaient reçu aucun traitement systémique pour leur maladie métastatique. Les cancers les plus fréquents étaient les suivants : cancer du poumon (24,8 %), sarcome (19 %), tumeurs des glandes salivaires (15,7 %), cancer de la thyroïde (13,6 %), cancer colorectal (7 %) et cancer du sein (7 %). La durée de suivi médiane était de 35,1 mois.

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* sont résumés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Efficacité globale (évaluée par CRI) chez les patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*

Critère d'efficacité	Rozlytrek n = 242
Critères principaux (<i>Évalués par CRI ; critères RECIST 1.1</i>)	
Taux de réponse objective (ORR) Nombre de RC + RP ORR (%) [IC à 95 %*] Réponse complète, n (%) Réponse partielle, n (%)	152/242 62,8 % (56,4 ; 68,9) 41 (16,9 %) 111 (45,9 %)
Durée de Réponse Objective** (DOR) Nombre (%) de patients avec événements Médiane (mois) [IC à 95 %] Réponse durable à 6 mois (%) [IC à 95 %] Réponse durable à 9 mois (%) [IC à 95 %] Réponse durable à 12 mois (%) [IC à 95 %]	86/152 (56,6 %) 22 (16,6 ; 30,4) 85 % (80 ; 91) 78 % (71 ; 84) 69 % (62 ; 77)
*Intervalles de confiance (IC) calculés par la méthode de Clopper-Pearson.	
**Médianes et taux sans évènement basés sur les estimations de Kaplan-Meier	

Les taux de réponse objective et la durée de réponse par type de tumeur chez les patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* évaluables pour l'efficacité sont présentés dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Efficacité par type de tumeur chez les patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*

Type de tumeurs	Patients (n = 242)	Taux de Réponse Globale		Durée de la Réponse
		n (%)	IC à 95 %	Intervalle (mois)
Sarcome	46	29 (63)	(47,6 ; 76,8)	2,8 ; 68,6*
Cancer bronchique non à petites cellules	60	38 (63,3)	(49,9 ; 75,4)	3,1 ; 71,6*
Carcinome salivaire sécrétoire (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8 ; 94)	2,8 ; 73,5*
Cancer du sein (sécrétoire)	12	10 (83,3)	(51,6 ; 97,9)	5,5 ; 69,9*
Cancer du sein (non sécrétoire)	2	NE, RP	NA	4,2
Cancer du sein (NOS)	2	NE, NE	NA	NA
Cancer du sein (Ductal)	1	MP	NA	NA
Cancer de la thyroïde	33	20 (60,6)	(42,1 ; 77,1)	5,6 ; 60,7
Cancer colorectal	17	6 (35,3)	(14,2 ; 61,7)	5,6* ; 24*
Tumeurs neuroendocrines	8	5 (62,5)	(24,5 ; 91,5)	7,4 ; 31,1
Tête et cou	5	3 (60,0)	(14,7 ; 94,7)	4,0 ; 56,5*
Cancer pancréatique	6	4 (66,7)	(22,3 ; 95,7)	5,6* ; 12,9
Cancer primitif inconnu	3	1 (33,3)	(0,8 ; 90,6)	9,1
Cancer de l’ovaire	1	Non RC/MP	NA	NA
Carcinome endométrial	1	RP	NA	38,2
Cholangiocarcinome	1	RP	NA	9,3
Cancer gastrointestinal (autres)	1	RC	NA	30,4
Cancer gastrointestinal (non CRC)	1	MP	NA	NA
Neuroblastome	1	NE	NA	NA
Cancer de la prostate	1	MP	NA	NA
Cancer du pénis	1	MP	NA	NA
Cancer de la surrénale	1	MP	NA	NA

* Censuré
 ORR : Taux de Réponse Objective ; DOR: Durée de réponse ; MASC: Carcinome sécrétoire des glandes salivaires de type mammaire ; NA: non applicable en raison du faible nombre ou du manque de réponse ; NOS (not otherwise specified) : type non spécifique ; CRC : cancer colorectal ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; MP : Maladie progressive ; NE : non évaluable

En raison de la rareté des tumeurs exprimant une fusion du gène *NTRK*, les patients ont été étudiés parmi plusieurs types de tumeurs sur un nombre limité de patients selon le type de tumeur, entraînant une incertitude sur l’estimation du taux de réponse objective (ORR) pour chaque type de tumeur. L’ORR sur la population totale peut ne pas refléter la réponse attendue dans un type de tumeur spécifique.

L’ORR chez les 122 patients présentant une caractérisation moléculaire large avant le traitement par Rozlytrek était de 59,8 % [IC à 95 % : 50,6 ; 68,6] ; sur ces patients, l’ORR chez les 97 patients qui présentaient d’autres altérations génomiques en plus de la fusion du gène *NTRK* était de 55,7 % [IC à 95 % : 45,2 ; 65,8] et l’ORR chez les 25 patients sans autre altération génomique était de 76 % [IC à 95 % : 54,9 ; 90,6].

Réponse intracrânienne

Une évaluation centralisée indépendante a été conduite dans un sous-groupe de 36 patients adultes présentant à l'inclusion des métastases cérébrales, dont 20 étaient porteurs de lésions cérébrales mesurables. La réponse intracrânienne (IC), évaluée par CRI selon les critères RECIST v. 1.1, a été rapportée chez 14 de ces 20 patients (7 RC et 7 RP), avec un ORR de 70 % (IC à 95 % : 45,7 ; 88,1) et une DOR médiane de 19,7 mois (IC à 95 % : 7,4 ; 26,6). Cinq de ces 20 patients avaient reçu une radiothérapie intracrânienne cérébrale dans les 2 mois précédant l'initiation du traitement par Rozlytrek.

Tumeurs cérébrales primitives

Parmi les trois essais, 16 patients adultes présentant des tumeurs cérébrales primitives ont été traités par Rozlytrek, avec un minimum de 12 mois de suivi. Sur ces 16 patients adultes, deux ont obtenu une réponse objective évaluée par CRI selon les critères RANO.

Efficacité dans la population pédiatrique

L'efficacité de Rozlytrek a été évaluée chez 44 patients pédiatriques atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK, inclus dans les études STARTRK-NG ou TAPISTRY.

Pour être inclus dans l'analyse, les patients devaient avoir des tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK confirmée; au moins 6 mois de suivi, aucun traitement antérieur par un inhibiteur de TRK, avoir reçu au moins une dose d'entrectinib et présenter une maladie mesurable ou évaluable à l'inclusion. Les patients ont reçu des doses de Rozlytrek comprises entre 20 mg et 600 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était l'ORR confirmé évalué par CRI selon les critères RECIST v1.1 pour les tumeurs extra-crâniennes et selon les critères RANO pour les tumeurs primitives du SNC. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient la durée de la réponse confirmée évaluée par CRI et le délai jusqu'à la première réponse objective confirmée (RC ou RP).

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et pathologiques étaient : 45,5 % d'hommes, âge médian de 4 ans (intervalle : 2 mois à 15 ans), 52,3 % de type caucasien, 34,1 % de type asiatique et 9,1 % de type hispanique ou latino-américain, avec une surface corporelle médiane de 0,73 m² (intervalle : 0,2-1,9 m²). A l'inclusion, 23,8 % des patients avaient une maladie métastatique, 76,2 % avaient une maladie localement avancée et 43,2 % n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur cancer. La majorité des patients avaient reçu un traitement pour leur cancer, incluant chirurgie (n=24), radiothérapie (n=8) et/ou traitement systémique (n=25). Les sites métastatiques ont inclus d'autres tumeurs (4 patients), le cerveau (3 patients) et les poumons (3 patients). 45,5 % des patients présentaient des tumeurs primitives du SNC. La durée médiane globale de suivi a été de 24,2 mois.

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8: Efficacité globale évaluée par CRI chez les patients pédiatriques atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK

Critères d'efficacité	Rozlytrek n = 44
Critères principaux**	
Taux de réponse objective Nombre de RC + RP ORR % (IC à 95 %***)	32/44 72,7 % (57,21 ; 85,04)
Réponse complète, n (%)	20 (45,5 %)
Réponse partielle, n (%)	12 (27,3 %)
Critères secondaires**	
DOR*	
Nombre (%) de patients avec événements	6/32 (18,8 %)
Médiane, en mois (IC à 95 %)	NE (25,4 ; NE)
Réponse durable à 6 mois, % (IC à 95 %)	97 % (90 ; 100)
Réponse durable à 9 mois, % (IC à 95 %)	97 % (90 ; 100)
Réponse durable à 12 mois, % (IC à 95 %)	84 % (70 ; 99)
NE = non évaluable. * Médiane et taux sans événement basés sur les estimations de Kaplan-Meier ** Inclut les patients avec une maladie mesurable ou évaluable. Analyse BICR selon les critères RECIST v1.1 pour les tumeurs solides (24 patients) et selon les critères RANO pour les tumeurs primaires du SNC (20 patients) *** Intervalles de confiance (IC) calculés par la méthode de Clopper-Pearson.	

Le taux de réponse objective et la durée de la réponse par type de tumeur chez les patients pédiatriques atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Efficacité par type de tumeur chez les patients pédiatriques atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK

Type de tumeur	Patients (n=44)	ORR	DOR	
		n (%)	IC à 95%	Intervalle (mois)
SNC primaire	20	10 (50)	(27,2 ; 72,8)	5,5 ; 42,3*
Fibrosarcome infantile	11	10 (90,9)	(58,7 ; 99,8)	5,7* ; 24*
Cellules fusiformes	8	8 (100,0)	(63,1 ; 100)	5,4* ; 23*
Sarcome (autre)	2	RP ; Non RC/Non MP	NA	3,7*
Mélanome	1	RC	NA	42,4*
Cancer du rein	1	RP	NA	9,2*
Cancer de la thyroïde	1	RC	NA	11,1
* Censuré ORR : Taux de Réponse Objective ; DOR : Durée de Réponse; NA : non applicable en raison d'un petit nombre ou d'un manque de réponse ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; MP : maladie progressive				

En raison de la rareté des tumeurs exprimant une fusion du gène NTRK, les patients étudiés présentaient plusieurs types de tumeurs avec un nombre de patients limité pour certains types de tumeurs, entraînant une incertitude dans l'estimation du taux de réponse objective (ORR) par type de tumeur. L'ORR dans la population totale peut ne pas refléter la réponse attendue dans un type de tumeur spécifique.

CPNPC ROS1+

L'efficacité de Rozlytrek a été évaluée sur un sous-groupe combiné de patients atteints de CPNPC ROS1+ métastatique, qui recevaient 600 mg de Rozlytrek, par voie orale, une fois par jour et étaient inclus dans un des trois essais cliniques multicentriques, à un seul bras, en ouvert (ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2). Afin d'être inclus dans le sous-groupe combiné, les patients devaient être atteints d'un CPNPC ROS1+, confirmé histologiquement, métastatique ou récurrent, avoir un statut de performance ECOG ≤ 2 , une maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1, un suivi d'au moins 6 mois et ne devaient pas avoir précédemment reçu d'inhibiteur ROS1. A l'inclusion, les lésions cérébrales étaient évaluées pour tous les patients.

Les critères principaux d'efficacité étaient le Taux de Réponse Objective (ORR) et la Durée de Réponse Objective (DOR), évalués par CRI selon les critères RECIST v1.1. Les critères secondaires d'efficacité étaient la Survie Sans Progression (PFS), la Survie Globale (OS) et, chez les patients porteurs de métastases cérébrale à l'inclusion, le Taux de Réponse Objective intracrânienne (IC-ORR) et la Durée de Réponse Objective intracrânienne (IC-DOR), (également évalués par CRI selon les critères RECIST v1.1).

L'efficacité a été évaluée chez 161 patients atteints d'un CPNPC ROS1+. A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques étaient les suivantes : 35,4 % d'hommes d'âge médian 54 ans (de 20 ans à 86 ans), 24,2 % et 4,3 % étaient âgés de plus de 65 ans et 75 ans, respectivement, 44,1 % de type caucasien, 45,3 % de type asiatique, 4,3 % de type africain, 2,6 % de type hispanique ou Latino-Américains et 62,7 % n'avait jamais fumé. Le score de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (41 %), 1 (49,1 %) ou 2 (9,9 %). La plupart des patients (98,1 %) présentait des métastases [les sites les plus fréquents étaient les ganglions lymphatiques (69,6 %), le poumon (50,3 %) et le cerveau (32,9 %)], 1,9 % des patients présentaient une tumeur localement avancée et 37,3 % des patients n'avaient jamais reçu de traitement systémique pour leur maladie métastatique. *La positivité de ROS1 a été déterminée par NGS chez 83 % des patients, par FISH chez 9 % des patients, et par RT-PCR chez 8 % des patients.* La durée de suivi médiane, depuis la première dose, était de 15,8 mois.

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1+ sont résumés dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Efficacité globale (CRI) chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1+

Critère d'efficacité	Rozlytrek n = 161
Critères principaux (évalués par CRI, RECIST 1.1)	
Taux de réponse objective Nombre de RC+RP ORR (%) [IC à 95 %***]	108/161 67,1 % (59,25; 74,27)
Réponse complète, n (%)	14 (8,7 %)
Réponse partielle, n (%)	94 (58,4 %)
Durée de réponse*	
Nombre (%) de patients avec événements	48/108 (44,4 %)
Intervalle (mois)	1,8** ; 42,3**
Réponse durable à 6 mois (%) [IC à 95 %]	83 % (76; 90)
Réponse durable à 9 mois (%) [IC à 95 %]	75 % (67 ; 84)
Réponse durable à 12 mois (%) [IC à 95 %]	63 % (53 ; 73)
Critères secondaires (évalués par CRI, RECIST 1.1)	
Survie Sans Progression (PFS)*	
Nombre (%) de patients avec événements	82/161 (50,9 %)
PFS à 6 mois (%) [IC à 95 %]	77 % (70 ; 84)
PFS à 9 mois (%) [IC à 95 %]	66 % (58 ; 74)
PFS à 12 mois (%) [IC à 95 %]	55 % (47 ; 64)

Survie globale (OS)*	
Nombre (%) de patients avec événements	38/161 (23,6 %)
OS à 6 mois (%) [IC à 95 %]	91 % (87 ; 96)
OS à 9 mois (%) [IC à 95 %]	86 % (81 ; 92)
OS à 12 mois (%) [IC à 95 %]	81 % (74 ; 87)
*Taux sans événement basés sur les estimations de Kaplan-Meier	
** Censuré	
***Intervalles de confiance (IC) calculés par la méthode de Clopper-Pearson.	

Chez les patients atteints d'un CBNPC ROS1+, évaluable pour l'efficacité, avec un suivi ≥ 12 mois (n = 94), le Taux de Réponse Objective était de 73,4 % (IC à 95 % : 63,3 – 82), la médiane de durée de réponse était de 16,5 mois (IC à 95 % : 14,6 – 28,6) et la médiane de survie sans progression était de 16,8 mois (IC à 95 % : 12 – 21,4).

Réponse intracrânienne

Une évaluation centralisée indépendante a été conduite dans un sous-groupe de 46 patients adultes atteints d'un CPNPC ROS1+, dont 24 présentaient des métastases cérébrales à l'inclusion. La réponse intracrânienne, évaluée par CRI selon les critères RECIST v. 1.1, a été rapportée chez 19 de ces 24 patients (3 RC et 16 RP), avec un ORR de 79,2 % (IC à 95 % : 57,8 - 92,9). Le pourcentage de patients (IC à 95 %) avec une durée de réponse ≥ 6 mois, ≥ 9 mois et ≥ 12 mois était de 76 % (56 – 97), 62 % (38 – 86) et 55 % (29 – 80), respectivement (estimations Kaplan-Meier). Neuf de ces 24 patients avaient reçu une radiothérapie intracrânienne cérébrale dans les 2 mois précédant l'initiation du traitement par Rozlytrek.

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence Européenne des Médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques d'entrectinib et de son principal métabolite actif (M5) ont été caractérisés chez des patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* et de CPNPC *ROS1+*, ainsi que chez des sujets sains. La pharmacocinétique d'entrectinib et de son métabolite M5 est linéaire et n'est pas dose-dépendante ou temps-dépendant. L'état d'équilibre est atteint en une semaine pour entrectinib et deux semaines pour le métabolite M5, après une administration quotidienne de Rozlytrek.

D'après des données *in vitro*, entrectinib est un substrat de faible affinité de la P-gp. La contribution exacte de la P-gp *in vivo* n'est pas connue. Le métabolite M5 est un substrat de la P-gp. L'entrectinib n'est pas un substrat de la BCRP mais son métabolite M5 est un substrat de la BCRP. Entrectinib et le métabolite M5 ne sont pas des substrats des transporteurs d'anions organiques OATP1B1 ou OATP1B3.

Absorption

Après administration d'une dose orale unique de 600 mg de Rozlytrek, non à jeun, chez des patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* et d'un CPNPC *ROS1+*, entrectinib a été rapidement absorbé, le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) étant d'environ 4 à 6 heures. D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'état d'équilibre plasmatique est atteint en 5 jours pour entrectinib, à la dose de 600 mg une fois par jour.

La prise de nourriture n'a eu aucun effet significatif, d'un point de vue clinique, sur la biodisponibilité d'entrectinib.

Chez des sujets sains adultes, l'ASC et la C_{max} de Rozlytrek sous forme de granulés pelliculés étaient similaires à celles des gélules. Rozlytrek gélules administrée en suspension dans l'eau ou le lait, administré par voie orale, ou par sonde gastrique ou nasogastrique, entraîne une ASC et une C_{max} similaires à celles des gélules avalées entières.

Distribution

Entrectinib et son principal métabolite actif, le M5, se lient fortement aux protéines plasmatiques chez l'homme, indépendamment des concentrations du médicament. Dans le plasma humain, entrectinib et le métabolite M5 avaient un taux similaire de liaison aux protéines, soit > 99 % aux concentrations cliniquement pertinentes.

Après une dose orale unique d'entrectinib, le volume de distribution (moyenne géométrique) (V_z/F) était de 600 L, ce qui suggère une large distribution de la substance active. Entrectinib a démontré, à l'état d'équilibre, des ratios de concentration cerveau-plasma entre 0,4 et 2,2 dans plusieurs espèces animales (souris, rats et chiens), à des expositions systémiques cliniquement pertinentes.

Biotransformation

Entrectinib est métabolisé principalement par le CYP3A4 (~76 %). Les contributions mineures de plusieurs autres CYP et de l'UGT1A4 ont été estimées à < 25 % au total. Le métabolite actif M5 (formé par le CYP3A4) et le N-glucuroconjugué direct, le M11 (formé par l'UGT1A4), sont les deux métabolites majeurs identifiés dans la circulation.

Élimination

A partir d'une estimation sur un modèle pharmacocinétique de population, l'accumulation moyenne à l'état d'équilibre, après administration de 600 mg d'entrectinib une fois par jour, était de 1,89 ($\pm 0,381$) et de 2,01 ($\pm 0,437$) pour le métabolite M5. Après administration d'une dose unique de [^{14}C]-entrectinib, 83 % de radioactivité a été excrétée dans les fèces (36 % de la dose était sous forme inchangée d'entrectinib et 22 % était sous forme de métabolite M5), avec une excrétion minime dans les urines (3 %).

Entrectinib et le métabolite M5 représentent environ 73 % de la radioactivité dans la circulation générale à la C_{max} , et près de la moitié de la radioactivité totale à l'ASC_{inf}.

L'analyse pharmacocinétique de population a estimé la clairance apparente (CL/F) à 19,6 L/h et 52,4 L/h pour entrectinib et le métabolite M5, respectivement. Les demi-vies d'élimination d'entrectinib et du métabolite M5 ont été estimées à 20 et 40 heures, respectivement.

Linéarité/Non-linéarité

Entrectinib présente une cinétique linéaire dans la plage de doses de 100 mg à 600 mg.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Population pédiatrique

La pharmacocinétique d'entrectinib a été évaluée chez 78 patients âgés de plus de 1 mois. Chez les patients de > 1 mois à ≤ 6 mois, la dose administrée était de 250 mg/m² ; chez les patients > 6 mois, la dose administrée était de 300 mg/m² basé sur cinq catégories de surface corporelle, avec une dose maximum de 600 mg pour les enfants avec une surface corporelle $\geq 1,51$ m².

Les données issues des analyses de pharmacocinétique de population montrent que chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, une dose de 300 mg de Rozlytrek une fois par jour pour une surface corporelle comprise entre 0,81 m² et 1,10 m², une dose de 400 mg de Rozlytrek une fois par jour pour une surface corporelle comprise entre 1,11 m² et 1,50 m² et une dose de 600 mg de Rozlytrek une fois par jour pour une surface supérieure ou égale à 1,51 m² se traduisent par une exposition systémique similaire à celle atteinte chez les adultes traités par une dose de 600 mg de Rozlytrek une fois par jour.

Les données issues d'une analyse non compartimentale chez les patients âgés de 1 mois à < 6 ans ont démontré que l'exposition systémique de la somme d'entrectinib et du métabolite M5 chez les patients pédiatriques recevant 250 mg/m² ou 300 mg/m² de Rozlytrek une fois par jour était généralement plus faible que l'exposition systémique moyenne des patients adultes traités par 600 mg de Rozlytrek une fois par jour. La dose recommandée dans cette catégorie d'âge est basée sur les données d'efficacité et de tolérance disponibles.

Patients âgés

L'analyse pharmacocinétique n'a révélé aucune différence d'exposition à entrectinib entre les patients âgés de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes.

Insuffisance rénale

Entrectinib et son métabolite actif M5 sont excrétés de manière inchangée en quantités négligeables dans les urines (~3 % d'une dose), ce qui indique que la clairance rénale joue un rôle mineur dans l'élimination d'entrectinib. A partir des analyses pharmacocinétiques de population, la pharmacocinétique d'entrectinib n'est pas significativement affectée en cas d'insuffisance rénale. L'impact d'une insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique d'entrectinib n'est pas connu.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique d'entrectinib a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sous-jacente légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C), par rapport à des sujets avec une fonction hépatique normale. Après administration d'une dose unique de 100 mg d'entrectinib, l'ASC_{inf} combinée de l'entrectinib et de M5 n'a révélé aucune modification significative dans les groupes atteints d'insuffisance hépatique comparé au groupe avec une fonction hépatique normale. Le ratio de la moyenne géométrique de l'ASC_{inf} (IC à 90 %) était de 1,30 (0,889 – 1,89) pour le groupe atteint d'insuffisance hépatique légère, 1,24 (0,886 – 1,73) pour le groupe atteint d'insuffisance hépatique modérée, et 1,39 (0,988 – 1,95) pour le groupe atteint d'insuffisance hépatique sévère comparé au groupe avec une fonction hépatique normale. Pour la fraction libre d'entrectinib et M5, le ratio de la moyenne géométrique de l'ASC_{inf} (IC à 90 %) était de 1,91 (1,21 – 3,02) pour le groupe atteint d'insuffisance hépatique légère, 1,57 (1,06 – 2,31) pour le groupe atteint d'insuffisance hépatique modérée, et 2,34 (1,57 – 3,48) pour le groupe atteint d'insuffisance hépatique sévère comparé au groupe avec une fonction hépatique normale. Bien que l'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de la fraction libre ait généralement suivi une direction similaire aux paramètres pharmacocinétiques totaux, en raison de la liaison non spécifique élevée dans le tampon et de la variabilité élevée, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

De plus, il a également été observé que la variabilité de l'exposition systémique était élevée et les expositions observées se chevauchaient dans tous les groupes de l'étude (voir rubrique 4.2).

Effets sur le poids, l'origine ethnique et le genre

Aucune différence cliniquement significative de pharmacocinétique d'entrectinib n'a été observée selon le sexe, l'origine ethnique (Asiatique, Afro-américaine et Caucasienne) et le poids (entre 4 kg et 130 kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite pour établir le potentiel carcinogène de l'entrectinib.

Mutagénicité

L'entrectinib ne s'est pas montré mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse *in vitro* (test d'Ames) mais a démontré une possible ségrégation anormale des chromosomes (aneugénicité) dans des lymphocytes de sang périphérique humain en culture. L'entrectinib n'a pas eu d'effet clastogène ou aneugène dans le test *in vivo* sur micronoyaux de rat et n'a pas induit de lésions de l'ADN dans un test comète chez le rat.

Altération de la fertilité

Aucune étude dédiée n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet de entrectinib sur la fertilité. Aucun effet indésirable de l'entrectinib sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observé dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien, à des doses représentant environ 2,4 fois et 0,6 fois, respectivement, l'exposition humaine d'après l'AUC à la posologie recommandée chez l'homme.

Toxicité sur la reproduction

Une étude de développement embryo-foetal chez le rat a mis en évidence une toxicité maternelle (réduction de la consommation de nourriture et de la prise de poids) et des malformations fœtales (y compris des défauts de fermeture et des malformations des vertèbres et des côtes) à la dose de 200 mg/kg/jour d'entrectinib, ce qui représente près de 2 fois l'exposition humaine (AUC) à la posologie conseillée. Un effet dose réponse dépendante diminue le poids corporel des fœtus (faible, modérée et forte dose) et une moindre ossification du squelette (modérée et forte dose) ont été observés à des expositions équivalentes à < 2 fois l'exposition humaine (AUC) à la posologie recommandée.

Etude de toxicité à doses répétées

Au cours des études à doses répétées conduites chez les chiens adultes et les rats (adultes et jeunes), des toxicités liées à entrectinib ont été observées au niveau du système nerveux central (convulsions, démarche anormale, tremblements) à des expositions $\geq 0,2$ fois l'exposition humaine [C_{max}] à la posologie recommandée, au niveau de la peau (cicatrices, ulcères) ainsi qu'une diminution de la lignée des globules rouges pour une exposition $\geq 0,1$ fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée. Chez les rats et chiens adultes, des effets sur le foie (augmentation des ALAT et nécroses hépatocellulaires) ont été observés à une exposition $\geq 0,6$ fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée. Chez les chiens, des diarrhées ont également été observées à une exposition $\geq 0,1$ fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée ainsi qu'un allongement de l'intervalle du QT/QTc à $\geq 0,1$ fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée.

Etude toxicologique chez le rat juvénile

Dans une étude de toxicité de 13 semaines chez des rats juvéniles, les animaux recevaient des doses quotidiennes du 7^{ème} au 97^{ème} jour après la naissance (correspondant approximativement chez l'homme à l'intervalle nouveau-né – âge adulte). Outre les effets sur le SNC, la ptose et la peau, une diminution de la lignée des globules rouges, et des effets sur la croissance et le développement ont été observés durant les phases d'administration et de récupération, notamment une perte de poids corporel et un retard de maturation sexuelle (≥ 4 mg/kg/jour, soit environ 0,1 fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée). Des déficits lors des évaluations neurocomportementales incluant une batterie d'observation fonctionnelle (diminution de l'étalement du pied à la pose, diminution de la force de préhension des membres avant et arrière qui semblait se manifester à un âge plus avancé) et des tests d'apprentissage et de mémoire (≥ 8 mg/kg/jour, environ 0,2 fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée), ainsi qu'un rétrécissement du fémur (≥ 16 mg/kg/jour, environ 0,3 fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée) ont été observés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Composition de la gélule

Acide tartrique (E334)
Lactose
Hypromellose (E464)
Crospovidone (E1202)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E572)

Enveloppe de la gélule

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172 – gélule à 100 mg)
Jaune orange S (E110 – gélule à 200 mg)

Encre d'impression

Gommes laques (E904)
Propylène glycol (E1520)
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après préparation sous forme de suspension buvable, utiliser immédiatement. Jeter la suspension buvable si elle n'est pas utilisée dans les 2 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine et à maintenir le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Après préparation sous forme de suspension buvable, conserver à une température ne dépassant pas 30°C et utiliser dans les 2 heures.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Rozlytrek 100 mg gélules

Flacon PEHD contenant 30 gélules, muni d'un bouchon d'inviolabilité, d'une fermeture de sécurité enfant et d'un dessiccant en gel de silice intégré dans le bouchon.

Rozlytrek 200 mg gélules

Flacon PEHD contenant 90 gélules, muni d'un bouchon d'inviolabilité, d'une fermeture de sécurité enfant et d'un dessiccant en gel de silice intégré dans le bouchon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation sous forme de suspension buvable

La/les gélule(s) doit/doivent être ouverte(s) avec précaution et leur contenu mélangé à de l'eau potable ou du lait à température ambiante pour préparer une suspension buvable (voir Tableau 11). Ne pas toucher vos yeux, votre nez ou votre bouche durant la préparation de la suspension buvable.

Avant l'administration de la première dose, le professionnel de santé doit indiquer au patient ou à l'aidant le volume exact d'eau ou de lait à ajouter au contenu de la/les gélule(s) pour préparer la suspension buvable et le volume exact de suspension buvable à prélever pour atteindre la dose recommandée sur la base de la rubrique 4.2 et dans le Tableau 11.

Fournir au patient ou à l'aidant un dispositif de mesure (par ex. seringue orale,). La seringue (graduée tous les 0,5 mL) et un verre (vide et propre) avec une capacité suffisante pour contenir le volume de suspension à préparer doivent être disponibles. La seringue et le verre ne sont pas inclus dans la boîte.

La seringue et le verre peuvent être réutilisés conformément aux recommandations du fabricant. Le professionnel de santé doit indiquer au patient ou à l'aidant que la seringue et le verre doivent être exclusivement utilisés pour la préparation de la suspension de Rozlytrek et doivent être gardés hors de la vue et de la portée des enfants et des autres personnes qui ne sont pas aidants ou parents.

La suspension buvable doit être prise immédiatement. Jeter la suspension si elle n'est pas utilisée dans les 2 heures.

Tableau 11 : Préparation des gélules de Rozlytrek sous forme de suspension buvable

Dose prescrite de Rozlytrek à donner	Nombre de gélules de 100 mg et de 200 mg nécessaires	Quantité d'eau ou de lait à mélanger avec le contenu de la/les gélule(s) à préparer pour la suspension	Quantité de suspension à prélever afin d'atteindre la dose prescrite
20 mg	Une 100 mg	5 mL	1 mL
30 mg	Une 100 mg	5 mL	1,5 mL
40 mg	Une 100 mg	5 mL	2 mL
50 mg	Une 100 mg	5 mL	2,5 mL
60 mg	Une 100 mg	5 mL	3 mL
70 mg	Une 100 mg	5 mL	3,5 mL
80 mg	Une 100 mg	5 mL	4 mL
90 mg	Une 100 mg	5 mL	4,5 mL
100 mg	Une 100 mg	5 mL	5 mL
110 mg	Une 200 mg	10 mL	5,5 mL
120 mg	Une 200 mg	10 mL	6 mL
130 mg	Une 200 mg	10 mL	6,5 mL
140 mg	Une 200 mg	10 mL	7 mL
150 mg	Une 200 mg	10 mL	7,5 mL
200 mg	Une 200 mg	10 mL	10 mL
300 mg	Trois 100 mg	15 mL	15 mL
400 mg	Deux 200 mg	20 mL	20 mL

600 mg	Trois 200 mg	30 mL	30 mL
--------	--------------	-------	-------

Des instructions détaillées sur la préparation et l'administration des gélules en suspension buvable sont fournies dans les Instructions d'Utilisation figurant à la fin de la notice.

Instructions d'utilisation de la sonde entérale

- Vérifier les instructions du fabricant pour connaître la taille et les dimensions de la sonde entérale.
- Pour une administration par une sonde entérale, prélever la suspension avec une seringue.
- Les volumes de dose de 3 mL ou plus doivent être divisés en au moins deux parties aliquotes et la sonde doit être rincée après chaque administration.
 - Une sonde entérale de 8 FR ou plus doit être utilisée pour délivrer des aliquotes de 3 mL.
 - Entre chaque aliquote, rincer le tube avec un volume d'eau ou de lait égal à l'aliquote administrée.
 - Les nouveau-nés et les enfants présentant des restrictions liquidiennes peuvent nécessiter des volumes de rinçage minimaux de 1 mL à 3 mL pour délivrer Rozlytrek. Les aliquotes doivent être ajustées en conséquence.
- Pour un volume posologique de 30 mL, diviser en au moins trois (10 mL) parties aliquotes. Entre chaque aliquote, rincer la sonde avec 10 mL d'eau ou de lait.
- La sonde doit être rincée avec de l'eau ou du lait après l'administration de Rozlytrek.

Tout médicament non utilisé ou matériel usagé, incluant la suspension restante (non administrée) doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. La suspension restante (non administrée) ne doit pas être jetée au tout-à-l'égout. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DU RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 juillet 2020
Date du dernier renouvellement : 07 juillet 2023

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne des Médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rozlytrek 50 mg granulés pelliculés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 50 mg d'entrectinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pelliculés.

Granulés pelliculés orange brunâtre ou orange grisâtre (d'environ 2 mm de diamètre) en sachet.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase)

Rozlytrek est indiqué en monothérapie chez les patients adultes et pédiatriques âgés de plus de 1 mois, atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène *NTRK*,

- ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et,
- non précédemment traités par un inhibiteur *NTRK*
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1)

Fusion du gène *ROS1*

Rozlytrek est indiqué en monothérapie chez les patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) positif pour *ROS1* (*ROS1+*), non précédemment traités par des inhibiteurs de *ROS1*.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Rozlytrek doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Sélection des patients

Fusion du gène NTRK

Un test validé est requis pour la sélection des patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*. Le statut du gène de fusion *NTRK+* doit être établi avant l'instauration du traitement par Rozlytrek (voir rubrique 5.1).

Fusion du gène ROS1

Un test validé est requis pour la sélection des patients adultes atteints de CPNPC ROS1+. *Le statut ROS1+ doit être établi avant l'instauration du traitement par Rozlytrek (voir rubrique 5.1).*

Posologie

Rozlytrek est disponible sous forme de gélules ou de granulés pelliculés.

Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique la plus adaptée selon la posologie requise et les besoins du patient.

- Rozlytrek granulés pelliculés est recommandé pour les patients pédiatriques qui ont des difficultés ou qui ne peuvent pas avaler les gélules, mais peuvent avaler des aliments mous et lorsque la dose requise est de 50 mg ou un multiple de 50 mg. Les granulés pelliculés doivent être saupoudrés sur les aliments mous.
- Les patients qui ont des difficultés ou qui sont incapables d'avaler des gélules ou qui nécessitent une administration entérale (ex : gastrique ou nasogastrique) peuvent recevoir le traitement avec des gélules de Rozlytrek administrées sous forme de suspension buvable. Se référer au RCP de la gélule de Rozlytrek pour les informations de prescription.

Adultes

La posologie recommandée pour les adultes est de 600 mg d'entrectinib une fois par jour.

Population pédiatrique

Population pédiatrique âgée de > 6 mois

La posologie recommandée pour les enfants âgés de > 6 mois est basée sur la surface corporelle (SC) (voir le Tableau 1).

Tableau 1 : Posologie conseillée dans la population pédiatrique > 6 mois

Surface corporelle (SC) μ	Posologie (1 fois/jour) / Nombre de sachets (granulés)
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m ² **
0,43 m ² à 0,50 m ²	100 mg (2 sachets)
0,51 m ² à 0,80 m ²	200 mg (4 sachets)
0,81 m ² à 1,10 m ²	300 mg (6 sachets)
1,11 m ² à 1,50 m ²	400 mg (8 sachets)
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg (12 sachets)

*Les catégories de surface corporelle et la posologie recommandée dans le Tableau 1 sont basées sur des expositions étroitement similaires à une dose cible de 300 mg/m²

**Pour permettre des augmentations posologiques de 10 mg, des gélules préparées sous forme de suspension buvable peuvent être utilisées. Se référer au RCP de la gélule de Rozlytrek pour les informations de prescriptions.

Patients pédiatriques âgés de > 1 mois à ≤ 6 mois

La posologie recommandée pour les patients pédiatriques âgés de > 1 mois à ≤ 6 mois est de 250 mg/m² de surface corporelle d'entrectinib une fois par jour, en utilisant les gélules préparées sous forme de suspension buvable.

Les gélules administrées sous forme de suspension buvable (voie orale ou entérale) permettent de faire des augmentations posologiques de 10 mg. La dose quotidienne à administrer doit être arrondie aux

10mg les plus proches. Se référer au RCP de la gélule de Rozlytrek pour les informations de prescription.

Durée du traitement

Il est recommandé de traiter les patients par Rozlytrek jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Retard ou omission de doses

En cas d'omission d'une prise de Rozlytrek, la dose omise doit être prise immédiatement sauf si la dose suivante est prévue dans moins de 12 heures.

Quand Rozlytrek est administré par un individu autre qu'un professionnel de santé (ex : aidants ou parents) et qu'un vomissement/crachat partiel ou total survient immédiatement après la prise d'une dose administrée, les aidants doivent consulter le professionnel de santé pour les étapes à suivre.

Modifications de la posologie

La gestion des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement par Rozlytrek, en cas d'effets indésirables (voir Tableau 3) ou en fonction de l'évaluation par le prescripteur de la sécurité ou de la tolérance du patient.

Adultes

Pour les adultes, la dose de Rozlytrek peut être réduite jusqu'à 2 fois, selon la tolérance (voir Tableau 2). Le traitement par Rozlytrek doit être arrêté définitivement si les patients ne peuvent tolérer une dose de 200 mg une fois par jour.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques âgés de plus de 1 mois, la posologie de Rozlytrek peut être réduite jusqu'à 2 fois, en fonction de la tolérance (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Schéma de réduction de la posologie pour les patients adultes et pédiatriques

Dose initiale une fois par jour	Première réduction de la posologie	Seconde réduction de la posologie	Arrêter définitivement Rozlytrek chez les patients qui ne tolèrent pas Rozlytrek après deux réductions de la posologie.
250 mg/m ²	Réduire la dose une fois par jour à deux tiers de la dose initiale*	Réduire la dose une fois par jour à un tiers de la dose initiale*	
100 mg	50 mg ou 100 mg une fois par jour, selon le calendrier	50 mg une fois par jour	
200 mg	150 mg une fois par jour	100 mg une fois par jour	
300 mg	200 mg une fois par jour	100 mg une fois par jour	
400 mg	300 mg une fois par jour	200 mg une fois par jour	
600 mg	400 mg une fois par jour	200 mg une fois par jour	
* Pour permettre des augmentations posologiques de 10 mg, des gélules préparées sous forme de suspension buvable peuvent être utilisées. Se référer au RCP de la gélule de Rozlytrek pour les informations de prescription. **Lundi (100 mg), Mardi (50 mg), Mercredi (100 mg), Jeudi (50 mg), Vendredi (100 mg), Samedi (50 mg), et Dimanche (100 mg).			

En cas d'effets indésirables spécifiques, les recommandations de modification posologique de Rozlytrek chez les patients adultes et pédiatriques sont décrites dans le Tableau 3 (Voir les rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 3 : Modifications posologiques recommandées de Rozlytrek en cas d'effets indésirables chez les patients adultes et pédiatriques

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de la posologie
Insuffisance cardiaque congestive	Symptomatique avec activité ou effort moyen à modéré, y compris lorsqu'une intervention est indiquée (Grade 2 ou 3)	• Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 • Reprendre le traitement à un palier de dose inférieur
	Sévère avec symptôme au repos, activité minimale ou effort ou lorsqu'une intervention est indiquée (Grade 4)	• Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 • Reprendre le traitement à un palier de dose inférieur ou arrêter le traitement, si cliniquement pertinent
Troubles cognitifs	Intolérable mais avec des changements modérés interférant avec l'activité quotidienne (Intolérable Grade 2)	• Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 ou résolution de l'effet indésirable • Reprendre le traitement à la même dose ou à un palier de dose inférieure, si cliniquement pertinent
	Changements sévères limitant l'activité quotidienne (Grade 3)	• Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 ou résolution de l'effet indésirable • Reprendre le traitement à un palier de dose inférieure
	Intervention urgente indiquée pour l'évènement (Grade 4)	• Pour des événements persistants, sévères, ou intolérables, arrêter Rozlytrek, si cliniquement pertinent
Hyperuricémie	Symptomatique ou Grade 4	• Initier un traitement visant à baisser le taux d'acide urique • Suspendre Rozlytrek jusqu'à amélioration des signes et symptômes • Reprendre Rozlytrek à la même dose ou dose réduite
Allongement de l'intervalle QT	Allongement de l'intervalle QTc entre 481 et 500 ms	• Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à la valeur initiale • Reprendre le traitement à la même dose
	Allongement de l'intervalle QTc de plus de 500 ms	• Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à la valeur initiale de l'intervalle QTc • Reprendre le traitement à la même dose si les facteurs d'allongement de l'intervalle QTc sont identifiés et corrigés • Reprendre le traitement à un palier de dose inférieure si d'autres facteurs d'allongement de l'intervalle QTc <u>ne sont pas</u> identifiés
	Torsades de pointes,	• Arrêter définitivement le traitement par Rozlytrek

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de la posologie
	tachycardie ventriculaire polymorphe ; signes/symptômes d'arythmie sévères	
Augmentation des Transaminases	Grade 3	• Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal 1 ou équivalent à la valeur initiale • Reprendre la même dose si retour à la normale dans les 4 semaines • Arrêter définitivement si l'effet indésirable n'est pas résolu dans les 4 semaines • Reprendre à une dose réduite en cas de récurrence des événements de grade 3 résolus dans les 4 semaines
	Grade 4	• Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal 1 ou équivalent à la valeur initiale • Reprendre à une dose réduite si l'effet indésirable est résolu dans les 4 semaines • Arrêter définitivement si l'effet indésirable n'est pas résolu dans les 4 semaines • Arrêter définitivement si récurrence des événements de grade 4
	ASAT ou ALAT supérieures à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) avec de manière concomitante un taux de bilirubine total supérieur à 2 x LSN (en l'absence de cholestase et d'hémolyse)	• Arrêter définitivement Rozlytrek
Anémie ou neutropénie	Grade 3 ou 4	• Suspendre Rozlytrek jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 2 ou équivalent à la valeur initiale • Reprendre à la même dose ou à un palier de dose inférieur si cliniquement pertinent
Autres effets indésirables cliniquement importants	Grade 3 ou 4	• Suspendre Rozlytrek jusqu'à résolution de l'effet indésirable ou rétablissement ou jusqu'au retour à un grade inférieur ou égal à 1 ou équivalent à la valeur initiale • Reprendre à la même dose ou à une dose réduite en cas de résolution dans les 4 semaines • Envisager l'arrêt définitif si l'effet indésirable n'est pas résolu dans les 4 semaines • Arrêter définitivement en cas de

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de la posologie
		réurrence d'événements de Grade 4.
*Sévérité définie selon les critères CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) du National Cancer Institute version 4.0		

Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A chez les patients adultes et pédiatriques âgés de plus de 1 mois, doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Pour les patients adultes, si leur administration concomitante est inévitable, l'utilisation d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A avec Rozlytrek doit être limitée à 14 jours et la posologie de Rozlytrek doit être réduite comme suit :

- 100 mg une fois par jour avec les inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5)

- 200 mg une fois par jour avec les inhibiteurs modérés du CYP3A.

Après arrêt des inhibiteurs concomitants puissants ou modérés du CYP3A, il est possible de reprendre Rozlytrek à la dose qui était utilisée avant d'administrer l'inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A. Une période de clairance peut être nécessaire pour les inhibiteurs du CYP3A4 à longue demi-vie (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 5.2). Une surveillance étroite de la fonction hépatique et des effets indésirables devra être mise en place chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir Tableau 3).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Entrectinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Les données de sécurité et d'efficacité disponibles chez les enfants âgés de 1 mois et moins n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Rozlytrek est administré par voie orale.

Rozlytrek peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2) mais ne doit pas être pris avec du pamplemousse, du jus de pamplemousse ou des oranges de Séville (voir rubrique 4.5).

Les granulés pelliculés doivent être saupoudrés sur une ou plusieurs cuillerées d'un aliment mou (par exemple compote de pommes, yaourt, pouding) et pris dans les 20 minutes qui suivent le mélange.

Le patient doit boire de l'eau après avoir pris les granulés pelliculés pour s'assurer que le médicament a été complètement avalé.

Les patients doivent être informés de ne pas écraser ou mâcher les granulés pelliculés afin d'éviter un goût amer.

Le contenu d'un sachet de granulés pelliculés ne doit pas être divisé pour préparer une dose plus faible.

Des instructions détaillées sur l'administration des granulés pelliculés sont fournies dans les Instructions d'Utilisation à la fin de la notice.

Les granulés pelliculés ne sont pas adaptés à l'administration entérale en raison du risque d'obstruction dans la tubulure. Se référer au RCP des gélules de Rozlytrek pour l'administration entérale (par exemple sonde gastrique ou nasogastrique).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Efficacité selon le type de tumeurs

Le bénéfice de Rozlytrek a été établi dans des essais à bras unique, portant sur un échantillon limité de patients dont la tumeur exprimait une fusion du gène *NTRK*. Des effets favorables de Rozlytrek ont été observés à partir du taux de réponse objective et de la durée de réponse avec un nombre limité du type de tumeur. L'effet peut être quantitativement différent, en fonction du type de tumeur ou en présence d'altérations génomiques concomitantes (voir section 5.1). Par conséquent, Rozlytrek doit être administré uniquement en cas d'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante (par ex : dans le cas où le bénéfice clinique n'a pas été établi ou en cas d'épuisement d'alternatives thérapeutiques).

Troubles cognitifs

Des troubles cognitifs, incluant une confusion, des altérations de l'état mental, une altération de la mémoire et des hallucinations, ont été rapportés dans les essais cliniques menés avec Rozlytrek (voir rubrique 4.8). Les patients âgés de plus de 65 ans avaient une incidence plus forte pour ces événements que les patients plus jeunes. Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'altération des fonctions cognitives.

En fonction de la sévérité des troubles cognitifs, le traitement par Rozlytrek doit être modifié comme décrit dans le Tableau 3, rubrique 4.2.

Les patients doivent être informés du risque potentiel d'altérations des fonctions cognitives avec le traitement par Rozlytrek. En cas d'apparition de troubles des fonctions cognitives, il est conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines, jusqu'à ce que ces symptômes disparaissent (voir rubrique 4.7).

Fractures

Des fractures ont été rapportées chez 29,7 % (27/91) de la population pédiatrique traitée avec Rozlytrek dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Des fractures osseuses sont survenues principalement chez des patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans et étaient localisées dans les membres inférieurs (avec une prédilection pour le fémur, le tibia, le pied et le péroné). Pour les deux populations, adulte et pédiatrique, certaines fractures sont survenues dans le cadre d'une chute ou d'un autre traumatisme de la zone affectée.

Quatorze patients pédiatriques ont eu plus d'un événement de fracture. Les fractures se sont résolues chez la majorité des patients pédiatriques (voir rubrique 4.8). Cinq patients pédiatriques ont interrompu le traitement par Rozlytrek en raison d'une fracture. Six patients pédiatriques ont arrêté le traitement en raison de fractures.

Une évaluation immédiate devra être conduite chez les patients qui présentent des signes ou symptômes de fractures (par ex : douleur, démarche anormale, modification de la mobilité, déformations).

Hyperuricémie

Une hyperuricémie a été constatée chez les patients traités avec entrectinib. Les taux d'acide urique doivent être évalués avant l'initiation du traitement par Rozlytrek puis régulièrement suivis pendant le traitement. Les patients doivent être surveillés en cas de signes ou de symptômes d'hyperuricémie. Un traitement diminuant le taux d'acide urique doit être introduit si cliniquement indiqué et Rozlytrek doit être interrompu en cas de signes ou de symptômes d'hyperuricémie. En fonction de la sévérité, la posologie de Rozlytrek doit être modifiée selon les modalités décrites dans le Tableau 3 en rubrique 4.2.

Insuffisance Cardiaque Congestive

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont été rapportés chez 5,4 % des patients lors des essais cliniques menés avec Rozlytrek (voir rubrique 4.8). Ces effets ont été décrits chez des patients avec ou sans antécédents de maladie cardiaque et se sont résolus chez 63,0 % de ces patients après instauration d'une prise en charge clinique appropriée et/ou une réduction/interruption des doses de Rozlytrek.

Chez les patients présentant des symptômes ou des facteurs de risques connus d'ICC, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) doit être évaluée avant l'initiation du traitement par Rozlytrek. Une surveillance étroite devra être mise en place chez les patients traités par Rozlytrek et une prise en charge adéquate devra être initiée chez ceux qui présentent des signes et symptômes cliniques d'ICC, comme un essoufflement ou un œdème.

En fonction de la sévérité de l'ICC, le traitement par Rozlytrek doit être modifié selon les modalités décrites dans le Tableau 3, rubrique 4.2.

Allongement de l'intervalle QTc

L'allongement de l'intervalle QTc a été constatée chez les patients traités avec Rozlytrek dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8).

L'utilisation de Rozlytrek doit être évitée chez les patients qui présentent une valeur initiale de l'intervalle QTc supérieure à 450 ms, chez les patients qui présentent un syndrome congénital du QTc long et chez les patients traités par des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc.

Rozlytrek doit être évité chez les patients présentant des déséquilibres électrolytiques ou une cardiopathie significative, en particulier un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable et une bradyarythmie. Si selon l'opinion du médecin, les bénéfices potentiels de Rozlytrek l'emportent sur les risques potentiels chez un patient atteint d'une de ces pathologies, une surveillance supplémentaire doit être instaurée et une consultation spécialisée doit être envisagée.

Avant l'initiation d'un traitement par Rozlytrek, il est recommandé de procéder à une évaluation initiale de l'ECG et du bilan des électrolytes, ainsi qu'après un mois de traitement. Une surveillance périodique de l'ECG et du bilan électrolytiques est recommandée si cliniquement pertinent en cours de traitement par Rozlytrek.

En fonction de la sévérité de la prolongation de l'intervalle QTc, le traitement par Rozlytrek doit être modifié selon les modalités décrites dans le Tableau 3 en rubrique 4.2.

Femmes en âge de procréer

Rozlytrek peut entraîner des malformations fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes hautement efficaces de contraception durant le traitement et les poursuivre jusqu'à 5 semaines après la dernière dose de Rozlytrek. Les patients de sexe masculin ayant des partenaires en âge de procréer, doivent utiliser des méthodes hautement efficaces de contraception durant le traitement avec Rozlytrek et les poursuivre jusqu'à 3 mois après la dernière dose (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de Rozlytrek avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A augmente la concentration plasmatique d'entrectinib (voir rubrique 4.5), ce qui pourrait augmenter la fréquence ou la sévérité d'effets indésirables. L'administration concomitante de Rozlytrek avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être évitée. Chez les patients adultes si l'administration concomitante ne peut être évitée, la dose de Rozlytrek doit être réduite (voir rubrique 4.2).

La consommation de pamplemousse, de produits à base de pamplemousse, et des oranges de Séville doit être évitée durant le traitement avec Rozlytrek.

L'administration concomitante de Rozlytrek avec un inducteur puissant ou modéré du CYP3A ou de la P-gp réduit les concentrations plasmatiques d'entrectinib (voir section 4.5), pouvant diminuer l'efficacité du Rozlytrek, et doit être évitée.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 600 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'entrectinib sur d'autres médicaments

Effets d'entrectinib sur les substrats du CYP

Entrectinib est un faible inhibiteur du CYP3A4. L'administration concomitante de 600 mg d'entrectinib une fois par jour avec du midazolam administré par voie orale (un substrat sensible du CYP3A) chez les patients a augmenté l'Aire Sous la Courbe (ASC) du midazolam de 50 % mais a diminué la concentration maximale (C_{max}) de 21 %. Une attention est recommandée lorsqu'entrectinib est administré avec un substrat sensible du CYP3A4 ayant une fenêtre thérapeutique étroite (ex : cisapride, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozile, quinidine, tacrolimus, alfentanil et sirolimus), en raison d'un risque augmenté d'effets indésirables.

Effets d'entrectinib sur les substrats de la P-gp

Les données *in vitro* suggèrent qu'entrectinib a un potentiel inhibiteur sur la glycoprotéine P (P-gp).

L'administration concomitante d'une dose unique d'entrectinib à 600 mg avec de la digoxine (un substrat sensible de la P-gp) a augmenté la C_{max} de la digoxine de 28 % et l'ASC de 18 %. La clairance rénale de la digoxine était similaire entre les traitements par digoxine seule et digoxine co-administrée avec entrectinib, indiquant qu'entrectinib n'a qu'un effet minime sur la clairance rénale de la digoxine.

L'effet d'entrectinib sur l'absorption de la digoxine n'est pas considéré cliniquement pertinent mais on ignore si l'effet d'entrectinib peut être plus important sur des substrats oraux plus sensibles de la P-gp (par ex. dabigatran étexilate).

Effets d'entrectinib sur les substrats de la BCRP

Une inhibition de la BCRP a été observée dans les études *in vitro*. La pertinence clinique de cette inhibition n'est pas connue mais une attention est recommandée en cas d'administration concomitante

par voie orale de substrats sensibles de la BCRP (ex : methotrexate, mitoxantrone, topotécan, lapatinib) avec entrectinib, en raison du risque d'augmentation de l'absorption.

Effets d'entrectinib sur les substrats d'autres transporteurs

Les données *in vitro* ont montré qu'entrectinib a un faible potentiel d'inhibition sur le transporteur des anions organiques (OATP)1B1. La pertinence clinique de cette inhibition n'est pas connue mais une attention est recommandée en cas d'administration concomitante par voie orale de substrats sensibles de l'OATP1B1 (ex : atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine, répaglinide, bosentan) avec entrectinib, en raison du risque d'augmentation de l'absorption.

Effets d'entrectinib sur les substrats des enzymes régulées par le PXR

Les études *in vitro* indiquent que l'entrectinib peut induire des enzymes régulées par le récepteur du pregnane X (PXR) (par exemple, la famille des CYP2C et l'UGT). L'administration concomitante de l'entrectinib avec des substrats du CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19 (par exemple, répaglinide, warfarine, tolbutamide ou oméprazole) peut diminuer leur concentration.

Contraceptifs oraux

Actuellement, on ne sait pas si l'entrectinib peut réduire l'efficacité de contraceptifs hormonaux à action prolongée. Par conséquent, il est conseillé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux agissant en continu d'ajouter une méthode barrière (voir rubrique 4.6).

Effets d'autres médicaments sur entrectinib

D'après les données *in vitro*, le CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme d'entrectinib et la formation de son principal métabolite actif, le M5.

Effets des inducteurs du CYP3A ou de la P-gp sur l'entrectinib

L'administration concomitante de doses orales multiples de rifampicine, inducteur puissant du CYP3A, avec une dose orale unique d'entrectinib a réduit l'ASC_{inf} d'entrectinib de 77 % et la C_{max} de 56 %.

L'administration concomitante d'entrectinib avec les inducteurs du CYP3A/P-gp (comprenant, de manière non exhaustive, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], apalutamide, ritonavir, dexaméthasone) doit être évitée.

Si l'administration concomitante de Rozlytrek et du dexaméthasone ne peut être évitée, les recommandations posologiques de dexaméthasone doivent être déterminées par le professionnel de santé.

Effets des inhibiteurs du CYP3A ou de la P-gp sur l'entrectinib

L'administration concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, avec une dose orale unique d'entrectinib a augmenté l'ASC_{inf} de 600 % et la C_{max} de 173 %. Sur la base d'un modèle pharmacocinétique basée sur la physiologie (physiologically based pharmacokinetic, PBPK), une amplitude similaire de l'effet est attendue chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A (comprenant, de manière non exhaustive, ritonavir, saquinavir, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, raisin ou oranges sanguines) doit être évitée. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A est inévitable, une adaptation de la dose d'entrectinib est nécessaire (voir rubrique 4.2.).

Bien qu'un effet marqué des médicaments inhibiteurs de la P-gp sur la pharmacocinétique de l'entrectinib ne soit pas attendu, une attention est recommandée en cas d'administration concomitante d'un traitement avec des inhibiteurs puissants ou modérés de la P-gp (par exemple : vérapamil, nifédipine, félodipine, fluvoxamine, paroxétine) avec entrectinib, en raison du risque d'augmentation de l'exposition à l'entrectinib (voir rubrique 5.2).

Effets des médicaments augmentant le pH gastrique sur l'entrectinib

L'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), lansoprazole, avec 600 mg d'entrectinib a réduit l'ASC d'entrectinib de 25 % et la $C_{\max}$ de 23 %.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsqu'entrectinib est administré en concomitance avec des IPP ou d'autres médicaments augmentant le pH gastrique (p. ex., anti-H₂ ou antiacides).

Population pédiatrique

Des études d'interactions ont été réalisées uniquement chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse supervisé par un médecin avant de débuter le traitement par Rozlytrek.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant le traitement et au moins 5 semaines après la dernière dose de Rozlytrek.

Actuellement, nous ne savons pas si l'entrectinib peut réduire l'efficacité de contraceptifs hormonaux à action prolongée (voir rubrique 4.5). Par conséquent, il est conseillé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux agissant en continu d'ajouter une méthode de contraception barrière.

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant le traitement et au moins 3 mois après la dernière dose de Rozlytrek (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'entrectinib chez la femme enceinte. D'après les études conduites chez l'animal et son mécanisme d'action, l'entrectinib peut entraîner des malformations fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Rozlytrek n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Les femmes recevant Rozlytrek doivent être informées du danger potentiel pour le fœtus. Les femmes prenant ce médicament doivent contacter leur médecin en cas de grossesse.

Allaitement

On ignore si entrectinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Rozlytrek.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet d'entrectinib sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rozlytrek a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que les symptômes disparaissent, en cas de troubles cognitifs, syncope, vision floue, ou étourdissements pendant le traitement par Rozlytrek (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient : fatigue, constipation, diarrhée, étourdissement, dysgueusie, œdème, prise de poids, anémie, augmentation de la créatinine, nausées, dysesthésie, douleur, vomissement, fièvre, arthralgies, augmentation de l'aspartate aminotransférase et dyspnée, troubles cognitifs, toux et augmentation de l'alanine aminotransférase. Les effets indésirables graves les plus fréquents ($\geq 2\%$) étaient : infection pulmonaire (5,3 %), fractures (4,1 %), dyspnée (3,6 %), troubles cognitifs (2,9 %), épanchement pleural (2,5 %) et fièvre (2,5 %). L'arrêt définitif du traitement suite à un effet indésirable est survenu chez 6,0 % des patients.

Tableau-résumé des réactions indésirables

Le Tableau 4 liste les effets indésirables survenus chez 762 patients adultes et 91 patients pédiatriques traités par Rozlytrek, dans le cadre de trois essais cliniques chez les adultes (ALKA, STARTRK-1, et STARTRK-2) et un essai clinique chez les patients pédiatriques (STARTRK-NG) et un essai clinique chez les patients adultes et pédiatriques (TAPISTRY). La durée médiane d'exposition était de 8,6 mois.

Le Tableau 5 inclut des patients pédiatriques des 3 essais cliniques STARTRK-NG, STARTRK-2 et TAPISTRY. La durée médiane d'exposition était de 11,1 mois. Les données pédiatriques dans la description de certains effets indésirables reflètent l'exposition à Rozlytrek dans cette population pédiatrique élargie dédiée pour la tolérance (n=91). Le profil de tolérance observé dans la population pédiatrique élargie était cohérent avec le profil de tolérance pédiatrique connu dans la population intégrée pour l'analyse de sécurité dans le Tableau 4 ci-dessous.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes et par catégorie de fréquence définie selon les conventions suivantes : très fréquent $\geq 1/10$, fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$). Au sein de chaque Système Organe Classe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 4 : Effets indésirables survenus chez les patients adultes et pédiatriques traités par Rozlytrek dans les essais cliniques (n=853)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Effet indésirable	Tout Grade (%)	Catégorie de fréquence (Tout grade)	Grade ≥ 3 (%)
Infections et infestations	Infection urinaire	15,7	Très fréquent	2,7
	Infection pulmonaire ¹	14,4	Très fréquent	6,1*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	33,4	Très fréquent	9,7
	Neutropénie ²	15,8	Très fréquent	6,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids	34,1	Très fréquent	10,6
	Hyperuricémie	16,4	Très fréquent	2,3
	Perte de l'appétit	13,0	Très fréquent	0,7
	Déshydratation	6,6	Fréquent	1,1
	Syndrome de lyse tumorale	0,2	Peu fréquent	0,2*
Affections du système nerveux	Etourdissements ³	36,5	Très fréquent	1,9
	Dysgueusie	35,8	Très fréquent	0,2
	Dysesthésie ⁴	24,9	Très fréquent	0,4
	Troubles cognitifs ⁵	23,3	Très fréquent	3,6
	Neuropathie périphérique	16,2	Très fréquent	1,1

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Effet indésirable	Tout Grade (%)	Catégorie de fréquence (Tout grade)	Grade ≥3 (%)
	sensitive ⁶			
	Céphalées	16,1	Très fréquent	0,6
	Ataxie ⁷	15,1	Très fréquent	1,5
	Troubles du sommeil ⁸	12,8	Très fréquent	0,4
	Troubles de l'humeur ⁹	9,4	Fréquent	0,6
	Syncope	5,0	Fréquent	3,5
Affections oculaires	Vision floue ¹⁰	11,7	Très fréquent	0,2
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive ¹¹	5,4	Fréquent	2,5*
	Allongement de l'intervalle QTc	3,6	Fréquent	0,9
Affections vasculaires	Hypotension ¹²	15,9	Très fréquent	2,3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	23,8	Très fréquent	4,9*
	Toux	21,1	Très fréquent	0,4
	Epanchement pleural	6,0	Fréquent	2,2
Affections gastro-intestinales	Constipation	42,3	Très fréquent	0,4
	Diarrhée	37,9	Très fréquent	2,2
	Nausée	30,0	Très fréquent	0,6
	Vomissement	25,1	Très fréquent	1,1
	Douleurs abdominales	11,6	Très fréquent	0,6
	Dysphagie	10,7	Très fréquent	0,6
Affections hépatobiliaires	Augmentation des ASAT	21,1	Très fréquent	2,9
	Augmentation des ALAT	20,2	Très fréquent	3,2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ¹³	13,4	Très fréquent	1,2
	Réaction de photosensibilité	1,9	Fréquent	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	21,0	Très fréquent	0,7
	Myalgie	19,7	Très fréquent	0,8
	Fractures ¹⁴	11,3	Très fréquent	3,4
	Faiblesse musculaire	10,4	Très fréquent	1,3
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation de la créatinine sérique	31,5	Très fréquent	1,2
	Rétention urinaire ¹⁵	10,4	Très fréquent	0,6
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹⁶	43,5	Très fréquent	5,0
	Œdème ¹⁷	34,3	Très fréquent	1,8
	Douleurs ¹⁸	25,6	Très fréquent	1,5
	Fièvre	23,8	Très fréquent	0,9

*Grades 3 à 5, intégrant les effets indésirables d'issue fatale (incluant 4 réactions de pneumonie, 3 réactions de dyspnées, 1 réaction d'insuffisance cardiaque et 1 réaction de syndrome de lyse tumorale)

ALAT: Alanine aminotransférase

ASAT: Aspartate aminotransférase

¹ Infection pulmonaire (bronchite, infection des voies respiratoires basses, infection pulmonaire, pneumonie, infection respiratoire, infection des voies respiratoires hautes)

² Neutropénie (neutropénie, diminution du nombre de neutrophiles)

³ Etourdissements (étourdissements, vertiges, vertige orthostatique)

⁴ Dysesthésie (paresthésie, hyperesthésie, hypoesthésie, dysesthésie)

⁵ Troubles cognitifs (trouble cognitif, état confusionnel, altération de la mémoire, trouble de l'attention, amnésie, changements de l'état mental, hallucinations, délire, désorientation, brouillard mental, déficit de l'attention, trouble d'hyperactivité, « hallucination visuelle »,

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Effet indésirable	Tout Grade (%)	Catégorie de fréquence (Tout grade)	Grade ≥3 (%)
« hallucination auditive », déficience mentale, trouble mental) ⁶ Neuropathie périphérique sensorielle (névralgie, neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, neuropathie sensorielle périphérique) ⁷ Ataxie (ataxie, trouble de l'équilibre, perturbations de la démarche) ⁸ Troubles du sommeil (hyper somnolence, insomnie, trouble du sommeil, somnolence) ⁹ Troubles de l'humeur (anxiété, affecte la capacité émotionnelle, trouble de l'affectif, agitation, humeur dépressive, humeur euphorique, altération de l'humeur, alternance de l'humeur, irritabilité, dépression, trouble dépressif persistant, retard psychomoteur) ¹⁰ Vision floue (diplopie, vision floue, altération de la vision) ¹¹ Insuffisance Cardiaque Congestive (insuffisance ventriculaire droite aiguë, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance ventriculaire droite chronique, réduction de la fraction d'éjection, œdème pulmonaire) ¹² Hypotension (hypotension, hypotension orthostatique) ¹³ Rash (éruption, éruption maculo-papuleuse, éruption prurigineuse, éruption érythémateuse, éruption papuleuse) ¹⁴ Fractures (fracture du cotyle, fracture de la cheville, fracture par arrachement, bursite, lésion du cartilage, fracture de la clavicule, fracture par compression, fracture du col du fémur, fracture du fémur, fracture du péroné, fracture du pied, fracture du sacrum, fracture de la main, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture de l'ilion, fracture de la mâchoire, lésion articulaire, fracture des membres, fracture des membres inférieurs, fracture de vertèbre lombaire, fracture ostéoporotique, fracture pathologique, fracture pelvienne, fracture des côtes, fracture par tassement de la colonne vertébrale, fracture vertébrale, spondylolisthésis, fracture du sternum, fracture de stress, rupture synoviale, fracture de vertèbre thoracique, fracture du tibia, fracture du cubitus, fracture du poignet) ¹⁵ Rétention urinaire (Rétention urinaire, incontinence urinaire, hésitation urinaire, trouble de la miction, miction urgente) ¹⁶ Fatigue (fatigue, asthénie) ¹⁷ Œdème (œdème facial, rétention hydrique, œdème généralisé, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, gonflement périphérique) ¹⁸ Douleurs (douleur dorsale, douleur au cou, douleur thoracique musculo/squelettique, douleur musculo/squelettique, acrodynie)				

Tableau 5 : Effets indésirables survenus chez les patients pédiatriques traités par Rozlytrek dans les essais cliniques (n=91)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Nourrissons et jeunes enfants ¹ (n=21)	Enfants ² (n=55)	Adolescents ³ (n=15)	Tous les patients pédiatriques (n=91)
Infections and infestations	Très fréquent	Infection pulmonaire (28,6 %), Infection urinaire (23,8 %)	Infection urinaire (23,6 %), Infection pulmonaire (16,4 %)		Infection urinaire (19,8 %), Infection pulmonaire (17,6 %)
	Fréquent			Infection pulmonaire (6,7 %)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie (61,9 %), Neutropénie (47,6 %)	Anémie (34,5 %), Neutropénie (27,3 %)	Anémie (33,3 %), Neutropénie (33,3 %)	Anémie (40,7 %), Neutropénie (33,0 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Prise de poids (23,8 %), Perte de l'appétit (14,3 %)	Prise de poids (38,5 %), Perte de l'appétit (29,1 %), Déshydratation (12,7 %)	Prise de poids (53,3 %), Perte de l'appétit (13,3 %), Hyperuricémie (13,3 %)	Prise de poids (38,5 %), Perte de l'appétit (23,1 %)
	Fréquent	Déshydratation (4,8 %), Hyperuricémie (4,8 %)	Hyperuricémie (3,6 %)		Déshydratation (8,8 %), Hyperuricémie (5,5 %)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Nourrissons et jeunes enfants ¹ (n=21)	Enfants ² (n=55)	Adolescents ³ (n=15)	Tous les patients pédiatriques (n=91)
Affections du système nerveux	Très fréquent		Céphalées (32,7 %), Troubles de l'humeur (16,4 %), Troubles du sommeil (16,4 %), Etourdissement (14,5 %), Ataxie (10,9 %)	Dysgueusie (20 %), Troubles de l'humeur (13,3 %), Troubles cognitifs (13,3 %), Dysesthésie (13,3 %)	Céphalées (20,9 %), Troubles de l'humeur (14,3 %), Troubles du sommeil (13,2 %)
	Fréquent	Troubles de l'humeur (9,5 %), Troubles du sommeil (9,5 %), Troubles cognitifs (9,5 %), Ataxie (4,8 %), Neuropathie périphérique sensitive (4,8 %), Syncope (4,8 %)	Troubles cognitifs (9,1 %), Dysgueusie (9,1 %), Dysesthésie (5,5 %), Syncope (5,5 %), Neuropathie périphérique sensitive (5,5 %)	Céphalées (6,7 %), Troubles du sommeil (6,7 %), Neuropathie périphérique sensitive (6,7 %), Syncope (6,7 %)	Troubles cognitifs (9,9 %), Etourdissement (8,8 %), Dysgueusie (8,8 %), Ataxie (7,7 %), Dysesthésie (5,5 %), Neuropathie périphérique sensitive (5,5 %), Syncope (5,5 %)
Affections oculaires	Fréquent		Vision floue (7,3 %)	Vision floue (6,7 %)	Vision floue (5,5 %)
Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive (9,5 %), Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (9,5 %)	Insuffisance cardiaque congestive (5,5 %), Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (5,5 %)		Insuffisance cardiaque congestive (5,5 %), Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (5,5 %)
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension (9,5 %)	Hypotension (7,3 %)	Hypotension (6,7 %)	Hypotension (7,7 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux (42,9 %)	Toux (40 %)	Toux (20%), Dyspnée (13,3 %)	Toux (37,4 %),
	Fréquent	Dyspnée (4,8 %)	Dyspnée (9,1 %), Epanchement pleural (5,5 %)	Epanchement pleural (6,7 %)	Dyspnée (8,8 %), Epanchement pleural (4,4 %)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissement (47,6 %), Diarrhée (42,9 %),	Vomissement (43,6 %), Diarrhée (43,6 %),	Nausée (40 %), Constipation (33,3 %),	Vomissement (40,7 %), Diarrhée (39,6 %),

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Nourrissons et jeunes enfants ¹ (n=21)	Enfants ² (n=55)	Adolescents ³ (n=15)	Tous les patients pédiatriques (n=91)
		Constipation (42,9 %)	Constipation (36,4 %), Nausées (34,5 %), Douleurs abdominales (25,5 %)	Vomissement (20 %), Diarrhée (20 %), Douleurs abdominales (13,3 %)	Constipation (37,4 %), Nausées (28,6 %), Douleurs abdominales (19,8 %)
	Fréquent	Douleurs abdominales (9,5 %), Nausée (4,8 %)			
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation des ALAT (47,6 %), Augmentation des ASAT (42,9 %)	Augmentation des ASAT (29,1 %), Augmentation des ALAT (25,5 %)	Augmentation des ASAT (53,3 %), Augmentation des ALAT (46,7 %)	Augmentation des ASAT (36,4 %), Augmentation des ALAT (34,1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash (38,1 %)	Rash (21,8 %)		Rash (22 %)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent		Fractures (40 %), Arthralgie (16,4 %)	Fractures (20 %), Faiblesse musculaire (13,3 %), Myalgie (13,3 %)	Fractures (29,7 %), Arthralgie (11,0 %)
	Fréquent	Fractures (9,5 %)	Faiblesse musculaire (7,3 %), Myalgie (7,3 %)	Arthralgie (6,7 %)	Faiblesse musculaire (6,6 %), Myalgie (6,6 %)
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Augmentation de la créatinine sérique (19 %)	Augmentation de la créatinine sérique (34,5 %), Rétention urinaire (18,2 %)	Augmentation de la créatinine sérique (46,7 %)	Augmentation de la créatinine sérique (33 %), Rétention urinaire (14,3 %)
	Fréquent	Rétention urinaire (9,5 %)		Rétention urinaire (6,7 %)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre (61,9 %)	Fièvre (50,9 %), Fatigue (40 %), Douleurs (30,9 %), Œdème (14,5 %)	Douleurs (33,3 %), Fièvre (33,3 %), Fatigue (20 %)	Fatigue (28,6 %), Douleurs (26,4 %), Fièvre (50,5 %), Œdème (11 %)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Nourrissons et jeunes enfants ¹ (n=21)	Enfants ² (n=55)	Adolescents ³ (n=15)	Tous les patients pédiatriques (n=91)
	Fréquent	Douleurs (9,5 %), Œdème (9,5 %), Fatigue (4,8 %)			
% fait référence à tous les grades ¹Nourrissons et jeunes enfants (≥ 28 jours à < 24 mois) : les effets indésirables de grade ≥ 3 rapportés étaient neutropénie, prise de poids, infection pulmonaire, anémie, augmentation des ASAT, douleur abdominale et infection urinaire ²Enfants (≥ 24 mois à < 12 ans) : Les effets indésirables de grade ≥ 3 rapportés étaient : neutropénie, prise de poids, fractures, infection pulmonaire, anémie, augmentation des ALAT, syncope, augmentation des ASAT, ataxie, dyspnée, douleur abdominale, insuffisance cardiaque congestive, fatigue, céphalées, douleur, fièvre, infection urinaire, arthralgie, troubles cognitifs, constipation, toux, diminution de l'appétit, déshydratation, hypotension, faiblesse musculaire, œdème et vomissement ³Adolescents (≥ 12 à < 18 ans) : les effets indésirables de grade ≥ 3 rapportés étaient neutropénie, prise de poids, fracture, infection pulmonaire et céphalées					

Description d'effets indésirables spécifiques

Troubles cognitifs

Divers symptômes cognitifs ont été rapportés dans les essais cliniques (voir rubrique 4.4). Il s'agit d'événements rapportés comme des troubles cognitifs (6,4 %), un état confusionnel (6,2 %), une altération de la mémoire (4,9 %), des troubles de l'attention (4,1 %), une amnésie (2,3 %), des altérations de l'état mental (0,9 %), une hallucination (0,8 %), un délire (0,8 %), une désorientation (0,5 %), un brouillard mental (0,4 %), un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (0,2 %), une hallucination visuelle (0,2 %), une hallucination auditive (0,1 %), une déficience mentale (0,1 %) et un trouble mental (0,1 %). Des troubles cognitifs de grade 3 ont été rapportés chez 3,6 % des patients. Chez les patients adultes qui présentaient des maladies du système nerveux central (SNC) à l'inclusion, la fréquence de ces effets indésirables (30 %) était plus élevée que chez les patients sans maladie du SNC (22,6 %). Le temps médian de survenue des troubles cognitifs était de 0,95 mois. Dans la population pédiatrique, 2,2 % (2/91) des patients ont présenté un trouble de l'attention d'une sévérité de grade 1 et 2,2 % (2/91) des patients ont présenté un trouble de l'attention d'une sévérité de grade 2.

Fractures

Des fractures sont survenues chez 9,1 % (69/762) des patients adultes et 29,7 % (27/91) des patients pédiatriques. En général, il y avait une évaluation non adéquate de l'atteinte tumorale au niveau de la zone fracturée ; cependant, des anomalies radiologiques pouvant indiquer une atteinte tumorale ont été rapportées chez certains patients adultes. Pour les deux populations, adulte et pédiatrique, la plupart des fractures était située au niveau de la hanche ou au niveau des membres inférieurs (par ex : fémoral ou tibial) et certaines fractures sont survenues dans le cadre d'une chute ou d'un autre traumatisme.

Le temps médian de survenue d'une fracture était de 8,11 mois (intervalle de 0,26 mois à 45,34 mois) chez les adultes. Rozlytrek a été interrompu chez 26,1 % des adultes ayant présenté des fractures. Dix-huit patients adultes ont interrompu le traitement par Rozlytrek et 2 patients adultes ont dû arrêter leur traitement par Rozlytrek en raison de fractures. La posologie de Rozlytrek a été réduite chez 2 patients adultes en raison de fractures.

Un total de 52 événements de fractures a été rapporté chez les 27 patients pédiatriques, dont 14 patients qui ont présenté plus d'un événement de fracture. Chez les patients pédiatriques, les fractures sont principalement survenues chez les patients âgés de moins de 12 ans. Les fractures se sont résolues chez 85,2 % (23/27) des patients pédiatriques. Le temps médian de survenue d'une fracture était de 4,3 mois (intervalle de 2,0 mois à 28,65 mois) chez les patients pédiatriques. Parmi les fractures, douze

fractures étaient de Grade 2 et 10 fractures étaient de Grade 3. Parmi les fractures de Grade 3, sept fractures étaient des événements graves. Rozlytrek a été interrompu chez 18,5 % (5/27) des patients pédiatriques ayant présenté des fractures. Six patients pédiatriques ont arrêté Rozlytrek en raison de fractures. La posologie de Rozlytrek a été réduite pour un patient pédiatrique.

Ataxie

Une ataxie (incluant des cas d'ataxie, de trouble de l'équilibre et perturbations de la démarche) a été rapportée chez 15,1 % des patients. Le délai médian de survenue d'une ataxie était de 0,5 mois (intervalle de 0,03 mois à 65,48 mois) et la durée médiane était de 0,7 mois (intervalle de 0,03 mois à 11,99 mois). Pour la majorité (55,8 %) des patients ayant présenté une ataxie, l'évolution a été favorable. Des effets indésirables liés à l'ataxie ont été observés plus fréquemment chez les patients les plus âgés (24,2 %) comparé aux patients âgés de moins de 65 ans (11,8 %).

Syncope

Une syncope a été rapportée chez 5,0 % des patients. Pour certains patients, une syncope a été rapportée avec, de manière concomitante, une hypotension, déshydratation ou allongement de l'intervalle du QTc et pour d'autres patients aucun autre événement concomitant relié ont été rapportés.

Allongement de l'intervalle QTc

Parmi les 853 patients qui ont reçu entrectinib dans les essais cliniques, 47 (7,2 %) patients qui avaient eu au moins une évaluation de l'ECG après inclusion, ont présenté un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms après avoir démarré le traitement par entrectinib et 27 (4,1 %) patients ont présenté un intervalle QTcF > 500 ms (rubrique 4.4).

Neuropathie sensorielle périphérique

La neuropathie sensorielle périphérique a été rapportée chez 16,2 % des patients. Le temps médian d'apparition était de 0,71 mois (intervalle de 0,03 mois à 81,97 mois) et la durée médiane était de 0,9 mois (intervalle de 0,07 mois à 41 mois). La neuropathie périphérique s'est résolue pour 48,6 % des patients.

Affections oculaires

Les affections oculaires rapportées au cours des essais cliniques incluaient les événements suivants : vision floue (9 %), troubles visuels (1,9 %), et diplopie (1,8 %). La médiane d'apparition de troubles ophtalmiques était de 1,9 mois (intervalle de 0,03 mois à 49,61 mois). La durée médiane des troubles ophtalmiques était de 1,2 mois (intervalle de 0,03 mois à 14,98 mois). Les troubles visuels se sont résolus pour 54 % des patients.

Population pédiatrique

Le profil de tolérance global de Rozlytrek dans la population pédiatrique est généralement similaire au profil de tolérance chez les adultes.

La tolérance de Rozlytrek chez les patients pédiatriques a été établie à partir des données de 91 patients pédiatriques issues de 3 essais cliniques (STARTRK-NG, STARTRK-2 et TAPISTRY). Parmi eux, 21 patients étaient âgés de 28 jours à < 2ans, 55 patients étaient âgés de ≥ 2 à < 12 ans, 15 patients étaient âgés de ≥ 12 à < 18 ans.

Les effets indésirables et les anomalies biologiques de grade 3 ou 4, survenus le plus fréquemment (augmentation de l'incidence d'au moins 5 %) dans la population pédiatrique, comparée à la population adulte étaient : neutropénie (19,8 % vs 4,5 %), prise de poids (18,7 % vs 9,6 %) et fractures osseuses (11 % vs 2,5 %). Aucun événement de grade 5 n'a été observé chez les 91 patients dans la population pédiatrique élargie dédiée pour la tolérance. Les événements de grade 3 à 4 survenus à une fréquence ≥ 5 % étaient neutropénie (19,8 %), prise de poids (18,7 %), fractures (11 %), infection pulmonaire (11 %), et anémie (8,8 %).

Le profil de tolérance dans chaque groupe d'âge (nourrissons et jeunes enfants, enfants et adolescents) est similaire au profil de tolérance global de Rozlytrek chez les patients pédiatriques.

Patients âgés

Parmi les 853 patients ayant reçu entrectinib au cours des essais cliniques, 227 (26,6 %) des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 53 (6,2 %) de 75 ans ou plus. Le profil global de tolérance d'entrectinib chez les patients âgés est similaire à celui observé chez les patients de moins de 65 ans. Les effets indésirables se produisant le plus fréquemment (augmentation de l'incidence d'au moins 5 %) chez les patients âgés comparés aux patients de moins de 65 ans étaient : étourdissements (44,9 % vs 33,4 %), augmentation de la créatininémie (35,7 % vs 30 %), hypotension (19,8 % vs 14,5 %), et ataxie (24,2 % vs 11,8 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique. Il n'existe aucun antidote connu à un surdosage par entrectinib.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC: L01EX14

Mécanisme d'action

Entrectinib est un inhibiteur des récepteurs kinases à tropomyosine TRKA, TRKB et TRKC (codées par les gènes *NTRK1* [*neurotrophic tyrosine receptor kinase*], *NTRK2* et *NTRK3*, respectivement), *ROS1* (*proto-oncogene tyrosine-protein kinase*), et *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*), avec des valeurs de CI_{50} situées entre 0,1 et 2 nM. Le principal métabolite actif d'entrectinib, M5, a montré une puissance et une activité *in vitro* similaire contre TRK, ROS1 et ALK.

Les protéines de fusion incluant les domaines TRK, ROS1 ou ALK exercent leur activité tumorigène par une hyperactivation des voies de signalisation en aval, ce qui entraîne une prolifération cellulaire non contrôlée. Entrectinib a démontré une inhibition *in vitro* et *in vivo* de lignées cellulaires cancéreuses à partir de types tumoraux multiples incluant des tumeurs sous cutanées et intracrânielles, exprimant une fusion des gènes *NTRK*, *ROS1* et *ALK*.

Des traitements antérieurs avec d'autres médicaments inhibant les mêmes kinases peuvent entraîner une résistance à entrectinib. Des mutations de résistance du domaine kinase TRK suivant l'arrêt d'entrectinib incluent *NTRK1* (G595R, G667C) et *NTRK3* (G623R; G623E and G623K). Les mutations de résistance du domaine kinase ROS1 identifiées après l'arrêt d'entrectinib incluent G2032R, F2004C et F2004I.

Les causes moléculaires de résistance primaire à entrectinib ne sont pas connues. Par conséquent, on ne sait pas si la présence d'un facteur oncogénique concomitant à la fusion du gène *NTRK* affecte l'efficacité de l'inhibiteur de TRK.

Efficacité et sécurité cliniques

Tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*

Efficacité chez l'adulte

L'efficacité de Rozlytrek a été évaluée dans un sous-groupe combiné de patients adultes atteints de tumeurs solides métastatique ou non résécables, exprimant une fusion du gène *NTRK*, inclus dans l'un des trois essais cliniques à un seul bras, en ouvert, multicentrique (ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2) ou l'essai clinique en ouvert, multicentrique, multicohorte, TAPISTRY. Afin d'être inclus dans le sous-groupe combiné, les patients devaient présenter des tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* confirmées ; une maladie mesurable selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1 ; un suivi d'au moins 12 mois à partir de la première évaluation de la tumeur après le début du traitement, et ne devaient pas avoir reçu de traitement antérieur avec un inhibiteur *NTRK* (patients avec un facteur de mutation concomitant connu ont été exclus). Les patients présentant une tumeur du système nerveux central primaire ont été évalués séparément utilisant les critères RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*). Les patients recevaient 600 mg de Rozlytrek par voie orale, une fois par jour jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Les critères principaux d'efficacité étaient le taux de réponse objective (ORR) et la durée de réponse objective (DOR), évalués en aveugle par un comité de revue indépendant (CRI) utilisant les critères RECIST v1.1.

L'efficacité a été évaluée chez 242 patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*, inclus dans ces essais. Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient les suivantes : 47,5 % d'hommes, âge médian 58 ans (intervalle de 19 à 92 ans), 37,2 % et 9,9 % étaient âgés de 65 ans ou plus et de 75 ans ou plus respectivement, 49,4 % de type caucasien, 36,5 % de type asiatique, 3,3% de type hispanique ou Latino-Américain et 61,9 % n'avaient jamais fumé. Le score de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) à l'inclusion était de 0 (42,1 %), 1 (50 %) ou 2 (7,9 %). La plupart des patients (95,5 %) présentait une maladie métastatique [les sites les plus fréquents étant le poumon (62,8 %), les ganglions lymphatiques (49,2 %), le foie (33,1 %), les os (31 %), et le cerveau (16,5 %)], 4,5 % des patients avaient une tumeur localement avancée. Respectivement, 76,9 % et 52,5 % des patients avaient reçu une chirurgie et une radiothérapie pour leur cancer,. 71,5 % des patients avaient reçu une thérapie systémique antérieure pour leur cancer incluant la chimiothérapie (61,6 %) et 37,2 % des patients n'avaient reçu aucun traitement systémique pour leur maladie métastatique. Les cancers les plus fréquents étaient les suivants : cancer du poumon (24,8 %), sarcome (19 %), tumeurs des glandes salivaires (15,7 %), cancer de la thyroïde (13,6 %), cancer colorectal (7 %) et cancer du sein (7 %). La durée de suivi médiane était de 35,1 mois.

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* sont résumés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Efficacité globale (évaluée par CRI) chez les patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*

Critère d'efficacité	Rozlytrek n = 242
Critères principaux (<i>Évalués par CRI ; critères RECIST 1.1</i>)	
Taux de réponse objective (ORR) Nombre de RC + RP ORR (%) [IC à 95 %*]	152/242 62,8 % (56,4 ; 68,9)
Réponse complète, n (%)	41 (16,9 %)
Réponse partielle, n (%)	111 (45,9 %)
Durée de Réponse Objective** (DOR) Nombre (%) de patients avec événements Médiane (mois) [IC à 95 %]	86/152 (56,6 %) 22 (16,6 ; 30,4)
Réponse durable à 6 mois (%) [IC à 95 %]	85 % (80 ; 91)

Réponse durable à 9 mois (%) [IC à 95 %]	78 % (71 ; 84)
Réponse durable à 12 mois (%) [IC à 95 %]	69 % (62 ; 77)
*Intervalles de confiance (IC) calculés par la méthode de Clopper-Pearson.	
***Médianes et taux sans évènement basés sur les estimations de Kaplan-Meier	

Les taux de réponse objective et la durée de réponse par type de tumeur chez les patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* évaluables pour l'efficacité sont présentés dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Efficacité par type de tumeur chez les patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*

Type de tumeurs	Patients (n = 242)	Taux de Réponse Globale		Durée de la Réponse
		n (%)	IC à 95 %	Intervalle (mois)
Sarcome	46	29 (63)	(47,6 ; 76,8)	2,8 ; 68,6*
Cancer bronchique non à petites cellules	60	38 (63,3)	(49,9 ; 75,4)	3,1 ; 71,6*
Carcinome salivaire sécrétoire (MASC)	38	32 (84,2)	(68,8 ; 94)	2,8 ; 73,5*
Cancer du sein (sécrétoire)	12	10 (83,3)	(51,6 ; 97,9)	5,5 ; 69,9*
Cancer du sein (non sécrétoire)	2	NE, RP	NA	4,2
Cancer du sein (NOS)	2	NE, NE	NA	NA
Cancer du sein (Ductal)	1	MP	NA	NA
Cancer de la thyroïde	33	20 (60,6)	(42,1 ; 77,1)	5,6 ; 60,7
Cancer colorectal	17	6 (35,3)	(14,2 ; 61,7)	5,6* ; 24*
Tumeurs neuroendocrines	8	5 (62,5)	(24,5 ; 91,5)	7,4 ; 31,1
Tête et cou	5	3 (60,0)	(14,7 ; 94,7)	4,0 ; 56,5*
Cancer pancréatique	6	4 (66,7)	(22,3 ; 95,7)	5,6* ; 12,9
Cancer primitif inconnu	3	1 (33,3)	(0,8 ; 90,6)	9,1
Cancer de l'ovaire	1	Non RC/MP	NA	NA
Carcinome endométrial	1	RP	NA	38,2
Cholangiocarcinome	1	RP	NA	9,3
Cancer gastrointestinal (autres)	1	RC	NA	30,4
Cancer gastrointestinal (non CRC)	1	MP	NA	NA
Neuroblastome	1	NE	NA	NA
Cancer de la prostate	1	MP	NA	NA
Cancer du pénis	1	MP	NA	NA
Cancer de la surrénale	1	MP	NA	NA
* Censuré ORR : Taux de Réponse Objective ; DOR: Durée de réponse ; MASC: Carcinome sécrétoire des glandes salivaires de type mammaire ; NA: non applicable en raison du faible nombre ou du manque de réponse ; NOS (not otherwise specified) : type non spécifique ; CRC : cancer colorectal ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; MP : Maladie progressive ; NE : non évaluable				

En raison de la rareté des tumeurs exprimant une fusion du gène *NTRK*, les patients ont été étudiés parmi plusieurs types de tumeurs sur un nombre limité de patients selon le type de tumeur, entraînant une incertitude sur l'estimation du taux de réponse objective (ORR) pour chaque type de tumeur. L'ORR sur la population totale peut ne pas refléter la réponse attendue dans un type de tumeur spécifique.

L'ORR chez les 122 patients présentant une caractérisation moléculaire large avant le traitement par Rozlytrek était de 59,8 % [IC à 95 % : 50,6 ; 68,6]; sur ces patients, l'ORR chez les 97 patients qui présentaient d'autres altérations génomiques en plus de la fusion du gène *NTRK* était de 55,7 % [IC à 95 % : 45,2 ; 65,8] et l'ORR chez les 25 patients sans autre altération génomique était de 76 % [IC à 95 % : 54,9 ; 90,6].

Réponse intracrânienne

Une évaluation centralisée indépendante a été conduite dans un sous-groupe de 36 patients adultes présentant à l'inclusion des métastases cérébrales, dont 20 étaient porteurs de lésions cérébrales mesurables. La réponse intracrânienne (IC), évaluée par CRI selon les critères RECIST v. 1.1, a été rapportée chez 14 de ces 20 patients (7 RC et 7 RP), avec un ORR de 70 % (IC à 95 % : 45,7 ; 88,1) et une DOR médiane de 19,7 mois (IC à 95 % : 7,4 ; 26,6). Cinq de ces 20 patients avaient reçu une radiothérapie intracrânienne cérébrale dans les 2 mois précédant l'initiation du traitement par Rozlytrek.

Tumeurs cérébrales primitives

Parmi les trois essais, 16 patients adultes présentant des tumeurs cérébrales primitives ont été traités par Rozlytrek, avec un minimum de 12 mois de suivi. Sur ces 16 patients adultes, deux patients ont obtenu une réponse objective évaluée par CRI selon les critères RANO.

Efficacité dans la population pédiatrique

L'efficacité de Rozlytrek a été évaluée chez 44 patients pédiatriques atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK*, inclus dans les études STARTRK-NG ou TAPISTRY.

Pour être inclus dans l'analyse, les patients devaient avoir des tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* confirmée; ayant au moins 6 mois de suivi, aucun traitement antérieur par un inhibiteur de TRK, avoir reçu au moins une dose d'entrectinib et présenter une maladie mesurable ou évaluable à l'inclusion. Les patients ont reçu des doses de Rozlytrek comprises entre 20 mg et 600 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était l'ORR confirmé évalué par CRI selon les critères RECIST v1.1 pour les tumeurs extra-crâniennes et selon les critères RANO pour les tumeurs primitives du SNC. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient la durée de la réponse confirmée évaluée par CRI et le délai jusqu'à la première réponse objective confirmée (RC ou RP).

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et pathologiques étaient: 45,5 % d'hommes, âge médian de 4 ans (intervalle : 2 mois à 15 ans), 52,3 % de type caucasien, 34,1 % de type asiatique et 9,1 % de type hispanique ou latino-américain, avec une surface corporelle médiane de 0,73 m² (intervalle : 0,2-1,9 m²). A l'inclusion, 23,8 % des patients avaient une maladie métastatique, 76,2 % avaient une maladie localement avancée et 43,2 % n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur cancer. La majorité des patients avaient reçu un traitement pour leur cancer, incluant chirurgie (n=24), radiothérapie (n=8) et/ou traitement systémique (n=25). Les sites métastatiques ont inclus d'autres tumeurs (4 patients), le cerveau (3 patients) et les poumons (3 patients). 45,5 % des patients présentaient des tumeurs primitives du SNC. La durée médiane globale de suivi a été de 24,2 mois.

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8: Efficacité globale évaluée par CRI chez les patients pédiatriques atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK

Critère d'efficacité	Rozlytrek n = 44
Critères principaux**	
Taux de réponse objective Nombre de RC + RP ORR % (IC à 95%***)	32/44 72,7 % (57,21 ; 85,04)
Réponse complète, n (%)	20 (45,5 %)
Réponse partielle, n (%)	12 (27,3 %)
Critères secondaires **	
DOR *	
Nombre (%) de patients avec événements	6/32 (18,8 %)
Médiane, en mois (IC à 95%)	NE (25,4 ; NE)
Réponse durable à 6 mois, % (IC à 95%)	97 % (90 ; 100)
Réponse durable à 9 mois, % (IC à 95%)	97 % (90 ; 100)
Réponse durable à 12 mois, % (IC à 95%)	84 % (70 ; 99)
NE = non évaluable. * Médiane et taux sans événement basés sur les estimations de Kaplan-Meier ** Inclut les patients avec une maladie mesurable ou évaluable. Analyse BICR selon les critères RECIST v1.1 pour les tumeurs solides (24 patients) et selon les critères RANO pour les tumeurs primaires du SNC (20 patients) *** Intervalles de confiance (IC) calculés par la méthode de Clopper-Pearson.	

Le taux de réponse objective et la durée de la réponse par type de tumeur chez les patients pédiatriques atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Efficacité par type de tumeur chez les patients pédiatriques atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK

Type de tumeur	Patients (n=44)	ORR	DOR	
		n (%)	IC à 95%	Intervalle (mois)
SNC primaire	20	10 (50)	(27,2 ; 72,8)	5,5 ; 42,3*
Fibrosarcome infantile	11	10 (90,9)	(58,7 ; 99,8)	5,7* ; 24*
Cellules fusiformes	8	8 (100,0)	(63,1 ; 100)	5,4* ; 23*
Sarcome (autre)	2	RP ; Non RC/Non MP	NA	3,7*
Mélanome	1	RC	NA	42,4*
Cancer du rein	1	RP	NA	9,2*
Cancer de la thyroïde	1	RC	NA	11,1
* Censurées ORR : Taux de Réponse Objective ; DOR : Durée de Réponse; NA : non applicable en raison d'un petit nombre ou d'un manque de réponse ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; MP : maladie progressive				

En raison de la rareté des tumeurs exprimant une fusion du gène NTRK, les patients étudiés présentaient plusieurs types de tumeurs avec un nombre de patients limité pour certains types de tumeurs, entraînant une incertitude dans l'estimation du taux de réponse objective (ORR) par type de tumeur. L'ORR dans la population totale peut ne pas refléter la réponse attendue dans un type de tumeur spécifique.

CPNPC ROS1+

L'efficacité de Rozlytrek a été évaluée sur un sous-groupe combiné de patients atteints de CPNPC ROS1+ métastatique, qui recevaient 600 mg de Rozlytrek, par voie orale, une fois par jour et étaient inclus dans un des trois essais cliniques multicentriques, à un seul bras, en ouvert (ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2). Afin d'être inclus dans le sous-groupe combiné, les patients devaient être atteints d'un CPNPC ROS1+, confirmé histologiquement, métastatique ou récurrent, avoir un statut de performance ECOG ≤ 2 , une maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1, un suivi d'au moins 6 mois et ne devaient pas avoir précédemment reçu d'inhibiteur ROS1. A l'inclusion, les lésions cérébrales étaient évaluées pour tous les patients.

Les critères principaux d'efficacité étaient le Taux de Réponse Objective (ORR) et la Durée de Réponse Objective (DOR), évalués par CRI selon les critères RECIST v1.1. Les critères secondaires d'efficacité étaient la Survie Sans Progression (PFS), la Survie Globale (OS) et, chez les patients porteurs de métastases cérébrale à l'inclusion, le Taux de Réponse Objective intracrânienne (IC-ORR) et la Durée de Réponse Objective intracrânienne (IC-DOR) (également évalués par CRI selon les critères RECIST v1.1).

L'efficacité a été évaluée chez 161 patients atteints d'un CPNPC ROS1+. A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques étaient les suivantes : 35,4 % d'hommes d'âge médian 54 ans (de 20 ans à 86 ans), 24,2 % et 4,3 % étaient âgés de plus de 65 ans et 75 ans, respectivement, 44,1 % de type caucasien, 45,3 % de type asiatique, 4,3 % de type africain, 2,6 % de type hispanique ou Latino-Américains et 62,7 % n'avait jamais fumé. Le score de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (41 %), 1 (49,1 %) ou 2 (9,9 %). La plupart des patients (98,1 %) présentait des métastases [les sites les plus fréquents étaient les ganglions lymphatiques (69,6 %), le poumon (50,3 %) et le cerveau (32,9 %)], 1,9 % des patients présentaient une tumeur localement avancée et 37,3 % des patients n'avaient jamais reçu de traitement systémique pour leur maladie métastatique. La positivité de *ROS1* a été déterminée par NGS chez 83 % des patients, par FISH chez 9 % des patients, et par RT-PCR chez 8 % des patients. La durée de suivi médiane, depuis la première dose, était de 15,8 mois.

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1+ sont résumés dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Efficacité globale (CRI) chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1+

Critère d'efficacité	Rozlytrek n = 161
Critères principaux (évalués par CRI, RECIST 1.1)	
Taux de réponse objective Nombre de RC+RP ORR (%) [IC à 95 %***]	108/161 67,1 % (59,25; 74,27)
Réponse complète, n (%)	14 (8,7 %)
Réponse partielle, n (%)	94 (58,4 %)
Durée de réponse*	
Nombre (%) de patients avec événements	48/108 (44,4 %)
Intervalle (mois)	1,8** ; 42,3**
Réponse durable à 6 mois (%) [IC à 95 %]	83 % (76; 90)
Réponse durable à 9 mois (%) [IC à 95 %]	75 % (67 ; 84)
Réponse durable à 12 mois (%) [IC à 95 %]	63 % (53 ; 73)
Critères secondaires (évalués par CRI, RECIST 1.1)	
Survie Sans Progression (PFS)*	
Nombre (%) de patients avec événements	82/161 (50,9 %)
PFS à 6 mois (%) [IC à 95 %]	77 % (70 ; 84)
PFS à 9 mois (%) [IC à 95 %]	66 % (58 ; 74)
PFS à 12 mois (%) [IC à 95 %]	55 % (47 ; 64)

Survie globale (OS)*	
Nombre (%) de patients avec événements	38/161 (23,6 %)
OS à 6 mois (%) [IC à 95 %]	91 % (87 ; 96)
OS à 9 mois (%) [IC à 95 %]	86 % (81 ; 92)
OS à 12 mois (%) [IC à 95 %]	81 % (74 ; 87)
*Taux sans événement basés sur les estimations de Kaplan-Meier	
**Censuré	
***Intervalles de confiance (IC) calculés par la méthode de Clopper-Pearson.	

Chez les patients atteints d'un CBNPC ROS1+, évaluables pour l'efficacité, avec un suivi ≥ 12 mois (n=94), le Taux de Réponse Objective était de 73,4 % (IC à 95 % : 63,3 – 82), la médiane de durée de réponse était de 16,5 mois (IC à 95 % : 14,6 – 28,6) et la médiane de survie sans progression était de 16,8 mois (IC à 95 % : 12 – 21,4).

Réponse intracrânienne

Une évaluation centralisée indépendante a été conduite dans un sous-groupe de 46 patients adultes atteints d'un CPNPC ROS1+, dont 24 présentaient des métastases cérébrales à l'inclusion. La réponse intracrânienne, évaluée par CRI selon les critères RECIST v. 1.1, a été rapportée chez 19 de ces 24 patients (3 RC et 16 RP), avec un ORR de 79,2 % (IC à 95 % : 57,8 - 92,9). Le pourcentage de patients (IC à 95 %) avec une durée de réponse ≥ 6 mois, ≥ 9 mois et ≥ 12 mois était de 76 % (56 – 97), 62 % (38 – 86) et 55 % (29 – 80), respectivement (estimations Kaplan-Meier). Neuf de ces 24 patients avaient reçu une radiothérapie intracrânienne cérébrale dans les 2 mois précédant l'initiation du traitement par Rozlytrek.

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence Européenne des Médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques d'entrectinib et de son principal métabolite actif (M5) ont été caractérisés chez des patients atteints de tumeurs solides *NTRK*+ et de CPNPC *ROS1*+, ainsi que chez des sujets sains. La pharmacocinétique d'entrectinib et de son métabolite M5 est linéaire et n'est pas dose-dépendante ou temps-dépendant. L'état d'équilibre est atteint en une semaine pour entrectinib et deux semaines pour le métabolite M5, après une administration quotidienne de Rozlytrek.

D'après des données *in vitro*, entrectinib est un substrat de faible affinité de la P-gp. La contribution exacte de la P-gp *in vivo* n'est pas connue. Le métabolite M5 est un substrat de la P-gp. L'entrectinib n'est pas un substrat de la BCRP mais son métabolite M5 est un substrat de la BCRP. Entrectinib et le métabolite M5 ne sont pas des substrats des transporteurs d'anions organiques OATP1B1 ou OATP1B3.

Absorption

Après administration d'une dose orale unique de 600 mg de Rozlytrek, non à jeun, chez des patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* et d'un CPNPC *ROS1*+, entrectinib a été rapidement absorbé, le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) étant d'environ 4 à 6 heures. D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'état d'équilibre plasmatique est atteint en 5 jours pour entrectinib, à la dose de 600 mg une fois par jour.

La prise de nourriture n'a eu aucun effet significatif, d'un point de vue clinique, sur la biodisponibilité d'entrectinib.

Chez des sujets sains adultes, l'ASC et la $C_{\max}$ de Rozlytrek sous forme de granulés pelliculés étaient similaires à celles des gélules. Rozlytrek gélules administrées en suspension dans l'eau ou le lait, par voie orale, ou administré par sonde gastrique ou nasogastrique, entraîne une ASC et une $C_{\max}$ similaires à celles des gélules avalées entières.

Distribution

Entrectinib et son principal métabolite actif, le M5, se lient fortement aux protéines plasmatiques chez l'homme, indépendamment des concentrations du médicament. Dans le plasma humain, entrectinib et le métabolite M5 avaient un taux similaire de liaison aux protéines, soit > 99 % aux concentrations cliniquement pertinentes.

Après une dose orale unique d'entrectinib, le volume de distribution (moyenne géométrique) (V_z/F) était de 600 L, ce qui suggère une large distribution de la substance active. Entrectinib a démontré, à l'état d'équilibre, des ratios de concentration cerveau-plasma entre 0,4 et 2,2 dans plusieurs espèces animales (souris, rats et chiens), à des expositions systémiques cliniquement pertinentes.

Biotransformation

Entrectinib est métabolisé principalement par le CYP3A4 (~76 %). Les contributions mineures de plusieurs autres CYP et de l'UGT1A4 ont été estimées à < 25 % au total. Le métabolite actif M5 (formé par le CYP3A4) et le N-glucuroconjugué direct, le M11 (formé par l'UGT1A4), sont les deux métabolites majeurs identifiés dans la circulation.

Élimination

A partir d'une estimation sur un modèle pharmacocinétique de population, l'accumulation moyenne à l'état d'équilibre, après administration de 600 mg d'entrectinib une fois par jour, était de 1,89 ($\pm 0,381$) et de 2,01 ($\pm 0,437$) pour le métabolite M5. Après administration d'une dose unique de [^{14}C]-entrectinib, 83 % de radioactivité a été excrétée dans les fèces (36 % de la dose était sous forme inchangée d'entrectinib et 22 % était sous forme de métabolite M5), avec une excrétion minime dans les urines (3 %).

Entrectinib et le métabolite M5 représentent environ 73 % de la radioactivité dans la circulation générale à la $C_{\max}$, et près de la moitié de la radioactivité totale à l'ASC_{inf}.

L'analyse pharmacocinétique de population a estimé la clairance apparente (CL/F) à 19,6 L/h et 52,4 L/h pour entrectinib et le métabolite M5, respectivement. Les demi-vies d'élimination d'entrectinib et du métabolite M5 ont été estimées à 20 et 40 heures, respectivement.

Linéarité/Non-linéarité

Entrectinib présente une cinétique linéaire dans la plage de doses de 100 mg à 600 mg.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Population pédiatrique

La pharmacocinétique d'entrectinib a été évaluée chez 78 patients âgés de plus de 1 mois. Chez les patients de > 1 mois à ≤ 6 mois, la dose administrée était de 250 mg/m² ; chez les patients > 6 mois, la dose administrée était de 300 mg/m² basé sur cinq catégories de surface corporelle, avec une dose maximum de 600 mg pour les enfants avec une surface corporelle $\geq 1,51$ m².

Les données issues des analyses de pharmacocinétique de population montrent que chez les patients pédiatriques âgés de plus de 6 ans, une dose de 300 mg de Rozlytrek une fois par jour pour une surface

corporelle comprise entre 0,81 m² et 1,10 m², une dose de 400 mg de Rozlytrek une fois par jour pour une surface corporelle comprise entre 1,11 m² et 1,50 m² et une dose de 600 mg de Rozlytrek une fois par jour pour une surface supérieure ou égale à 1,51 m² se traduisent par une exposition systémique similaire à celle atteinte chez les adultes traités par une dose de 600 mg de Rozlytrek une fois par jour.

Les données issues d'une analyse non compartimentale chez les patients âgés de 1 mois à < 6 ans ont démontré que l'exposition systémique de la somme d'entrectinib et du métabolite M5 chez les patients pédiatriques recevant 250 mg/m² ou 300 mg/m² de Rozlytrek une fois par jour était généralement plus faible que l'exposition systémique moyenne des patients adultes traités par 600 mg de Rozlytrek une fois par jour. La dose recommandée dans cette catégorie d'âge est basée sur les données d'efficacité et de tolérance disponibles.

Patients âgés

L'analyse pharmacocinétique n'a révélé aucune différence d'exposition à entrectinib entre les patients âgés de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes.

Insuffisance rénale

Entrectinib et son métabolite actif M5 sont excrétés de manière inchangée en quantités négligeables dans les urines (~3 % d'une dose), ce qui indique que la clairance rénale joue un rôle mineur dans l'élimination d'entrectinib. A partir des analyses pharmacocinétiques de population, la pharmacocinétique d'entrectinib n'est pas significativement affectée en cas d'insuffisance rénale. L'impact d'une insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique d'entrectinib n'est pas connu.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique d'entrectinib a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sous-jacente légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C), par rapport à des sujets avec une fonction hépatique normale. Après administration d'une dose unique de 100 mg d'entrectinib, l'ASC_{inf} combinée de l'entrectinib et de M5 n'a révélé aucune modification significative dans les groupes atteints d'insuffisance hépatique comparé au groupe avec une fonction hépatique normale. Le ratio de la moyenne géométrique de l'ASC_{inf} (IC à 90 %) était de 1,30 (0,889 – 1,89) pour le groupe atteint d'insuffisance hépatique légère, 1,24 (0,886 – 1,73) pour le groupe atteint d'insuffisance hépatique modérée, et 1,39 (0,988 – 1,95) pour le groupe atteint d'insuffisance hépatique sévère comparé au groupe avec une fonction hépatique normale. Pour la fraction libre d'entrectinib et M5, le ratio de la moyenne géométrique de l'ASC_{inf} (IC à 90 %) était de 1,91 (1,21 – 3,02) pour le groupe atteint d'insuffisance hépatique légère, 1,57 (1,06 – 2,31) pour le groupe atteint d'insuffisance hépatique modérée, et 2,34 (1,57 – 3,48) pour le groupe atteint d'insuffisance hépatique sévère comparé au groupe avec une fonction hépatique normale. Bien que l'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de la fraction libre ait généralement suivi une direction similaire aux paramètres pharmacocinétiques totaux, en raison de la liaison non spécifique élevée dans le tampon et de la variabilité élevée, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

De plus, il a également été observé que la variabilité de l'exposition systémique était élevée et les expositions observées se chevauchaient dans tous les groupes de l'étude (voir rubrique 4.2).

Effets sur le poids, l'origine ethnique et le genre

Aucune différence cliniquement significative de pharmacocinétique d'entrectinib n'a été observée selon le sexe, l'origine ethnique (Asiatique, Afro-américaine et Caucasienne) et le poids (entre 4 kg et 130 kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite pour établir le potentiel carcinogène de l'entrectinib.

Mutagénicité

L'entrectinib ne s'est pas montré mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse *in vitro* (test d'Ames) mais a démontré une possible ségrégation anormale des chromosomes (aneugénicité) dans des lymphocytes de sang périphérique humain en culture. L'entrectinib n'a pas eu d'effet clastogène ou aneugène dans le test *in vivo* sur micronoyaux de rat et n'a pas induit de lésions de l'ADN dans un test comète chez le rat.

Altération de la fertilité

Aucune étude dédiée n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet de l'entrectinib sur la fertilité. Aucun effet indésirable de l'entrectinib sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observé dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien, à des doses représentant environ 2,4 fois et 0,6 fois, respectivement, l'exposition humaine d'après l'AUC à la posologie recommandée chez l'homme.

Toxicité sur la reproduction

Une étude de développement embryo-foetal chez le rat a mis en évidence une toxicité maternelle (réduction de la consommation de nourriture et de la prise de poids) et des malformations fœtales (y compris des défauts de fermeture et des malformations des vertèbres et des côtes) à la dose de 200 mg/kg/jour d'entrectinib, ce qui représente près de 2 fois l'exposition humaine (AUC) à la posologie conseillée. Un effet dose réponse dépendante diminue le poids corporel des fœtus (faible, modérée et forte dose) et une moindre ossification du squelette (modérée et forte dose) ont été observés à des expositions équivalentes à < 2 fois l'exposition humaine (AUC) à la posologie recommandée.

Etude de toxicité à doses répétées

Au cours des études à doses répétées conduites chez les chiens adultes et les rats (adultes et jeunes), des toxicités liées à l'entrectinib ont été observées au niveau du système nerveux central (convulsions, démarche anormale, tremblements) à des expositions $\geq 0,2$ fois l'exposition humaine [C_{max}] à la posologie recommandée, au niveau de la peau (cicatrices, ulcères) ainsi qu'une diminution de la lignée des globules rouges pour une exposition $\geq 0,1$ fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée. Chez les rats et chiens adultes, des effets sur le foie (augmentation des ALAT et nécroses hépatocellulaires) ont été observés à une exposition $\geq 0,6$ fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée. Chez les chiens, des diarrhées ont également été observées à une exposition $\geq 0,1$ fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée ainsi qu'un allongement de l'intervalle du QT/QTc à $\geq 0,1$ fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée.

Etude toxicologique chez le rat juvénile

Dans une étude de toxicité de 13 semaines chez des rats juvéniles, les animaux recevaient des doses quotidiennes du 7^{ème} au 97^{ème} jour après la naissance (correspondant approximativement chez l'homme à l'intervalle nouveau-né – âge adulte). Outre les effets sur le SNC, la ptose et la peau, une diminution de la lignée des globules rouges, et des effets sur la croissance et le développement ont été observés durant les phases d'administration et de récupération, notamment une perte de poids corporel et un retard de maturation sexuelle (≥ 4 mg/kg/jour, soit environ 0,1 fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée). Des déficits lors des évaluations neurocomportementales incluant une batterie d'observation fonctionnelle (diminution de l'étalement du pied à la pose, diminution de la force de préhension des membres avant et arrière qui semblait se manifester à un âge plus avancé) et des tests d'apprentissage et de mémoire (≥ 8 mg/kg/jour, environ 0,2 fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée), ainsi qu'un rétrécissement du fémur (≥ 16 mg/kg/jour, environ 0,3 fois l'exposition humaine [AUC] à la posologie recommandée) ont été observés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Corps de granulés

Cellulose microcristalline (E460)
Acide tartrique (E334)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Croscarmellose sodique (E468)
Fumarate de stéaryle sodique
Mannitol (E421)
Stéarate de magnésium (E470b)

Enrobage

Dioxyde de titane (E171)
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Polyéthylène glycol 3350
Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l’emballage

Les granulés pelliculés de Rozlytrek sont conditionnés dans un sachet composé d’une feuille laminée PET/Alu/PE. Chaque boîte contient 42 sachets.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Tout médicament non utilisé ou matériel usagé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1460/003

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 juillet 2020
Date du dernier renouvellement : 07 juillet 2023

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l’Agence Européenne des Médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, la mesure ci-après :

Description	Date
Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de mieux caractériser l'efficacité d'entrectinib chez les patients atteints, à l'initial, de maladie du système nerveux central, le titulaire d'AMM doit conduire un essai contrôlé, randomisé versus crizotinib chez les patients naïfs de traitement atteints d'un CPNPC <i>ROS1</i> + et en soumettre les résultats. Le critère principal sera la survie sans progression dans le sous-groupe de patients atteints de métastases cérébrales à l'inclusion. Le rapport d'étude clinique doit être soumis pour :	31 décembre 2027

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14-bis, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Afin de confirmer davantage l'efficacité d'entrectinib, indépendamment de l'histologie, chez les patients adultes et pédiatriques, le titulaire de l'AMM doit soumettre une analyse « poolée » sur un échantillon plus important de patients exprimant une fusion du gène <i>NTRK</i> , issus des études en cours STARTRK-2 et STARTRK-NG et de tout essai clinique complémentaire conduit selon un protocole autorisé. Le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats d'une analyse intermédiaire de sécurité et d'efficacité des patients <i>NTRK</i> adultes et pédiatriques, dont les adolescents, évaluables pour l'efficacité, disponibles selon le plan d'analyse statistique intégré.	31 mars 2027
Afin d'étudier plus précisément l'impact de la présence/l'absence d'autre altération moléculaire sur l'efficacité d'entrectinib, le titulaire d'AMM doit soumettre les résultats issus du profilage génomique tumoral sérique et/ou tissulaire, lorsqu'il est disponible à l'inclusion et lors de la progression, conjointement avec les résultats cliniques par histologie tumorale des patients issus de l'analyse « poolée » actualisée.	31 mars 2027

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI CARTON EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rozlytrek 100 mg gélules
entrectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une gélule contient 100 mg d'entrectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice du produit pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine et à maintenir soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1460/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rozlytrek 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ETIQUETTE FLACON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rozlytrek 100 mg gélules
entrectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une gélule contient 100 mg d'entrectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice du produit pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine et à maintenir soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rozlytrek 200 mg gélules
entrectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une gélule contient 200 mg d'entrectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et le colorant azoïque Jaune Orangé S (E110). Voir la notice du produit pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

90 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine et à maintenir soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1460/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rozlytrek 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ETIQUETTE DU FLACON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rozlytrek 200 mg gélules
entrectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une gélule contient 200 mg d'entrectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et le colorant azoïque Jaune Orangé S (E110). Voir la notice du produit pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

90 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine et à maintenir soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**CARTON EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rozlytrek 50 mg granulés pelliculés en sachet
entrectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet de granulés pelliculés contient 50 mg d'entrectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés pelliculés en sachet

42 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1460/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rozlytrek 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rozlytrek 50 mg granulés pelliculés en sachet
entrectinib
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

Roche

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Rozlytrek 100 mg gélules **Rozlytrek 200 mg gélules** entrectinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Cette notice a été rédigée comme si la personne prenant le médicament la lisait. Si vous donnez ce médicament à votre enfant, veuillez remplacer 'vous' par 'votre enfant' dans toute la notice.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Rozlytrek et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rozlytrek
3. Comment prendre Rozlytrek
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rozlytrek
6. Contenu de l'emballage et informations supplémentaires
7. Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce que Rozlytrek et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Rozlytrek

Rozlytrek est un médicament anticancéreux qui contient une substance active appelée « entrectinib ».

Dans quels cas Rozlytrek est-il utilisé

Rozlytrek est utilisé pour traiter :

- les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 1 mois atteints de tumeurs solides (cancer) qui peuvent être localisées dans différentes parties du corps, causées par une modification du gène appelé Neutrophic Tyrosine Receptor Kinase (*NTRK*), ou
- les adultes atteints d'une forme de cancer appelée « cancer du poumon non à petites cellules » (CPNPC) causée par une modification d'un gène appelé « *ROS1* ».

Ce médicament est utilisé dans les cancers à tumeurs solides lorsque :

- un test a montré que vos cellules cancéreuses présentent une modification des gènes appelés « *NTRK* » (voir « Comment Rozlytrek agit-il » ci-dessous), et
- votre cancer s'est propagé à l'intérieur de l'organe affecté ou à d'autres organes de votre corps ou si une intervention chirurgicale visant à retirer le cancer est susceptible de provoquer de graves complications, et

- vous n'avez préalablement pas reçu de médicaments appelés «inhibiteurs NTRK»
- les autres traitements n'ont pas agi ou ne vous conviennent pas.

Ce médicament est utilisé si votre cancer du poumon (CPNPC) :

- est «ROS1+» - cela signifie que vos cellules cancéreuses présentent une modification dans un gène appelé «ROS1» (voir «Comment Rozlytrek agit-il» ci-dessous), et
- est avancé - par exemple, s'est étendu à d'autres parties de votre corps (métastatique), et
- vous n'avez préalablement pas reçu de médicaments appelés « inhibiteurs de ROS1 ».

Comment Rozlytrek agit-il ?

Rozlytrek agit en bloquant l'action des enzymes défectueuses. Ces enzymes défectueuses sont causées par une modification des gènes NTRK ou ROS1 qui les produisent. Les enzymes défectueuses favorisent la croissance des cellules cancéreuses.

Rozlytrek peut ralentir ou stopper la croissance du cancer. Il peut également aider à diminuer le développement de votre cancer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rozlytrek

Ne prenez jamais Rozlytrek:

- si vous êtes allergique à entrectinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Rozlytrek.

Mises en garde et précautions d'emploi

Interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Rozlytrek si :

- vous avez récemment eu une perte de mémoire, une confusion, des hallucinations ou des modifications de l'état mental
- vous avez eu des fractures osseuses ou des pathologies pouvant augmenter le risque de fractures osseuses, appelées « ostéoporose » ou « ostéopénie »
- vous prenez des médicaments pour diminuer l'acide urique dans votre sang
- vous avez une insuffisance cardiaque (lorsque votre cœur a du mal à pomper correctement le sang pour fournir l'oxygène à tout l'organisme) – les signes peuvent être : une toux, une sensation d'essoufflement ou des gonflements des jambes et des bras
- vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques ou un problème de conduction cardiaque appelé "allongement de l'intervalle QT" – visible sur un « électrocardiogramme » (ECG) ou par des taux faibles d'électrolytes dans votre sang
- vous avez un trouble héréditaire appelé « intolérance au galactose », « déficit congénital en lactase » ou « syndrome de malabsorption du glucose-galactose ».

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Rozlytrek

Prise d'autres médicaments avec Rozlytrek

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris un autre médicament, ou pourriez prendre tout autre médicament. Rozlytrek peut perturber le mécanisme d'action d'autres médicaments, qui eux-mêmes peuvent perturber le mécanisme d'action de Rozlytrek.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants pour :

- les infections fongiques (antifongiques) – comme le ketoconazole, l’itraconazole, le voriconazole, le posaconazole
- le SIDA/infection par le VIH – comme le ritonavir ou le saquinavir
- la dépression – telle que la paroxétine, la fluvoxamine ou un médicament à base de plantes contre la dépression - le millepertuis
- stopper les convulsions ou crises épileptiques – comme la phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital
- la tuberculose – comme la rifampicine ou, la rifabutine.
- les tumeurs solides et hématologiques – topotécane, lapatinib, mitoxantrone, apalutamide, ou méthotrexate
- l’inflammation des articulations ou les maladies auto-immunes articulaires (polyarthrite rhumatoïde) – méthotrexate
- les migraines – ergotamine
- les douleurs sévères – fentanyl
- les maladies mentales (psychoses) ou le Syndrome de Gilles de la Tourette – pimozide
- un rythme cardiaque irrégulier – quinidine
- stopper la formation de caillots sanguins – warfarine ou, dabigatran éxilate
- le reflux gastrique (brûlures d’estomac) – cisapride ou, oméprazole
- baisser le taux de cholestérol sanguin – atorvastatine, pravastatine, ou rosuvastatine
- réprimer la réaction immunitaire du corps ou empêcher le rejet par votre système immunitaire d’un organe transplanté – sirolimus, tacrolimus, ou ciclosporine
- baisser le taux sanguin de sucre – répaglinide ou, tolbutamide
- l’hypertension artérielle – bosentan, félodipine, nifédipine, ou vérapamil
- l’inflammation ou les nausées – dexaméthasone

Si vous êtes dans l’un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Rozlytrek.

Rozlytrek avec des aliments/boissons

Ne buvez pas de jus de pamplemousse ou ne mangez pas de pamplemousse ou d’oranges de Séville pendant votre traitement avec ce médicament. Cela pourrait augmenter la quantité de Rozlytrek dans votre corps à un niveau nocif.

Femmes et contraception

Vous devez éviter d’être enceinte pendant la prise de ce médicament, car il peut être nocif pour l’enfant à naître. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode hautement efficace de contraception :

- pendant toute la durée de traitement, et
- la poursuivre pendant au moins 5 semaines après l’arrêt du traitement.

On ne sait pas si Rozlytrek peut réduire l’effet des médicaments contraceptifs (pilules contraceptives ou implants hormonaux contraceptifs). Vous devez avoir recours à une méthode efficace de contraception supplémentaire telle qu’une méthode barrière (comme le préservatif).

Consultez votre médecin pour connaître les méthodes contraceptives les mieux adaptées pour vous et votre partenaire.

Hommes et contraception

Votre partenaire féminine doit éviter d’être enceinte pendant que vous prenez ce médicament, car il peut être nocif pour l’enfant à naître. Si votre partenaire est une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode hautement efficace de contraception :

- pendant le traitement, et
- la poursuivre pendant au moins 3 mois après l’arrêt du traitement.

Consultez votre médecin pour connaître les méthodes contraceptives les mieux adaptées pour vous et votre partenaire.

Grossesse

- Ne prenez pas Rozlytrek si vous êtes enceinte. Ce médicament peut être nocif pour l'enfant à naître.
- Si vous êtes enceinte pendant le traitement par ce médicament ou au cours des 5 semaines qui suivent la dernière prise de ce médicament, prévenez immédiatement votre médecin.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant la prise de ce médicament. On ignore en effet si Rozlytrek peut passer dans le lait maternel – il pourrait alors être nocif pour l'enfant à naître.

Conduite de véhicules, de vélo et utilisation de machines

Rozlytrek peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Rozlytrek peut aussi provoquer:

- une vision floue
- une sensation de fatigue, des étourdissements, ou une syncope
- avoir une altération de l'état mental, état confusionnel ou vision de choses inexistantes (hallucinations).

Si cela se produit, vous ne devez pas conduire, ni faire du vélo ou utiliser des machines lourdes jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour vous assurer que vous pouvez conduire, faire du vélo ou utiliser des machines.

Rozlytrek contient du :

- **lactose** - un type de sucre. Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.
- **jaune orangé S (E 110) uniquement dans les gélules de 200 mg.** Il s'agit d'un colorant pouvant provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Rozlytrek

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

A quelle dose ?

Pour les adultes :

- La posologie recommandée est de 3 gélules de 200 mg, une fois par jour (quantité totale 600 mg).
- Si vous ne vous sentez pas bien, votre médecin pourra réduire votre dose, suspendre le traitement pendant une courte période ou arrêter définitivement le traitement.

Pour les adolescents et enfants âgés de plus de 1 mois :

- Le médecin de votre enfant déterminera la bonne dose à prendre – basé sur la taille et le poids de l'enfant.
- Le médecin de votre enfant réévaluera la dose et la modifiera si nécessaire.

Rozlytrek est également disponible sous forme de granulés pelliculés en sachet pour les patients qui ne peuvent pas avaler les gélules mais peuvent avaler des aliments mous.

Comment le prendre ?

Rozlytrek peut être pris avec ou sans nourriture.

Votre médecin peut vous demander de prendre les gélules de Rozlytrek de deux façons :

- Avalez chaque gélule entière par voie orale. Ne pas écraser ou mâcher les gélules.
- Prenez-les sous forme de suspension buvable administrée par voie orale (en utilisant une seringue pour administration orale) ou par une sonde d'alimentation, si nécessaire.

Lisez les « Instructions d'Utilisation » à la fin de cette notice

Lisez et suivez attentivement les « **Instructions d'Utilisation** » à la fin de cette notice pour savoir comment prendre ou administrer Rozlytrek. Elles vous montrent comment préparer, mesurer et prendre ou administrer Rozlytrek préparé sous forme de suspension buvable

- par la bouche, ou
- par une sonde d'alimentation (comme une sonde gastrique ou nasogastrique)

Si vous vomissez après avoir pris Rozlytrek

Pour les gélules entières

Si vous vomissez immédiatement après avoir pris une dose de Rozlytrek, prenez une autre dose.

Pour les gélules administrées sous forme de suspension buvable

Si des vomissements ou des crachats partiels ou totaux surviennent immédiatement après l'administration d'une dose au patient, consultez le médecin ou le pharmacien du patient pour les étapes suivantes.

Si vous avez pris plus de Rozlytrek que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Rozlytrek que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou allez immédiatement à l'hôpital. Prenez avec vous la boîte de médicament et cette notice.

Si vous oubliez de prendre Rozlytrek

- Si votre prochaine dose est prévue dans plus de 12 heures, prenez la dose oubliée dès que vous y pensez.
- Si votre prochaine dose est prévue dans moins de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous cessez de prendre Rozlytrek

N'arrêtez pas ce traitement sans en parler à votre médecin. Il est important de prendre ce médicament tous les jours, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament.

Effets indésirables graves

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces effets indésirables graves. Votre médecin pourra alors diminuer votre dose, arrêter temporairement ou définitivement votre traitement si :

- vous avez une toux, une sensation d'essoufflement, ou un œdème des jambes ou des bras (rétention hydrique) ceux-ci peuvent être les signes de troubles cardiaques (insuffisance cardiaque congestive)
- vous vous sentez confus, avez des changements d'humeur, des troubles de la mémoire ou que vous voyez des choses inexistantes (hallucinations)
- vous avez la sensation de vertiges, d'étourdissements ou avez la sensation que votre cœur bat irrégulièrement ou plus vite, qui peuvent être le signe d'un rythme cardiaque anormal,
- vous remarquez des douleurs articulaires, des douleurs osseuses, des déformations ou des changements dans votre capacité à bouger, car cela peut être un signe de fractures
- vous avez des problèmes rénaux ou de l'arthrite - vous pouvez avoir des taux élevés d'acide urique dans votre sang

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets secondaires ci-dessus.

Autres effets indésirables

Prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10 :

- sensation de fatigue
- altérations du goût
- sensation de perte d'équilibre ou de vertige
- vision floue
- gonflement
- diarrhées ou constipation
- être ou se sentir malade
- difficulté à avaler
- sensation de toucher anormale à type de démangeaisons, de picotements ou une sensation de brûlure
- éruption cutanée;
- sensation d'essoufflement
- toux ou fièvre
- maux de tête
- prise de poids
- vomissements
- douleurs ou faiblesse musculaires
- douleur, y compris douleurs dorsales, douleurs cervicales, douleurs musculosquelettiques, douleurs dans les membres
- maux d'estomac
- douleur articulaire
- sensation désagréable anormale dans les bras ou les jambes
- perte de la coordination musculaire, marche instable
- perturbation du sommeil
- infection pulmonaire
- infection urinaire

- impossibilité à vider complètement votre vessie
- perte d'appétit
- hypotension
- diminution d'un type de globules blancs appelé neutrophiles
- nombre insuffisant de globules rouges (anémie)
- augmentation des taux sanguins de certaines enzymes hépatiques (ASAT/ALAT)
- augmentation du taux sanguin de créatinine (normalement éliminée dans l'urine par les reins)

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 :

- troubles de l'humeur
- déshydratation
- liquide autour de vos poumons
- évanouissement
- peau plus sensible à la lumière extérieure

Peu fréquents: peuvent toucher moins de 1 personne sur 100 :

- changements de certains composés chimiques dans votre sang causés par un relargage rapide des cellules tumorales cela peut entraîner des dommages au niveau des organes, dont les reins, le cœur et le foie.

Prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rozlytrek

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon, après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Conserver les gélules dans l'emballage d'origine et maintenir le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.
- Après préparation sous forme de suspension buvable, conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et utiliser dans les 2 heures suivant la préparation.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et informations supplémentaires

Ce que contient Rozlytrek

La substance active est l'entrectinib.

Rozlytrek 100 mg : une gélule contient 100 mg d'entrectinib.

Rozlytrek 200 mg : une gélule contient 200 mg d'entrectinib.

Les autres composants sont :

- *Contenu de la gélule* : Acide tartrique (E334), lactose (voir rubrique 2 « Rozlytrek contient du lactose »), hypromellose (E464), crospovidone (E1202), cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E572).
- *Enveloppe de la gélule* : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (pour Rozlytrek 100 mg, gélule), Jaune orangé S (E 110) (pour Rozlytrek 200 mg, gélule. Voir la rubrique 2 'Rozlytrek contient du Jaune orangé S (E 110)').
- *Encre d'impression* : Gomme laques, propylène glycol, laque d'aluminium carmin d'indigo (E132).

Comment se présente Rozlytrek et contenu de l'emballage

Rozlytrek 100 mg gélules se présente sous forme d'une gélule jaune opaque, avec la mention ENT 100 imprimée en bleu sur le corps de la gélule.

Rozlytrek 200 mg gélules se présente sous forme d'une gélule orange opaque, avec la mention ENT 200 imprimée en bleu sur le corps de la gélule.

Les gélules sont conditionnées en flacons contenant soit:

- 30 gélules de Rozlytrek 100 mg, soit
- 90 gélules de Rozlytrek 200 mg.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>,

7. Instructions d'Utilisation

Rozlytrek (entrectinib)

Gélules pour voie orale

(administrées en gélules entière ou sous forme de suspension buvable)

Ces instructions d'utilisation contiennent des informations sur la façon de préparer, de prendre et d'administrer les gélules de Rozlytrek.

Les gélules de Rozlytrek peuvent être avalées entières ou préparées sous forme de suspension et prises ou administrées par la bouche ou à l'aide d'une sonde gastrique ou nasogastrique.

Avant de commencer

- **Lisez ces instructions d'utilisation** avant de prendre ou d'administrer les gélules de Rozlytrek.
- Demandez à votre professionnel de santé de vous montrer comment utiliser Rozlytrek avant de débiter le traitement.
- Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Rozlytrek, demandez plus d'informations à votre professionnel de santé.

Informations importantes que vous devez connaître avant de préparer et de prendre ou administrer Rozlytrek

- Votre professionnel de santé doit vous montrer comment préparer et prendre ou administrer correctement une dose de Rozlytrek gélules. Veillez à toujours prendre ou administrer les gélules de Rozlytrek en suivant exactement les indications de votre professionnel de santé.
- **Ne pas** prendre ou administrer Rozlytrek à quelqu'un d'autre avant qu'on ne vous ait montré comment préparer et prendre ou administrer Rozlytrek correctement.
- Laver- vos mains avant et après avoir utilisé Rozlytrek. **Ne pas** toucher vos yeux, votre nez ou votre bouche durant la préparation de la suspension buvable.
- Vérifier la date de péremption et que le produit ne soit pas endommagé avant utilisation. **Ne pas** utiliser si la date de péremption est dépassée ou que le produit est endommagé.
- Pour les gélules entières, si vous vomissez immédiatement après avoir pris une dose de Rozlytrek, reprenez une autre dose.
- Pour la suspension buvable, si des vomissements ou des crachats partiels ou totaux surviennent immédiatement après l'administration d'une dose au patient, consultez le médecin ou le pharmacien du patient pour les étapes suivantes.
- La suspension buvable doit être administrée dans les 2 heures suivant la préparation.

Administration de Rozlytrek en gélule entière par voie orale

Votre professionnel de santé décidera de la dose quotidienne de Rozlytrek adaptée à votre cas ou à celui de votre enfant.

- Avaler les gélules entières, avec ou sans nourriture, avec un peu d'eau potable, conformément aux instructions de votre professionnel de santé.
- Ne pas écraser ou mâcher les gélules.

Administration de Rozlytrek sous forme de suspension buvable – par voie orale ou à l'aide d'une sonde gastrique ou nasogastrique

Si vous ou votre enfant ne pouvez pas avaler les gélules entières, les gélules de Rozlytrek peuvent être préparées sous forme de suspension (dans de l'eau ou du lait) et prises ou administrées par voie orale ou par une sonde d'alimentation.

Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre de gélules à utiliser, la quantité exacte de liquide (eau ou lait) à mélanger avec le contenu de la/des gélule(s) nécessaire pour préparer la suspension et la quantité exacte de suspension (mL) à prélever pour obtenir la dose prescrite de Rozlytrek à prendre ou à administrer.

Le **tableau 1** présente la dose prescrite, le nombre et le dosage des gélules nécessaires, la quantité d'eau ou de lait à mélanger avec le contenu de la/des gélule(s) pour préparer la suspension, et la quantité de suspension à prélever pour obtenir la dose prescrite à prendre ou à administrer.

Vous devrez peut-être mesurer une quantité de suspension plus faible que celle que vous avez préparée pour prendre ou administrer la dose prescrite exacte de Rozlytrek.

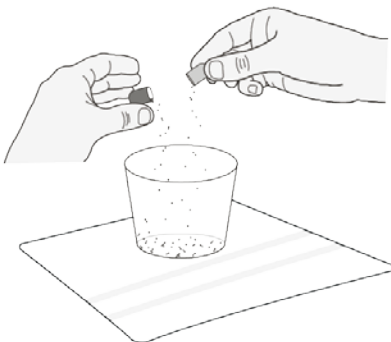
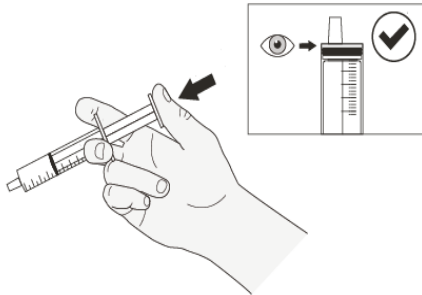
Tableau 1. Préparation des gélules de Rozlytrek sous forme de suspension			
Dose prescrite de Rozlytrek à administrer	Nombre de gélules de 100 mg ou de 200 mg nécessaires	Quantité d'eau ou de lait à mélanger avec le contenu de la/des gélule(s) pour préparer la suspension	Quantité de suspension à prélever pour obtenir la dose prescrite
20 mg	Une 100 mg	5 mL	1 mL
30 mg	Une 100 mg	5 mL	1,5 mL
40 mg	Une 100 mg	5 mL	2 mL
50 mg	Une 100 mg	5 mL	2,5 mL
60 mg	Une 100 mg	5 mL	3 mL
70 mg	Une 100 mg	5 mL	3,5 mL
80 mg	Une 100 mg	5 mL	4 mL
90 mg	Une 100 mg	5 mL	4,5 mL
100 mg	Une 100 mg	5 mL	5 mL
110 mg	Une 200 mg	10 mL	5,5 mL
120 mg	Une 200 mg	10 mL	6 mL
130 mg	Une 200 mg	10 mL	6,5 mL
140 mg	Une 200 mg	10 mL	7 mL
150 mg	Une 200 mg	10 mL	7,5 mL
200 mg	Une 200 mg	10 mL	10 mL

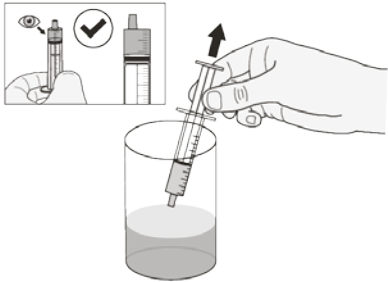
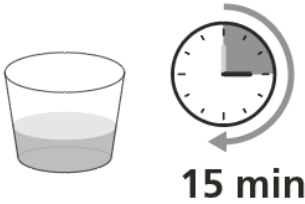
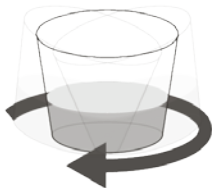
300 mg	Trois 100 mg	15 mL	15 mL
400 mg	Deux 200 mg	20 mL	20 mL
600 mg	Trois 200 mg	30 mL	30 mL

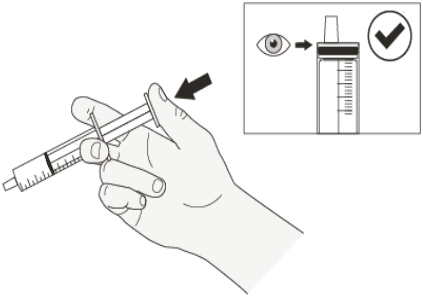
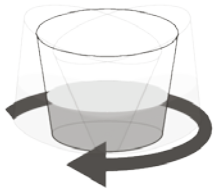
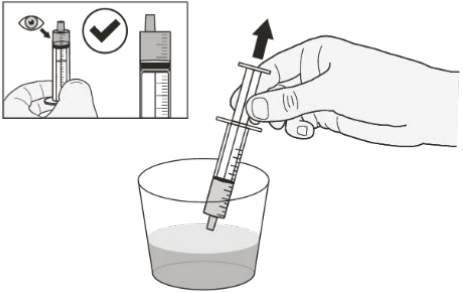
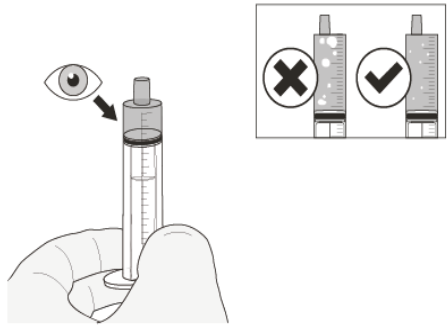
Pour préparer la suspension, vous aurez besoin :

- Du nombre de gélules indiqué par votre professionnel de santé
- D'un verre vide propre (non inclus dans la boîte)
- D'un verre d'eau potable ou de lait à température ambiante (moins de 30 °C)
- D'une seringue orale (fournie par votre pharmacien) avec des graduation 0,5 mL
- D'une serviette en papier
-

Préparation d'une suspension de Rozlytrek

Étape 1 : Lavez-vous les mains.	
Étape 2. Comptez le nombre de gélules indiquées par votre professionnel de santé pour préparer la suspension.	
Étape 3. Placez un verre vide propre sur une serviette en papier	
Étape 4. Tapotez la gélule pour en détacher le contenu.	
Étape 5 : Tenez la gélule au-dessus du verre vide propre pour éviter de la renverser.	
Étape 6 : Ouvrez la gélule en appuyant doucement sur la gélule et en écartant délicatement les deux faces. Versez le contenu dans le verre propre (Figure A).	
Étape 7 : Tapotez les deux côtés de l’enveloppe de la gélule et vérifiez que tout le contenu a été versé dans le verre. • Si le contenu de la gélule est renversé en dehors du verre, videz le contenu du verre et utilisez une autre gélule. Allez à l’étape C1 pour les instructions de nettoyage, puis recommencez à l’étape 1.	
Étape 8 : Poussez le piston de la seringue jusqu’en bas pour éliminer l’air éventuellement présent dans la seringue orale (Figure B).	
Étape 9 : Prenez un verre d’eau potable ou de lait à température ambiante (inférieur à 30 °C).	

En utilisant la seringue, prélevez le volume exact* d'eau potable ou de lait à température ambiante dans le verre (Figure C). <i>*Votre professionnel de santé vous indiquera la quantité de liquide à utiliser.</i> Ne pas utiliser d'autres types de liquide.	 Figure C
Étape 10 : Ajoutez l'eau ou le lait de la seringue au verre contenant le contenu de la/des gélule(s) (Figure D).	 Figure D
Étape 11. Laissez la suspension reposer pendant 15 minutes (Figure E). Remarque : Il est important de le faire pour obtenir une suspension homogène, sinon vous pourriez ne pas obtenir la dose correcte.	 Figure E
Étape 12. Agitez la suspension plusieurs fois afin de mélanger uniformément le médicament dans le liquide (Figure F). Remarque : la suspension sera trouble si vous avez utilisé de l'eau.	 Figure F
Étape 13. Appuyez à fond sur le piston de la seringue pour éliminer l'air éventuellement présent dans la seringue (Figure G).	

	 Figure G
Etape 14. Remuez à nouveau le verre avec le médicament avant de placer la seringue dans le verre (Figure H).	 Figure H
Etape 15. Placez immédiatement la seringue dans le verre, tirez lentement le piston et prélevez le volume exact de suspension pour obtenir votre dose prescrite de Rozlytrek (Figure I). • Votre professionnel de santé vous indiquera la quantité de suspension à prélever pour la dose prescrite. • Ne pas attendre pour prélever la suspension. S'il reste trop longtemps en place, le médicament peut se déposer jusqu'au fond et vous pourriez ne pas recevoir la dose correcte.	 Figure I
Etape 16. Vérifiez la quantité dans la seringue (Figure J). L'extrémité de la seringue pointant vers le haut, vérifiez : • que vous avez prélevé le volume exact de suspension • qu'il n'y a pas de grosses bulles Remarque : Si vous n'avez pas prélevé le volume exact ou s'il y a de grosses bulles à l'intérieur : • remettez la seringue dans le verre • repoussez le médicament dans le verre • puis prélevez à nouveau le médicament (commencez à l'étape 15). Agitez rapidement la seringue. Administrez Rozlytrek immédiatement après l'avoir prélevé dans la seringue.	 Figure J

Si le médicament n'est pas pris **dans les 2 heures**, jetez le médicament de la seringue. Allez à l'étape C1 pour les instructions de nettoyage et puis recommencez à l'étape 2 pour mélanger une nouvelle dose.

Administration par voie orale

Étape A1. Asseyez le patient en position verticale lors de l'administration d'une dose de Rozlytrek par voie orale (**Figure K**).

Placez la seringue dans la bouche en mettant le bout contre l'une des joues.

Poussez lentement le piston jusqu'au bout.

Remarque : administrer Rozlytrek trop rapidement peut provoquer un étouffement.



Figure K

Étape A2. Vérifiez qu'il ne reste pas de médicament dans la seringue orale (**Figure L**).

Si la suspension reste dans la seringue orale, répétez l'étape A1.

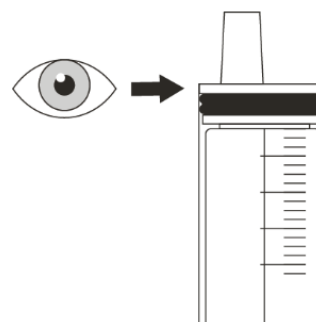


Figure L

Étape A3. Donnez un peu d'eau juste après avoir administré la dose prescrite de Rozlytrek.

En cas d'arrière-goût prononcé, l'enfant peut être nourri au sein ou recevoir du lait.

Administration par une sonde gastrique ou nasogastrique

Si vous donnez la suspension à l'aide d'une sonde nasogastrique ou gastrique placée médicalement. Vérifiez les instructions du fabricant pour la taille et les dimensions de la sonde entérale. Assurez-vous que la taille de la sonde est d'au moins 8 French ou plus pour éviter l'obstruction de la sonde si vos aliquotes (quantité de suspension) sont de 3 mL ou plus.

Pour prendre ou administrer des doses de Rozlytrek de 3 mL ou plus, fractionnez la dose et administrez-la en au moins 2 parties. Rincez la sonde avec la même quantité d'eau ou de lait après avoir administré chaque partie.

Les nouveau-nés et les enfants présentant des restrictions liquidiennes peuvent nécessiter des volumes de rinçage minimaux de 1 mL à 3 mL pour délivrer Rozlytrek. Les aliquotes doivent être ajustées en conséquence.

Pour prendre ou administrer des doses de 30 mL de Rozlytrek, répartissez la dose en au moins trois portions de 10 mL. Rincez la sonde avec la même quantité d'eau ou de lait après avoir administré chaque partie. La sonde doit être rincée avec de l'eau ou du lait après l'administration de Rozlytrek.

En cas de questions, consultez votre professionnel de santé.

Étape B1

Placez le bout de la seringue dans la sonde nasogastrique/gastrique. Appuyez lentement sur le piston jusqu'au bout pour administrer la dose complète de Rozlytrek (**Figure M1 et M2**).

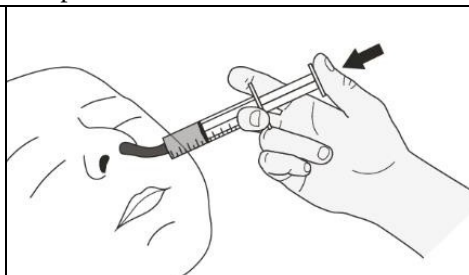


Figure M1

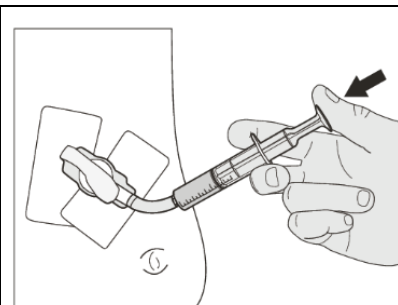


Figure M2

Étape B2

Vérifiez qu'il ne reste pas de médicament dans la seringue (**Figure N**).

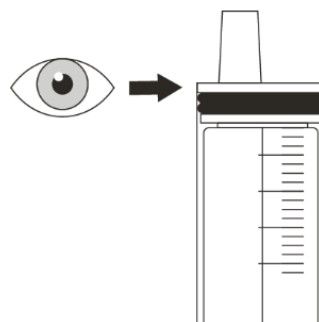


Figure N

Étape B3

Rincez la sonde nasogastrique/gastrique avec de l'eau ou du lait* juste après l'administration de la dose prescrite (**Figure O1 et O2**).

**Votre professionnel de santé vous indiquera la quantité d'eau ou de lait à utiliser pour le rinçage.*

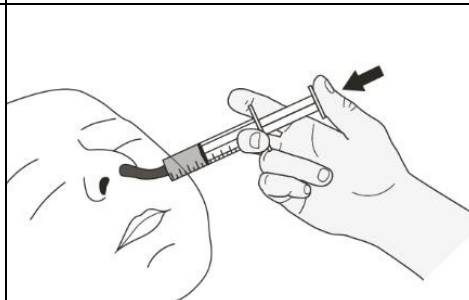


Figure O1

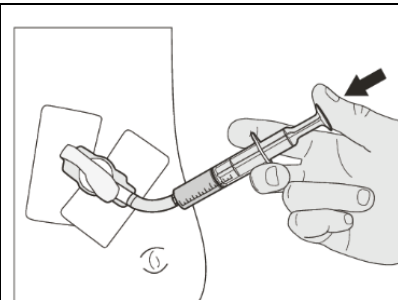


Figure O2

Étape C1		

- Lavez-vous les mains et tous les éléments utilisés pour administrer Rozlytrek.
- Retirez le piston de la seringue du corps de la seringue.
- Utilisez uniquement de l'eau propre pour rincer les parties de la seringue et le verre utilisé pour préparer la suspension. Laissez sécher tous les éléments avant la prochaine utilisation.
- Remettez le piston de la seringue dans le corps de la seringue lorsqu'il est sec.
- Tout médicament non utilisé ou déchet, y compris la suspension restante (non administrée), doit être mis dans des déchets solides et éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
- Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Conservation de Rozlytrek

- A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C dans l'emballage extérieur d'origine et conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.
- Jeter Rozlytrek en cas d'exposition à des températures supérieures à 30 °C.
- Après préparation sous forme de suspension buvable, conserver à une température ne dépassant pas 30°C et utiliser dans les 2 heures qui suivent la préparation.
- Tenir toujours Rozlytrek hors de la vue et de la portée des enfants.

Notice : Information du patient

Rozlytrek 50 mg granulés pelliculés en sachet entrectinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Cette notice a été rédigée comme si la personne prenant le médicament la lisait. Si vous donnez ce médicament à votre enfant, veuillez remplacer 'vous' par 'votre enfant' dans toute la notice.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Rozlytrek et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rozlytrek
3. Comment prendre Rozlytrek
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rozlytrek
6. Contenu de l'emballage et informations supplémentaires
7. Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce que Rozlytrek et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Rozlytrek

Rozlytrek est un médicament anticancéreux qui contient une substance active appelée « entrectinib ».

Dans quels cas Rozlytrek est-il utilisé

Rozlytrek est utilisé pour traiter :

- les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 1 mois atteints de tumeurs solides (cancer) qui peuvent être localisées dans différentes parties du corps, causées par une modification du gène appelé Neutrophic Tyrosine Receptor Kinase (*NTRK*), ou
- les adultes atteints d'une forme de cancer appelée « cancer du poumon non à petites cellules » (CPNPC) causée par une modification d'un gène appelé « *ROS1* ».

Ce médicament est utilisé dans les cancers à tumeurs solides lorsque :

- un test a montré que vos cellules cancéreuses présentent une modification des gènes appelés « *NTRK* » (voir « Comment Rozlytrek agit-il » ci-dessous), et
- votre cancer s'est propagé à l'intérieur de l'organe affecté ou à d'autres organes de votre corps ou si une intervention chirurgicale visant à retirer le cancer est susceptible de provoquer de graves complications, et
- vous n'avez préalablement pas reçu de médicaments appelés « inhibiteurs *NTRK* »

- les autres traitements n'ont pas agi ou ne vous conviennent pas.

Ce médicament est utilisé si votre cancer du poumon (CPNPC) :

- est «ROS1+» - cela signifie que vos cellules cancéreuses présentent une modification dans un gène appelé «ROS1» (voir «Comment Rozlytrek agit-il» ci-dessous), et
- est avancé - par exemple, s'est étendu à d'autres parties de votre corps (métastatique), et
- vous n'avez préalablement pas reçu de médicaments appelés « inhibiteurs de ROS1 ».

Comment Rozlytrek agit-il ?

Rozlytrek agit en bloquant l'action des enzymes défectueuses. Ces enzymes défectueuses sont causées par une modification des gènes NTRK ou ROS1 qui les produisent. Les enzymes défectueuses favorisent la croissance des cellules cancéreuses.

Rozlytrek peut ralentir ou stopper la croissance du cancer. Il peut également aider à diminuer le développement de votre cancer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rozlytrek

Ne prenez jamais Rozlytrek:

- si vous êtes allergique à entrectinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Rozlytrek.

Mises en garde et précautions d'emploi

Interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Rozlytrek si :

- vous avez récemment eu une perte de mémoire, une confusion, des hallucinations ou des modifications de l'état mental
- vous avez eu des fractures osseuses ou des pathologies pouvant augmenter le risque de fractures osseuses, appelées « ostéoporose » ou « ostéopénie »
- vous prenez des médicaments pour diminuer l'acide urique dans votre sang
- vous avez une insuffisance cardiaque (lorsque votre cœur a du mal à pomper correctement le sang pour fournir l'oxygène à tout l'organisme) – les signes peuvent être : une toux, une sensation d'essoufflement ou des gonflements des jambes et des bras
- vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques ou un problème de conduction cardiaque appelé "allongement de l'intervalle QT" – visible sur un « électrocardiogramme » (ECG) ou par des taux faibles d'électrolytes dans votre sang
- vous avez un trouble héréditaire appelé « intolérance au galactose », « déficit congénital en lactase » ou « syndrome de malabsorption du glucose-galactose ».

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), consulter à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Rozlytrek

Prise d'autres médicaments avec Rozlytrek

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris un autre médicament, ou pourriez prendre tout autre médicament. Rozlytrek peut perturber le mécanisme d'action d'autres médicaments, qui eux-mêmes peuvent perturber le mécanisme d'action de Rozlytrek.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants pour :

- les infections fongiques (antifongiques) – comme le ketoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole
- le SIDA/infection par le VIH – comme le ritonavir ou le saquinavir
- la dépression – telle que la paroxétine, la fluvoxamine ou un médicament à base de plantes contre la dépression - le millepertuis
- stopper les convulsions ou crises épileptiques – comme la phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital
- la tuberculose – comme la rifampicine ou, la rifabutine.
- les tumeurs solides et hématologiques – topotécan, lapatinib, mitoxantrone, apalutamide, ou méthotrexate
- l'inflammation des articulations ou les maladies auto-immunes articulaires (polyarthrite rhumatoïde) – méthotrexate
- les migraines – ergotamine
- les douleurs sévères – fentanyl
- les maladies mentales (psychoses) ou le Syndrome de Gilles de la Tourette – pimozide
- un rythme cardiaque irrégulier – quinidine
- stopper la formation de caillots sanguins – warfarine ou, dabigatran éxétilate
- le reflux gastrique (brûlures d'estomac) – cisapride ou, oméprazole
- baisser le taux de cholestérol sanguin – atorvastatine, pravastatine, ou rosuvastatine
- réprimer la réaction immunitaire du corps ou empêcher le rejet par votre système immunitaire d'un organe transplanté – sirolimus, tacrolimus, ou ciclosporine
- baisser le taux sanguin de sucre – répaglinide ou, tolbutamide
- l'hypertension artérielle – bosentan, félodipine, nifédipine, ou vérapamil
- l'inflammation ou les nausées – dexaméthasone

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Rozlytrek.

Rozlytrek avec des aliments/boissons

Ne buvez pas de jus de pamplemousse ou ne mangez pas de pamplemousse ou d'oranges de Séville pendant votre traitement avec ce médicament. Cela pourrait augmenter la quantité de Rozlytrek dans votre corps à un niveau nocif.

Femmes et contraception

Vous devez éviter d'être enceinte pendant la prise de ce médicament, car il peut être nocif pour l'enfant à naître. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode hautement efficace de contraception :

- pendant toute la durée de traitement, et
- pendant au moins 5 semaines après l'arrêt du traitement.

On ne sait pas si Rozlytrek peut réduire l'effet des médicaments contraceptifs (pilules contraceptives ou implants hormonaux contraceptifs). Vous devez avoir recours à une méthode efficace de contraception supplémentaire telle qu'une méthode barrière (comme le préservatif).

Consultez votre médecin pour connaître les méthodes contraceptives les mieux adaptées pour vous et votre partenaire.

Hommes et contraception

Votre partenaire féminine doit éviter d'être enceinte pendant que vous prenez ce médicament, car il peut être nocif pour l'enfant à naître. Si votre partenaire est une en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode hautement efficace de contraception :

- pendant le traitement, et

- pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

Consultez votre médecin pour connaître les méthodes contraceptives les mieux adaptées pour vous et votre partenaire.

Grossesse

- Ne prenez pas Rozlytrek si vous êtes enceinte. Ce médicament peut être nocif pour l'enfant à naître.
- Si vous êtes enceinte pendant le traitement par ce médicament ou au cours des 5 semaines qui suivent la dernière prise de ce médicament, prévenez immédiatement votre médecin.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant la prise de ce médicament. On ignore en effet si Rozlytrek peut passer dans le lait maternel – il pourrait alors être nocif pour l'enfant à naître.

Conduite de véhicules, de vélo et utilisation de machines

Rozlytrek peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Rozlytrek peut aussi provoquer:

- une vision floue
- une sensation de fatigue, des étourdissements, ou une syncope
- avoir une altération de l'état mental, état confusionnel ou vision de choses inexistantes (hallucinations).

Si cela se produit, vous ne devez pas conduire, ni faire du vélo ou utiliser des machines lourdes jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour vous assurer que vous pouvez conduire, faire du vélo ou utiliser des machines.

Rozlytrek contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 600 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Voir rubrique 6.

3. Comment prendre Rozlytrek

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

A quelle dose ?

Pour les adultes :

- La posologie recommandée est de 12 sachets, une fois par jour (quantité totale 600 mg). Chaque sachet contient 50 mg.
- Si vous ne vous sentez pas bien, votre médecin pourra réduire votre dose, suspendre le traitement pendant une courte période ou arrêter définitivement le traitement.

Pour les adolescents et enfants âgés de plus de 1 mois :

- Le médecin de votre enfant déterminera la bonne dose à prendre – basé sur la taille et le poids de l'enfant.
- Le médecin de votre enfant réévaluera la dose et la modifiera si nécessaire.

Rozlytrek est également disponible sous forme de gélules pour les patients capables d'avaler les gélules entières. Les gélules peuvent également être préparées sous forme de suspension buvable pour les patients qui ne peuvent pas avaler d'aliments mous ou qui ont besoin d'utiliser une sonde d'alimentation.

Comment le prendre ?

Prenez les granulés pelliculés de Rozlytrek par voie orale - saupoudrés sur un aliment mou.

- **Ne pas** diviser le contenu d'un sachet de granulés pelliculés pour préparer une dose plus faible.
- Les granulés pelliculés doivent être saupoudrés sur une ou plusieurs cuillerées d'un aliment mou (comme de la compote de pommes, du yaourt ou du pouding) et pris dans les 20 minutes qui suivent le mélange.
- **Ne pas** écraser ou mâcher les granulés pelliculés pour éviter un goût amer.
- Buvez de l'eau après avoir pris le médicament.
- Les granulés pelliculés ne doivent pas être utilisés avec une sonde d'alimentation - ils pourraient obstruer la tubulure.

Lisez les « Instructions d'Utilisation » à la fin de cette notice

Lisez et suivez attentivement les « **Instructions d'Utilisation** » à la fin de cette notice pour savoir comment prendre ou administrer Rozlytrek. Elles vous montrent comment préparer une dose à l'aide de granulés pelliculés et d'aliments mous.

Si vous vomissez après avoir pris Rozlytrek

Si des vomissements ou des crachats partiels ou totaux surviennent immédiatement après l'administration d'une dose au patient, consultez le médecin ou le pharmacien du patient pour les étapes suivantes.

Si vous avez pris plus de Rozlytrek que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Rozlytrek que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou allez immédiatement à l'hôpital. Prenez avec vous la boîte de médicament et cette notice.

Si vous oubliez de prendre Rozlytrek

- Si votre prochaine dose est prévue dans plus de 12 heures, prenez la dose oubliée dès que vous y pensez.
- Si votre prochaine dose est prévue dans moins de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous cessez de prendre Rozlytrek

N'arrêtez pas ce traitement sans en parler à votre médecin. Il est important de prendre ce médicament tous les jours, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin, votre pharmacien, ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament.

Effets indésirables graves

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces effets indésirables graves. Votre médecin pourra alors diminuer votre dose, arrêter temporairement ou définitivement votre traitement si :

- vous avez une toux, une sensation d'essoufflement, ou un œdème des jambes ou des bras (rétention hydrique) ceux-ci peuvent être les signes de troubles cardiaques (insuffisance cardiaque congestive)
- vous vous sentez confus, avez des changements d'humeur, des troubles de la mémoire ou que vous voyez des choses inexistantes (hallucinations)
- vous avez des vertiges ou des étourdissements, ou avez des battements irréguliers ou rapides au niveau du cœur - cela peut être le signe d'un rythme cardiaque anormal
- vous remarquez des douleurs articulaires, des douleurs osseuses, des déformations ou des changements dans votre capacité à bouger, car cela peut être un signe de fractures
- vous avez des problèmes rénaux ou de l'arthrite - vous pouvez avoir des taux élevés d'acide urique dans votre sang

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets secondaires ci-dessus.

Autres effets indésirables

Prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10 :

- sensation de fatigue
- altérations du goût
- sensation de perte d'équilibre ou de vertige
- vision floue
- gonflement
- diarrhées ou constipation
- être ou se sentir malade
- difficulté à avaler
- sensation de toucher anormale à type de démangeaisons, de picotements ou une sensation de brûlure
- éruption cutanée;
- sensation d'essoufflement
- toux ou fièvre
- maux de tête
- prise de poids
- vomissements
- douleurs ou faiblesse musculaires
- douleur, y compris douleurs dorsales, douleurs cervicales, douleurs musculosquelettiques, douleurs dans les membres
- maux d'estomac
- douleur articulaire
- sensation désagréable anormale dans les bras ou les jambes
- perte de la coordination musculaire, marche instable
- perturbation du sommeil
- infection pulmonaire
- infection urinaire
- impossibilité à vider complètement votre vessie
- perte d'appétit
- hypotension
- diminution d'un type de globules blancs appelé neutrophiles
- nombre insuffisant de globules rouges (anémie)
- augmentation des taux sanguins de certaines enzymes hépatiques (ASAT/ALAT)

- augmentation du taux sanguin de créatinine (normalement éliminée dans l'urine par les reins)

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 :

- troubles de l'humeur
- déshydratation
- liquide autour de vos poumons
- évanouissement
- la peau devient plus sensible à la lumière extérieure

Peu fréquents: peuvent toucher moins de 1 personne sur 100 :

- changements de certains composés chimiques dans votre sang causés par un relargage rapide des cellules tumorales cela peut entraîner des dommages au niveau des organes, dont les reins, le cœur et le foie.

Prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rozlytrek

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le sachet, après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Conserver les granulés pelliculés en sachet dans l'emballage d'origine et maintenir soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.
- Après ajout à un aliment mou, utilisez dans les 20 minutes suivant la préparation.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et informations supplémentaires

Ce que contient Rozlytrek

La substance active est l'entrectinib. Chaque sachet contient 50 mg d'entrectinib.

Les autres composants sont:

- *Corps des granulés* : cellulose microcristalline (E460), acide tartrique (E334), silice colloïdale anhydre (E551), croscarmellose sodique (E468), fumarate stéarique de sodium, mannitol (E421), stéarate de magnésium (E470b)
- *Enrobage* : dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé)

Comment se présente Rozlytrek et contenu de l'emballage

Rozlytrek 50 mg granulés pelliculés se présente sous la forme de granulés orange brunâtre ou orange grisâtre contenus dans un sachet. Chaque boîte en carton contient 42 sachets.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}><{mois AAAA}>.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>,

7. Instructions d'Utilisation

Rozlytrek

(entrectinib)

Granulés pelliculés pour voie orale

Ces Instructions d'Utilisation contiennent des informations sur la façon de préparer, de prendre et d'administrer les granulés pelliculés de Rozlytrek.

Avant de commencer

- **Lisez ces instructions d'utilisation** avant de prendre ou d'administrer les granulés pelliculés de Rozlytrek.
- Demandez à votre professionnel de santé de vous montrer comment utiliser Rozlytrek avant de débuter le traitement.
- Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Rozlytrek, demandez plus d'informations à votre professionnel de santé.

Informations importantes que vous devez connaître avant de préparer et de prendre ou administrer Rozlytrek

- Votre professionnel de santé vous montrera comment préparer et prendre ou administrer correctement une dose quotidienne de Rozlytrek en granulés pelliculés. Prenez ou administrez toujours Rozlytrek en granulés pelliculés exactement comme votre professionnel de santé vous a indiqué.
- **Ne pas** prendre ou administrer Rozlytrek à quelqu'un d'autre avant qu'on ne vous ait montré comment préparer et prendre ou administrer correctement Rozlytrek
- Laver vos mains avant et après avoir utilisé Rozlytrek.
- Vérifier la date de péremption et que le produit ne soit pas endommagé avant utilisation. **Ne pas** utiliser si la date de péremption est dépassée ou que le produit est endommagé
- Si des vomissements ou des crachats partiels ou totaux surviennent immédiatement après l'administration d'une dose au patient, consultez le médecin ou le pharmacien du patient pour les étapes suivantes.
- Administrer dans les 20 minutes suivant la préparation.

Posologie de Rozlytrek en granulés pelliculés

- Votre professionnel de santé décidera de la bonne dose de Rozlytrek pour vous ou votre enfant. Chaque sachet contient 50 mg de Rozlytrek.
- **Ne pas** diviser le contenu d'un sachet de granulés pelliculés pour préparer une dose plus faible.
- Prendre les granulés pelliculés de Rozlytrek par voie orale - saupoudrés sur un aliment mou.
- Les granulés pelliculés doivent être saupoudrés sur une ou plusieurs cuillerées d'un aliment semi-liquide (comme de la compote de pommes, du yaourt ou du pouding) et administrés dans les 20 minutes qui suivent le mélange.
- **Ne pas** écraser ou mâcher les granulés pelliculés afin d'éviter un goût amer.
- Boire de l'eau après avoir pris le médicament.
- Les granulés pelliculés **ne doivent pas** être utilisés avec une sonde d'alimentation – ils pourraient bloquer le tube.

Préparation de l'administration de Rozlytrek

Étape 1 : Lavez-vos mains.

Étape 2. Pour administrer une dose, vous aurez besoin :

- du nombre de sachets nécessaires pour la dose prescrite
- d'une serviette en papier ou une assiette propre
- d'une cuillère propre
- d'aliments mous (par exemple, compote de pommes, yaourt ou pouding)

Étape 3. Comptez le nombre de sachets (50 mg chacun) dont vous aurez besoin pour administrer la dose prescrite (**Figure A**).

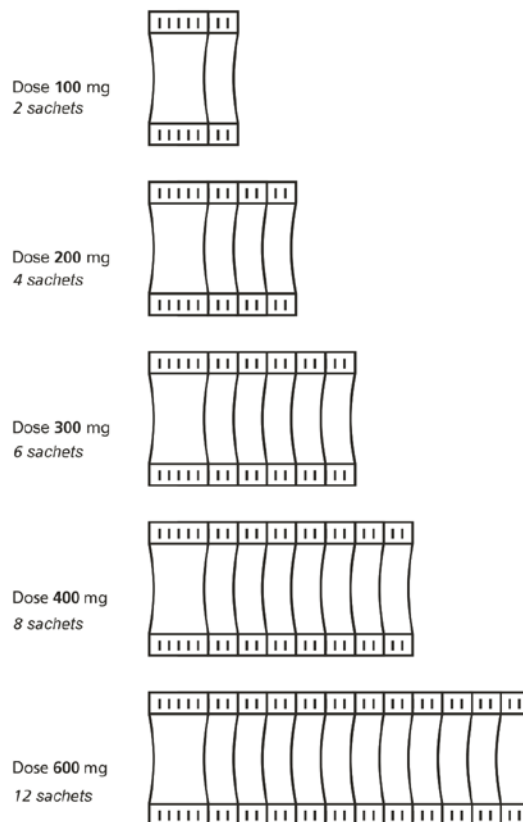


Figure A

Étape 4 : Tapotez le sachet pour vous assurer que les granulés pelliculés se trouvent sur un côté du sachet.

Tenez le côté du sachet où les granulés pelliculés sont tapotés et ouvrez le sachet à la main ou avec des ciseaux (**Figure B**).

Remarque : Veuillez à ne pas couper les granulés pelliculés avec les ciseaux.



Figure B

Étape 5 : Prenez une cuillerée d'aliment mou et tenez-la au-dessus d'une serviette en papier ou d'une assiette propre.

Saupoudrez le nombre prescrit de sachets sur la cuillère d'aliment mou (**Figure C**).

Tapotez les sachets pour vous assurer que tous les granulés sont saupoudrés sur la nourriture.

Note : Vous pouvez avoir besoin d'utiliser plus d'1 cuillère d'aliment mou pour administrer la dose prescrite.

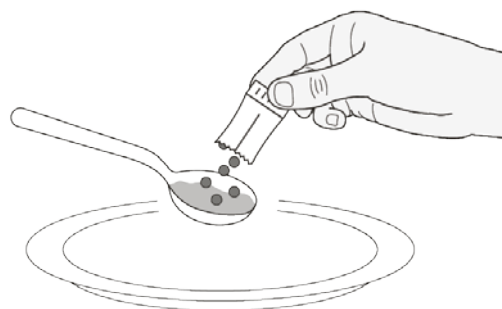


Figure C

Étape 6 : Prenez ou administrez directement la cuillère d'aliment mou avec les granulés pelliculés saupoudrés dessus (**Figure D**).

Prendre ou administrer la cuillère d'aliments mous dans les 20 minutes après avoir saupoudrés les granulés pelliculés dessus si vous ne pouvez pas les prendre ou administrer directement.

Remarque : **Ne pas** écraser ou mâcher pour éviter un goût amer. Laisser les granulés pelliculés dans l'aliment mou trop longtemps cela peut dissoudre l'enrobage et entraîner un goût amer.

Si le médicament n'est pas pris **dans les 20 minutes**, jetez l'aliment mou avec les granulés pelliculés saupoudrés dessus et préparez une nouvelle dose (commencez à l'étape 2).



Figure D

Étape 7 : Donnez de l'eau aux patients après avoir administré Rozlytrek pour être sûr que les granulés pelliculés ont été avalés (**Figure E**).

Les patients peuvent prendre le repas ou la boisson de leur choix après l'administration de Rozlytrek afin d'améliorer le goût.



Figure E

Étape 8 : Vérifiez la bouche pour vous assurer que la totalité des granulés pelliculés ont été avalés correctement (**Figure F**).

Si tous les granulés pelliculés n'ont pas été avalés, donnez de l'eau.



Figure F

Etape 9. Lavez-vous les mains et lavez le matériel utilisé pour administrer Rozlytrek. Jetez les déchets conformément à la réglementation en vigueur.	
---	--

Conservation de Rozlytrek

- A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à conserver dans l’emballage d’origine à l’abri de l’humidité.
- Jeter Rozlytrek en cas d’exposition à des températures supérieures à 30 °C.
- Tenez toujours Rozlytrek hors de la vue et de la portée des enfants.