Behandel- en controle schema voor Entrectinib
NB behandeling en controle vindt in principe plaats volgens de in uw ziekenhuis gebruikelijke schema's. De details daarvan kunnen verschillen tussen de deelnemende ziekenhuizen. Globaal zal uw schema voor deelname aan deze studie er als volgt uit zien:

	Screening (≤28 dagen voor start behandeling)	Na screening, voor start	Dag 1 van elke kuur (1 kuur = 28 dagen)	Om de 2 kuren	Na beëindiging van studiedeelname (≤30 dagen na stop behandeling)
Controle door arts of verpleegkundige	X		X		X[5]
Lichamelijk onderzoek	X		X		
Bloedonderzoek	X		X		
ECG (hartfilmpje)	X[1]		X[1]		
Tumor metingen[1]	X[2]			X[2]	
Tumor biopt[2]		X[3]			X[3]
Entrectinib inname[3]			X[4]		

1. Ter controle zal er tijdens de screening en na de eerste kuur een hartfilmpje worden verricht.
2. Tumormetingen (meestal door middel van CT of MRI scan): tijdens screening wordt een uitgangsmeting gedaan. Tijdens behandeling wordt aan het eind van elke 2 kuren een nieuwe tumormeting gedaan om te bepalen hoe uw tumor op de behandeling reageert. Als uw tumor na 3 van zulke metingen nog steeds goed op de behandeling lijkt te reageren, zal deze meting met iets langere tussenpozen plaatsvinden (om de 3 kuren).
3. Tumor biopt: als uit de screening blijkt dat u aan alle voorwaarden voor deelname voldoet, wordt een tumorbiopt bij u afgenomen (zoals uitgelegd in de proefpersonen informatie brief). Dit is verplicht voor start van de behandeling. Soms vragen wij u na beëindiging van de behandeling nogmaals voor een tumor biopt; dit biopt is optioneel.
4. Entrectinib behandeling: u neemt Entrectinib dagelijks, zie onderstaande bijsluiter voor meer details.
5. Controle na beëindiging van de behandeling: binnen 30 dagen na het beëindigen van de studie behandeling nemen wij graag contact met u op om te horen hoe het met u gaat. Dit kan ook telefonisch.

De aanbevolen dosis van Entrectinib is 600 mg eenmaal per dag. In bepaalde situaties kan uw arts een afwijkende dosering voorschrijven.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ROZLYTREK 100 mg filmomhulde capsules
ROZLYTREK 200 mg filmomhulde capsules

Entrectinib

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ROZLYTREK en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ROZLYTREK en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is ROZLYTREK?

ROZLYTREK is een middel tegen kanker dat de werkzame stof Entrectinib bevat.

Waarvoor wordt dit middel ingenomen?
Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van:
- Volwassenen jongeren (tot 18 jaar) en kinderen ouder dan 1 maand met solide tumoren (kanker) in verschillende delen van het lichaam die worden veroorzaakt door een verandering in een gen met de naam ‘neurotrofe-tyrosinekinasereceptor’ (NTRK), of;
- volwassenen met een vorm van longkanker die ‘niet-kleincellige longkanker’ (NSCLC) wordt genoemd die wordt veroorzaakt door een verandering in een gen met de naam ‘ROS-1’

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van solide tumoren als:
- een test aangeeft dat uw kankercellen een verandering hebben in genen met de naam ‘NTRK’ (zie hieronder ‘Hoe werkt dit middel”’); en

- uw kanker is uitgezaaid in het aangetaste orgaan of naar andere organen in uw lichaam, of als een operatie om de kanker weg te halen waarschijnlijk zal leiden tot ernstige complicaties; en
- u niet eerder middelen die 'NTRK-remmers' heten heeft gekregen; en
- andere behandelingen niet hebben gewerkt of niet geschikt zijn voor u.

Dit middel wordt gebruikt als uw longkanker (NSCLC):
- 'ROS1-positief' is – dit betekent dat uw kankercellen een verandering hebben in een gen met de naam 'ROS1' (zie hieronder 'Hoe werkt dit middel?'); en
- gevorderd is – bijvoorbeeld dat het is uitgezaaid naar andere delen van uw lichaam (metastasen); en
- u niet eerder middelen die 'ROS1-remmers' heten heeft gekregen.

Hoe werkt dit middel?

Dit middel blokkeert de werking van verkeerd werkende enzymen. Deze verkeerd werkende enzymen worden gemaakt doordat er een verandering in de NTRK- of ROS1-genen heeft plaatsgevonden. Deze verkeerd werkende enzymen zorgen ervoor dat de kankercellen gaan groeien.

Dit middel kan de groei van de kanker vertragen of stoppen. Ook kan dit middel helpen uw kanker kleiner te laten worden.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?
- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:
- als u onlangs geheugenverlies, verwardheid, waanvoorstellingen (hallucinaties) of een verandering in uw mentale gesteldheid heeft gehad;
- als u botbreuken heeft gehad of een ziekte heeft waardoor uw botten eerder kunnen breken, ook wel 'osteoporose' of 'osteopenie' genoemd;
- als u geneesmiddelen gebruikt om urinezuur in uw bloed te verlagen;
- als u lijdt aan hartfalen (als uw hart moeite heeft om bloed rond te pompen om uw lichaam van zuurstof te voorzien) – mogelijke klachten zijn onder andere hoesten, gevoel van kortademigheid of zwelling (vochtophoping) in uw benen of armen;
- als u eerder problemen aan uw hart heeft gehad, of een probleem met de prikkelgeleiding van uw hart dat 'verlengd QTc-interval' wordt genoemd – dit is te zien op een hartfilmpje (ook wel een 'elektrocardiogram' of 'ECG' genoemd) of aan een lage hoeveelheid elektrolyten (kalium, magnesium, calcium of fosfor) in uw bloed;
- als u een erfelijke aandoening heeft met de naam 'galactose-intolerantie', 'aangeboren lactasedeficiëntie' of 'glucose-galactosemalabsorptie'.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ROZLYTREK nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. ROZLYTREK kan namelijk de werking van sommige andere geneesmiddelen beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de werking van ROZLYTREK beïnvloeden.

Het is vooral belangrijk dat u het uw arts of apotheker vertelt als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- tegen schimmelinfecties (antimycotica) – bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, voriconazol of posaconazol;
- voor de behandeling van aids/hiv-infectie – bijvoorbeeld ritonavir of saquinavir;
- tegen depressie – bijvoorbeeld paroxetine, fluvoxamine, of een kruidengeneesmiddel tegen depressie – sint-janskruid;
- om epileptische aanvallen te stoppen– bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine of fenobarbital;
- tegen tuberculose – bijvoorbeeld rifampicine of rifabutine;
- voor de behandeling van vaste vormen van kanker of bloedkanker – topotecan, lapatinib, mitoxantron, apalutamide, of methotrexaat;
- tegen ontstoken (reumatoïde artritis) – methotrexaat;
- tegen migraine– ergotamine;
- tegen ernstige pijn – fentanyl;
- voor psychische ziekte (psychoses) of syndroom van Gilles de la Tourette (een ziekte waarbij u bewegingen of geluiden maakt zonder dat u dat zelf wilt)– pimozide;
- voor een onregelmatige hartslag – kinidine;
- om de vorming van bloedpropjes tegen te gaan – warfarine of dabigatranetexilaat;
- tegen omhoogkomend maagzuur (brandend maagzuur) – cisapride of omeprazol;
- die het cholesterol in het bloed verlagen – atorvastatine, pravastatine, of rosuvastatine;
- die het afweersysteem van het lichaam onderdrukken of ervoor zorgen dat het lichaam een getransplanteerd orgaan niet afstoot – sirolimus, tacrolimus, of ciclosporine;
- die de bloedsuikerspiegel verlagen – repaglinide of tolbutamide;
- tegen een hoge bloeddruk – bosentan, felodipine, nifedipine, of verapamil
- voor ontsteking of misselijkheid – dexamethason.

Gebruikt u een of meer van de bovenstaande geneesmiddelen (of twijfelt u daarover)? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u ROZLYTREK inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Tijdens uw behandeling met dit geneesmiddel mag u geen grapefruitsap drinken en geen grapefruit of bittersinaasappelen (ook bekend als pomerans) eten. Dit zou de hoeveelheid geneesmiddel in uw bloed namelijk kunnen laten stijgen tot een schadelijk niveau.

Vrouwen en anticonceptie
U moet zorgen dat u niet zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, want het zou schadelijk kunnen zijn voor de baby. Als u zwanger kunt worden, moet u zeer effectieve anticonceptie gebruiken:

- tijdens de behandeling en
- tot minimaal 5 weken na het stoppen met de behandeling.

Het is niet bekend of dit middel de werking remt van anticonceptie (de pil of middelen die in uw lichaam worden ingebracht en hormoon afgeven). Gebruik daarom nog een andere betrouwbare methode van anticonceptie (bijvoorbeeld condooms).

Bespreek met uw arts wat de beste anticonceptiemethoden voor u en uw partner zijn.

Mannen en anticonceptie
Als u een vrouwelijke partner heeft, moet u beide zorgen dat zij niet zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, want het zou schadelijk kunnen zijn voor de baby. Als uw vrouwelijke partner zwanger kan worden, moet u zeer effectieve anticonceptie gebruiken:

- tijdens de behandeling en
- tot minimaal 3 maanden na het stoppen met de behandeling.

Bespreek met uw arts wat de beste anticonceptiemethoden voor u en uw partner zijn.

Zwangerschap

- Neem dit middel niet in als u zwanger bent. Het zou namelijk schadelijk kunnen zijn voor uw baby.
- Vertel het direct aan uw arts als u zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel of in de 5 weken na het innemen van uw laatste dosis.

Borstvoeding
Geef geen borstvoeding tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is namelijk niet bekend of het in de moedermelk terecht kan komen en daardoor schadelijk zou kunnen zijn voor uw baby.

Rijvaardigheid, fietsen en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan invloed hebben op uw rijvaardigheid, het besturen van een fiets en uw vermogen om machines te bedienen. Door dit geneesmiddel kunt u:

- wazig zien;
- ziech moe voelen, duizelig zijn, of flauwvallen (bewusteloosheid);
- veranderingen in uw geestelijke toestand krijgen, verward zijn of dingen zien die er niet zijn (hallucinaties).

Als dit gebeurt, mag u geen voertuigen besturen, niet fietsen of zware machines bedienen totdat u zich beter voelt. Bespreek met uw arts of apotheker of u voertuigen mag besturen, mag fietsen of machines mag bedienen.

Rozlytrek bevat:

- **lactose** (een bepaald soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.
- **zonnegeel FCF (E110), alleen in de harde capsules van 200 mg**. Dit is een kleurstof die allergische reacties kan veroorzaken

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

Volwassenen

- De aanbevolen dosering is eenmaal daags 3 capsules van 200 mg (totale hoeveelheid 600 mg).
- Als u zich onwel voelt, kan uw arts uw dosering verlagen, de behandeling voor korte tijd onderbreken of de behandeling volledig stoppen.

Jongeren tot 18 jaar en kinderen ouder dan 1 maand

- De arts van uw kind bepaalt wat de juiste dosis is om te gebruiken – dat hangt af van de lengte en het gewicht van het kind.
- De arts van uw kind zal de dosis in de gaten houden en aanpassen als dit nodig is.

Dit geneesmiddel is ook beschikbaar als filmomhuld granulaat in een sachet voor patiënten die niet in staat zijn capsules door te slikken, maar wel zacht voedsel kunnen doorslikken.
Hoe neemt u dit middel in?

Dit middel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Er zijn twee manieren waarop uw arts u kan vertellen hoe u Rozlytrek capsules moet innemen:
- Slik elke capsule in zijn geheel door. Vermaal of kauw de capsules niet
- Neem dit middel als een drank (orale suspensie) in via de mond (met behulp van een doseerspuit voor orale toediening) of via een voedingssonde als dat nodig is.

Lees de 'Instructies voor gebruik' onderaan deze bijsluiter

Lees de 'Instructies voor gebruik' die u onderaan deze bijsluiter kunt vinden goed door. Volg de instructies over hoe u dit middel in moet nemen of geven goed op. Hier wordt in detail uitgelegd hoe u de drank (orale suspensie) moet bereiden, afmeten en innemen of geven:
- via de mond, of
- via een voedingssonde (zoals een maag- of neussonde).

Heeft u overgegeven na het innemen van dit middel?

Hele capsules
Heeft u direct na het innemen van een dosis van dit geneesmiddel overgegeven? Neem dan een nieuwe dosis in.

Capsules toegediend als een orale suspensie
Heeft de patiënt direct na toediening van dit geneesmiddel een beetje of veel overgegeven of gespuugd? Neem dan contact op met de arts van de patiënt of een apotheker voor advies over de vervolgstappen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem direct contact op met een arts of ga direct naar een ziekenhuis als u te veel van dit geneesmiddel heeft ingenomen. Neem de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Is uw volgende dosis meer dan 12 uur later? Neem dan de vergeten dosis in zodra u eraan denkt.
- Is uw volgende dosis minder dan 12 uur later? Neem dan de vergeten dosis niet meer in. Neem uw volgende dosis vervolgens gewoon op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij u dit met uw arts besproken heeft. Het is belangrijk om dit geneesmiddel elke dag in te nemen zolang als uw arts het aan u voorschrijft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De hieronder genoemde bijwerkingen kunnen bij dit geneesmiddel voorkomen.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts direct als u een of meer van de onderstaande ernstige bijwerkingen krijgt. Uw arts kan uw dosering verlagen, uw behandeling voor korte tijd onderbreken of uw behandeling volledig stoppen, als:

- u moet hoesten, kortademig bent of opgezwollen benen of armen (vochtophoping) heeft, dit kunnen klachten zijn van hartproblemen (congestief hartfalen);
- u verward bent, veranderingen in uw humeur heeft, geheugenproblemen heeft of u ziet dingen die er niet zijn (hallucinaties);
- u zich duizelig of licht in uw hoofd voelt, of u uw hartslag onregelmatig of sneller voelt kloppen, wat kan wijzen op een afwijkende hartslag;
- u pijn in uw gewrichten, botpijn of misvormingen heeft of een verandering in de manier van bewegen ervaart, dit kan een teken zijn van een botbreuk;
- u nierproblemen of gewrichtsontsteking (artritis) heeft, u kunt een hoog gehalte urinezuur in uw bloed hebben.

Vertel het direct aan uw arts als u een of meer van de bovenstaande bijwerkingen krijgt.

Overige bijwerkingen

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een of meer van de volgende bijwerkingen krijgt:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- vermoeidheid;
- smaakveranderingen;
- het gevoel hebben wankel op uw benen te staan of duizeligheid;
- wazig zien;
- zwelling;
- diarree of verstopping;
- misselijk zijn of voelen;
- slikproblemen.
- abnormaal gevoel van aanraking, wat voelt als jeuk, tintelingen of een branderig gevoel;
- huiduitslag;
- zich kortademig voelen;
- hoesten of koorts;
- hoofdpijn;
- gewichtstoename;
- overgeven;
- spierpijn of spierzwakte;
- pijn, waaronder rugpijn, nekpijn, skeletspierpijn, pijn in armen en/of benen;
- maagpijn;
- gewrichtspijn;
- een abnormaal onaangenaam gevoel in uw armen of benen;
- verlies van spiercoördinatie, wankel zijn bij het lopen;
- verstoring van normaal slaappatroon;
- longinfectie;
- urineweginfectie;
- niet in staat zijn de blaas volledig te legen;
- verlies van eetlust;
- lage bloeddruk;
- verminderd aantal van een bepaald soort witte bloedcellen die neutrofielen worden genoemd;
- te weinig rode bloedcellen (bloedarmoede);
- verhoogde waarden in het bloed van bepaalde leverenzymen (ASAT/ALAT);
- verhoogde waarde van creatinine in het bloed (iets wat normaal gesproken door de nieren wordt verwijderd via de urine);

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- stemmingsstoornissen;
- uitdroging;
- vocht rond uw longen;
- flauwvallen
- huid die gevoeliger is voor zonlicht.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- veranderingen van bepaalde stoffen in uw bloed die worden veroorzaakt door snelle afbraak van tumorcellen, waardoor schade aan organen kan ontstaan, waaronder nieren, hart en lever (tumorlysissyndroom).

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een of meer van de bovenstaande bijwerkingen krijgt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaar de capsules in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.
- Na bereiding van de drank (orale suspensie), bewaren beneden 30 °C en gebruiken binnen 2 uur na bereiding.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is entrectinib.
ROZLYTREK 100 mg: elke capsule bevat 100 mg entrectinib.
ROZLYTREK 200 mg: elke capsule bevat 200 mg entrectinib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- *Inhoud van de capsule*: wijnsteenzuur (E334), lactose (zie rubriek 2, ‘ROZLYTREK bevat lactose’), hypromellose (E464), crospovidon (E1202), microkristallijne cellulose (E460), colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat (E470b).
- *Omhulsel van de capsule*: hypromellose (E464), titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172; voor ROZLYTREK 100 mg), zonnegeel FCF (E110; voor ROZLYTREK 200 mg). Zie rubriek 2 ‘ROZLYTREK bevat zonnegeel FCF (E110)’.
- *Drukinkt*: schellak, propyleenglycol, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

Hoe ziet ROZLYTREK eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ROZLYTREK 100 mg harde capsules zijn ondoorzichtig geel en de romp is bedrukt met “ENT 100” in blauw.

ROZLYTREK 200 mg harde capsules zijn ondoorzichtig oranje en de romp is bedrukt met “ENT 200” in blauw.

De capsules worden geleverd in flessen met daarin een van de volgende hoeveelheden:

- 30 harde capsules van ROZLYTREK 100 mg, of
- 90 harde capsules van ROZLYTREK 200 mg.