

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROZLYTREK 200 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir sert kapsül 200 mg entrektinib içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her bir 200 mg sert kapsül 130 mg laktoz ve azo renklendirici madde olarak 0,6 mg E110 (gün batımı sarısı) içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

ROZLYTREK 200 mg sert kapsül, gövde üzerinde mavi ENT 200 baskısı bulunan turuncu opak gövde ve kapaklı, 2 parçalı, boyut 2 (21,7 mm boy) kapsüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ROZLYTREK, nörotrofik tirozin reseptör kinaz (NTRK) füzyon pozitif, lokal ileri veya metastatik solid tümörleri olup en az bir basamak tedavi ile progresyon gelişmiş ECOG 0-2, 12 yaş ve üzeri pediyatrik ve erişkin hastalarda monoterapi olarak endikedir.

ROZLYTREK, daha önce ROS1 inhibitörü ile tedavi edilmemiş, ROS1-pozitif, ECOG 0-2, lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan hastaların tedavisinde monoterapi olarak progresyona kadar endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ROZLYTREK ile tedavi, anti-kanser ajanlarının uygulanması konusunda deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Hasta Seçimi

NTRK füzyon-pozitif solid tümörler:

NTRK füzyon-pozitif, lokal ileri veya metastatik solid tümörleri olan hastaların seçilmesi için geçerliliği doğrulanmış bir test gereklidir. ROZLYTREK tedavisine başlanmadan önce NTRK füzyon-pozitifliği kanıtlanmalıdır.

ROS1-pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanseri:

ROS1-pozitif KHDAK hastalarının seçilmesi için geçerliliği doğrulanmış bir test gereklidir. ROZLYTREK tedavisine başlanmadan önce ROS1-pozitifliği kanıtlanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkin hastalar için:

Erişkinler için ROZLYTREK'in önerilen dozu, günde bir kez oral yolla verilen 600 mg'dır.

Pediyatrik hastalar için:

12 yaş ve üzeri pediyatrik hastalar için ROZLYTREK'in önerilen dozu, günde bir kez oral yolla verilen 300 mg/m² vücut yüzey alanıdır (VYA) (pediyatrik dozlar için Tablo 1'e bakınız).

Tablo 1 - Pediyatrik hastalar için önerilen doz uygulamaları

Vücut yüzey alanı (VYA)	Günde bir doz
1,11-1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51m ²	600 mg

Tedavi süresi:

Hastaların, hastalık progresyonuna ya da yönetilemeyen toksisiteye kadar ROZLYTREK ile tedaviye devam etmesi önerilir.

Geciken veya atlanan dozlar:

Eğer, ROZLYTREK'in planlı bir dozu atlanırsa, bir sonraki dozun alınma saatinin 12 saat içinde olmaması kaydıyla, hastalar atlanan dozu alabilirler. Eğer, ROZLYTREK alındıktan hemen sonra kusma olursa, hastalar bu dozu tekrar alabilir.

Doz modifikasyonları:

İstenmeyen etkilerin yönetimi (bkz. Tablo 4), hekimin hasta ile ilgili güvenlik veya tolerabilite değerlendirmesine bağlı olarak, ROZLYTREK ile tedaviye geçici olarak ara verilmesini, doz azaltılması veya tedavinin kesilmesini gerektirebilir.

Erişkinler için:

Erişkinler için ROZLYTREK dozu, tolerabiliteye dayalı olarak 2 kata kadar azaltılabilir (bkz. Tablo 2). Hastalar şayet günde bir kez 200 mg dozu tolere edemiyorsa, ROZLYTREK tedavisinin bir daha başlanmamak üzere kesilmesi gerekir.

Tablo 2 - Erişkin hastalar için doz azaltma programı

Doz azaltma programı	Doz düzeyi
Önerilen doz	Günde bir kez 600 mg
İlk doz azaltma	Günde bir kez 400 mg
İkinci doz azaltma	Günde bir kez 200 mg

Pediyatrik hastalar için:

12 yaş ve üzeri pediyatrik hastalar için ROZLYTREK dozu, tolerabiliteye dayalı olarak 2 kata kadar azaltılabilir (bkz. Tablo 3).

Bazı hastalarda önerilen azaltılmış toplam haftalık pediatrik dozu elde etmek için aralıklı bir doz uygulama programı gerekir. Eğer hastalar en düşük azaltılmış dozu tolere edemiyorsa, ROZLYTREK tedavisinin bir daha başlanmamak üzere kesilmesi gerekir.

Tablo 3 - Pediatrik hastalar için doz azaltma programı

	VYA 1,11-1,50 m² (günde 1 kez)	VYA ≥ 1,51m² (günde 1 kez)
Önerilen doz	400 mg	600 mg
İlk doz azaltma	300 mg	400 mg
İkinci doz azaltma	200 mg, her hafta 5 gün boyunca*	200 mg
*Her hafta 5 gün: Pazartesi, Çarşamba, Cuma, Cumartesi ve Pazar		

İstenmeyen etki durumunda erişkin ve pediatrik hastalara yönelik ROZLYTREK doz modifikasyonları önerileri Tablo 4'te verilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Tablo 4 - Erişkin ve pediatrik hastalarda görülen istenmeyen etkiler için önerilen doz modifikasyonları

Advers reaksiyon	Şiddeti*	Doz modifikasyonu
Konjestif kalp yetmezliği	Müdahalenin endike olduğu durumlar da dahil olmak üzere hafif ila orta derecede aktivite veya efor ile semptomatik (Derece 2 veya 3)	- Derece 1 veya daha düşük bir dereceye kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir - Tedaviye düşük dozda yeniden başlanır
	İstirahat, minimum aktivite veya efor sırasında ya da müdahalenin endike olduğu şiddetli semptomlar (Derece 4)	- Derece 1 veya daha düşük bir dereceye kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir - Klinik olarak uygun olduğu şekilde, tedaviye düşük dozda yeniden başlanır veya tedavi sonlandırılır
Bilişsel bozukluklar	Tolere edilemeyen ancak günlük yaşam aktivitelerini orta düzeyde engelleyen değişimler (Tolere edilemeyen Derece 2)	- Derece 1 veya daha düşük bir dereceye ya da başlangıç düzeyine kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir - Klinik açıdan ihtiyaca göre, tedaviye aynı dozda ya da düşük dozda yeniden başlanır
	Günlük yaşam aktivitelerini sınırlandıran ciddi değişimler (Derece 3)	- Derece 1 veya daha düşük bir dereceye ya da başlangıç düzeyine kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir - Tedaviye düşük dozda yeniden başlanır
	Yaşanan olay için acil	Uzun süreli, şiddetli veya tolere

	müdahale endike olduğunda (Derece 4)	edilemeyen olayların görülmesi durumunda, klinik olarak uygun olduğu şekilde ROZLYTREK tedavisi sonlandırılır
Hiperürisemi	Semptomatik veya Derece 4	• Ürat düşürücü ilaç tedavisine başlanır • Belirtiler veya semptomlarda iyileşme elde edilinceye kadar ROZLYTREK tedavisine ara verilir • ROZLYTREK tedavisine aynı dozda ya da düşük dozda yeniden başlanır
QT aralığı uzaması	QTc 481 ila 500 ms	• Başlangıç değerine dönünceye kadar ROZLYTREK tedavisine ara verilir • Tedaviye aynı dozda devam edilir
	QTc > 500 ms	• QTc aralığı başlangıç değerine dönünceye kadar ROZLYTREK tedavisine ara verilir • QT uzamasına neden olan faktörlerin saptanarak düzeltilmesi halinde tedaviye aynı dozda devam edilir • QT uzamasına neden olan diğer faktörlerin saptanamaması halinde tedaviye düşük dozda devam edilir
	Torsade de pointes; polimorfik ventriküler taşikardi; ciddi aritmi belirtileri/semptomları	• ROZLYTREK tedavisi kalıcı olarak kesilir
Transaminaz artışları	Derece 3	• Derece 1 veya daha düşük bir dereceye ya da başlangıç düzeyine kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir • 4 hafta içinde düzelme sağlanması durumunda tedaviye aynı dozda devam edilir • İstenmeyen etki 4 hafta içinde düzelmezse tedavi kalıcı olarak kesilir • 4 hafta içinde düzelen ancak tekrarlayan 3. Derece olaylarda tedaviye düşük dozda devam edilir
	Derece 4	• Derece 1 veya daha düşük bir dereceye ya da başlangıç düzeyine kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir • 4 hafta içinde düzelme sağlanması

		durumunda tedaviye düşük dozda devam edilir - İstenmeyen etki 4 hafta içinde düzelmezse tedavi kalıcı olarak kesilir - Tekrarlayan Derece 4 olaylarda tedavi kalıcı olarak kesilir
	ULN'nin 3 katından daha yüksek ALT veya AST düzeyi ile eş zamanlı olarak ULN'nin 2 katından daha yüksek toplam bilirubin düzeyi (kolestaz veya hemoliz yokluğunda)	ROZLYTREK tedavisi kalıcı olarak kesilir
Anemi veya nötropeni	Derece 3 ya da 4	- Derece 2 veya daha düşük bir dereceye ya da başlangıç düzeyine kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir - Klinik açıdan ihtiyaca göre, tedaviye aynı dozda ya da düşük dozda yeniden başlanır
Diğer klinik olarak anlamlı istenmeyen etkiler	Derece 3 ya da 4	- İstenmeyen etki düzelinceye ya da Derece 1'e veya başlangıç değerine kadar iyileşinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir 4 hafta içinde düzelme sağlanması durumunda tedaviye aynı ya da düşük dozda devam edilir - İstenmeyen etki 4 hafta içinde düzelmezse tedavinin kalıcı olarak sonlandırılması düşünülür - Tekrarlayan Derece 4 olaylarda tedavi kalıcı olarak kesilir
* Şiddet derecesi, Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) versiyon 4.0'a göre tanımlanmıştır		

Eşzamanlı güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A inhibitörleri:

Erişkin ve 12 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Erişkinlerde güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılamadığı durumlarda, beraber kullanım 14 gün ile sınırlandırılmalı ve ROZLYTREK dozu,

- güçlü CYP3A inhibitörlerinde günde bir kez 100 mg'a
- orta derece güçlü CYP3A inhibitörlerinde günde bir kez 200 mg'a azaltılmalıdır.

Güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A inhibitörlerinin kesilmesinden sonra, güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A inhibitörünün başlatılmasından önce alınan ROZLYTREK dozundan devam edilebilir. Yarılanma ömürleri uzun CYP3A4 inhibitörleri için arınma dönemi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Uygulama şekli:

ROZLYTREK oral kullanım içindir. Sert kapsüller bir bütün olarak yutulmalı ve kapsülün içeriği çok acı olduğundan açılmamalı ya da çözündürülmemelidir. Yemekle birlikte veya yemek haricinde alınabilir (bkz. Bölüm 5.2) ancak greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Hafif dereceli (Child-Pugh A), orta dereceli (Child-Pugh B) veya şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar karaciğer fonksiyonları ve advers reaksiyonlar açısından dikkatli şekilde takip edilmelidir (bkz. Tablo 4).

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. ROZLYTREK'in güvenliliği ve etkililiği şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

ROZLYTREK'in 12 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Mevcut veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmaktadır ancak bir pozoloji önerisi yapmak mümkün değildir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda ROZLYTREK'in doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Entrektinibe veya Bölüm 6.1'de listesi bulunan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tümör türleri genelinde etkililik:

ROZLYTREK tedavisinin yararı, tümörleri NTRK gen füzyonları sergileyen nispeten küçük bir hasta örneklemini içeren tek kollu araştırmalarda kanıtlanmıştır. ROZLYTREK'in olumlu etkileri, sınırlı sayıdaki tümör tipinde elde edilen genel yanıt oranı ve yanıt süresine dayalı olarak gösterilmiştir. Bu etki, tümör tipinin yanı sıra eşlik eden genomik alterasyonlara bağlı olarak kantitatif açıdan farklılık gösterebilir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenlerle, ROZLYTREK yalnızca tatmin edici tedavi seçeneklerinin bulunmadığı durumlarda (yani klinik faydanın belirlenmediği veya bu tür tedavi seçeneklerinin tükendiği durumlarda) kullanılmalıdır.

Bilişsel bozukluklar:

ROZLYTREK ile klinik çalışmalarda konfüzyon, mental durum değişiklikleri, hafıza bozukluğu ve halüsinasyonları içeren bilişsel bozukluklar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu

olaylar, genç hastalara kıyasla 65 yaşın üzerindeki hastalarda daha sık görülmüştür. Hastalar, bilişsel değişikliklerin belirtileri bakımından izlenmelidir.

Bilişsel bozukluğun şiddetine bağlı olarak, ROZLYTREK tedavisi, Bölüm 4.2'deki Tablo 2'de tarif edildiği şekilde düzenlenmelidir.

ROZLYTREK tedavisine bağlı potansiyel bilişsel değişiklikler konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Hastalar bilişsel bozukluk belirtileri yaşamaları durumunda, semptomlar kaybolana kadar araç veya makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.7).

Kırıklar:

Klinik araştırmalarda ROZLYTREK ile tedavi edilen pediatrik hastaların %25'inde (19/76) kırıklar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Kemik kırıkları çoğunlukla 12 yaşın altındaki pediatrik hastalarda bildirilmiş olup alt ekstremitelerde lokalizedir (uyluk kemiği, tibia, ayak ve fibulada görülme eğilimi söz konusudur). Hem erişkin hem de pediatrik hastalarda bazı kırıklar düşme veya etkilenen bölgedeki bir başka travma nedeniyle meydana gelmiştir. Onüç pediatrik hastada birden fazla kez kırık meydana gelmiş, 3 pediatrik hastada ise kırık nedeniyle ROZLYTREK tedavisine ara verilmiştir. Pediatrik hastalarda meydana gelen kırık olaylarının çoğunluğu iyileşmiştir. Beş pediatrik hastada kırık nedeniyle ROZLYTREK tedavisi durdurulmuştur.

Kırık belirtileri veya semptomları bulunan hastalar (örn. ağrı, yürüyüşte anormallik, mobilitede değişimler, deformite) derhal değerlendirilmelidir.

Hiperürisemi

Entrektinib ile tedavi edilen hastalarda hiperürisemi gözlenmiştir. ROZLYTREK tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında periyodik olarak serum ürik asit düzeyleri değerlendirilmelidir. Hastalar hiperürisemi belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Ürat düşürücü tıbbi ürünlerle tedavi, klinik olarak endike olduğu şekilde başlatılmalıdır; hiperürisemi belirti ve semptomlarının varlığında ROZLYTREK tedavisine ara verilmelidir. ROZLYTREK dozu, Bölüm 4.2'de yer alan Tablo 4'te belirtildiği şekilde şiddet derecesine göre modifiye edilmelidir.

Konjestif Kalp Yetmezliği:

ROZLYTREK ile klinik çalışmalarda %5'den daha az hastada konjestif kalp yetmezliği (KKY) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonlar, kalp hastalığı öyküsü olan veya olmayan hastalarda gözlenmiştir ve bu hastaların % 70'inde, uygun klinik yönetimin başlatılması ile ve/veya ROZLYTREK tedavisinde doz azaltımı yapılarak/doza ara verilerek düzelmiştir.

KKY semptomları veya bilinen risk faktörleri bulunan hastalarda, ROZLYTREK tedavisine başlamadan önce sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlendirilmelidir. ROZLYTREK kullanan hastalar dikkatle izlenmeli, nefes darlığı veya ödem dahil KKY'nin klinik işaret ve belirtilerine sahip olan hastalar klinik olarak uygun bir şekilde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

KKY şiddetine bağlı olarak ROZLYTREK tedavisi, Bölüm 4.2'deki Tablo 4'te tarif edildiği şekilde ayarlanmalıdır.

QTc aralığı uzaması:

Klinik çalışmalarda, ROZLYTREK ile tedavi edilen hastalarda QTc aralığının uzadığı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Başlangıçtaki QTc aralığı 450 ms'den uzun olan hastalarda, konjenital uzun QTc sendromlu hastalarda ve QTc aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünleri kullanan hastalarda ROZLYTREK kullanımından kaçınılmalıdır.

Elektrolit dengesizlikleri veya yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, kararsız anjina ve bradiaritmiler dahil olmak üzere önemli kardiyak hastalığı olan hastalarda ROZLYTREK tedavisinden kaçınılmalıdır. Tedaviyi uygulayan hekimin görüşüne göre, ROZLYTREK'in bu durumlardan herhangi birine sahip bir hastada potansiyel yararları potansiyel risklerinden daha ağır basıyorsa, ek izlem yapılmalı ve bir uzman konsültasyonu düşünülmelidir.

Başlangıçta ve 1 aylık ROZLYTREK tedavisinden sonra EKG ve elektrolitlerin değerlendirilmesi önerilir. Ayrıca, ROZLYTREK tedavisi boyunca klinik açıdan endike oldukça EKG'lerin ve elektrolitlerin periyodik olarak izlenmesi de önerilir.

QT uzamasının şiddetine bağlı olarak, ROZLYTREK tedavisi, Bölüm 4.2'deki Tablo 4'te tarif edildiği şekilde düzenlenmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar:

ROZLYTREK gebe kadınlara uygulandığında fetal hasara neden olabilir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ROZLYTREK ile tedavi süresince ve son dozu takiben 5 haftaya kadar yüksek etkili doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın partnerleri olan erkek hastalar, ROZLYTREK ile tedavi sırasında ve son dozdan sonraki 3 ay boyunca yüksek etkili kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3).

İlaç etkileşimleri:

ROZLYTREK'in güçlü veya orta derecede güçlü bir CYP3A inhibitörü ile birlikte uygulanması entrectinib plazma konsantrasyonlarını artırır (bkz. Bölüm 4.5), bu da advers reaksiyonların sıklığını veya şiddetini artırabilir. Erişkin ve 12 yaş üzeri pediatrik hastalarda, ROZLYTREK'in güçlü veya orta derecede güçlü bir CYP3A inhibitörü ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Erişkin hastalarda, birlikte uygulama kaçınılmazsa, ROZLYTREK dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

ROZLYTREK ile tedavi sırasında greyfurt ve greyfurt ürünlerinin tüketiminden kaçınılmalıdır.

ROZLYTREK'in güçlü veya orta derecede güçlü bir CYP3A ya da P-gp indükleyicisi ile birlikte uygulanması entrectinib plazma konsantrasyonlarını azaltır (bkz. Bölüm 4.5), ROZLYTREK'in etkililiğini azaltabileceğinden bundan kaçınılmalıdır.

Yardımcı Maddeler:

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, konjenital laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon gibi nadir görülen kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Her bir 200 mg sert kapsül azo renklendirici madde olarak 0,6 mg E110 (gün batımı sarısı) içerir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Entrektinibin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:

Entrektinibin CYP substratları üzerindeki etkisi:

Entrektinib, zayıf bir CYP3A4 inhibitörüdür. Hastalarda günde bir kez 600 mg entrektinibin oral midazolam (duyarlı bir CYP3A substratı) ile birlikte uygulanması, midazolamın EAA değerini %50 oranında artırmış ancak midazolam C_{maks} değerini %21 oranında azaltmıştır. Entrektinib dar bir terapötik aralığa sahip duyarlı CYP3A4 substratları ile birlikte uygulandığında (örn. sisaprid, siklosporin, ergotamin, fentanil, pimoizid, kinidin, takrolimus, alfentanil ve sirolimus) advers ilaç reaksiyonlara ilişkin riskin artması nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Entrektinibin P-gp substratları üzerindeki etkisi:

In vitro veriler entrektinibin P-gp'ye karşı inhibitör potansiyeli olduğunu düşündürmektedir.

Entrektinibin 600 mg'lık tek bir oral dozu ile duyarlı bir P-glycoprotein (P-gp) substratı olan digoksin ile bir arada uygulanması, digoksinin C_{maks} değerini yaklaşık %28 ve EAA değerini yaklaşık %18 oranında artırmıştır. Digoksinin renal klerensi, tek başına digoksin ile entrektinib ile bir arada uygulanan digoksin tedavileri arasında benzer olup bu durum digoksinin renal klerensi üzerinde entrektinibin minimal etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Entrektinibin digoksin absorpsiyonu üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir ancak entrektinibin dabigatran eteksilat gibi daha duyarlı oral P-gp substratları üzerinde daha etkili olup olmayacağı bilinmemektedir.

Entrektinibin BCRP substratları üzerindeki etkisi:

In vitro çalışmalarda BCRP'nin inhibisyonu gözlenmiştir.

Bu inhibisyonun klinik açıdan önemi bilinmemektedir ancak duyarlı oral BCRP substratları (örneğin metotreksat, mitoksantron, topotekan, lapatinib) entrektinib ile birlikte uygulanırken absorpsiyon riskinde artış riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Entrektinibin diğer taşıyıcı substratlar üzerindeki etkisi:

In vitro veriler, entrektinibin organik anyon taşıyan polipeptid (OATP) 1B1'e karşı zayıf inhibe edici potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu inhibisyonun klinik açıdan önemi bilinmemektedir ancak duyarlı oral OATP1B1 substratları (örneğin atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin repaglinid, bosentan) entrektinib ile birlikte uygulanırken absorpsiyon riskinde artış riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Entrektinibin PXR tarafından düzenlenen enzimlerin substratları üzerindeki etkisi:

In vitro çalışmalar, entrektinibin pregnan X reseptörü (PXR) tarafından düzenlenen enzimleri (örn. CYP2C ailesi ve UGT) indükleyebileceğini göstermektedir. Entrektinibin CYP2C8, CYP2C9 veya CYP2C19 substratları (örn. repaglinid, varfarin, tolbutamid veya omeprazol) ile birlikte uygulanması, bunların maruziyetini azaltabilir.

Oral kontraseptifler:

Entrektinibin sistemik etki gösteren hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltıp azaltmadığı şu anda bilinmemektedir. Dolayısıyla, sistemik etki gösteren hormonal kontraseptif kullanan kadınların bir bariyer yöntemi eklemesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.6).

Diğer ilaçların entrektinib üzerindeki etkileri:

İn vitro verilere göre, entrektinibin metabolizmasına ve ana aktif metaboliti M5'in oluşumuna aracılık eden predominant enzim CYP3A4'tür.

CYP3A veya P-gp indükleyicilerinin entrektinib üzerindeki etkisi:

Güçlü bir CYP3A indükleyicisi olan rifampinin çoklu oral dozlarının tek bir oral entrektinib dozu ile birlikte uygulanması, entrektinib EAA_{inf} değerini %77 ve C_{maks} değerini %56 azaltmıştır.

Entrektinibin CYP3A/P-gp indükleyicileri (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampisin, sarı kantaron -*Hypericum perforatum*-, apalutamid, ritonavir dahildir ancak bunlarla sınırlı değildir) ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

CYP3A veya P-gp inhibitörlerinin entrektinib üzerindeki etkisi:

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan itrakonazolün tek bir oral entrektinib dozu ile birlikte uygulanması, EAA_{inf} değerini %600 ve C_{maks} değerini %173 oranında artırmıştır.

Güçlü ve orta derecede güçlü CYP3A inhibitörlerinin (ritonavir, sakonavir, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, greyfurt veya turunç dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı kaçınılmazsa, entrektinib için doz ayarlaması yapılması gerekir (bkz. Bölüm 4.2).

İnhibitör P-gp tıbbi ürünlerinin entrektinib farmakokinetiği üzerinde belirgin bir etkisinin olması beklenmemesine rağmen, entrektinib maruziyetinde artış riski nedeniyle, güçlü veya orta derecede güçlü P-gp inhibitörleri (örn. verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoksamin, paroksetin) ile entrektinib birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Mide pH değerini yükselten tıbbi ürünlerin entrektinib üzerindeki etkisi:

Bir proton pompası inhibitörü (PPI) olan lansoprazolün tek bir 600 mg entrektinib dozu ile birlikte uygulanması, entrektinibin EAA değerini %25 ve C_{maks} değerini %23 oranında düşürmüştür.

Entrektinib, PPI'lar veya mide pH'ını yükselten diğer ilaçlarla (örneğin H₂ reseptör antagonistleri veya antasitler) birlikte uygulandığında dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli taşıyan kadın hastalar için, ROZLYTREK tedavisine başlamadan önce bir sağlık mesleği mensubu gözetiminde bir gebelik testi yapılmış olmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli taşıyan kadınlar ROZLYTREK ile tedavi süresince ve son dozunu takiben en az 5 hafta boyunca yüksek etkili doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Entrektinibin sistemik etki gösteren hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltıp azaltmadığı şu anda bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.5). Dolayısıyla, sistemik etki gösteren hormonal kontraseptif kullanan kadınlara, kullandıkları kontrasepsiyon yöntemlerine bir bariyer yöntemi eklemeleri tavsiye edilmelidir.

Partnerleri çocuk doğurma potansiyeli taşıyan erkek hastalar, tedavi sırasında ve son ROZLYTREK dozunu takip eden en az 3 ay boyunca yüksek etkili kontraseptif yöntemler kullanmalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda entrektinib kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarına ve etki mekanizmasına bağlı olarak, entrektinib, gebe bir kadına uygulandığında fetal zarara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

ROZLYTREK gebelik sırasında ve çocuk doğurma potansiyeline sahip, doğum kontrol yöntemlerini kullanmayan kadınlarda önerilmez.

ROZLYTREK alan kadın hastalar, fetüse potansiyel hasarı konusunda bilgilendirilmelidir. Kadın hastalara gebelik oluşması durumunda doktora başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Entrektinibin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emzirilen bebekler için risk olasılık dışı bırakılamamaktadır.

ROZLYTREK ile tedavi esnasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

ROZLYTREK'in etkisini değerlendirmek için hayvanlarda fertilite çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ROZLYTREK'in, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde orta derecede bir etkisi söz konusudur. Hastalara, ROZLYTREK tedavisi sırasında bilişsel istenmeyen etkiler, senkop, bulanık görme veya sersemlik hali yaşamaları halinde, semptomlar kaybolana kadar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

En yaygın görülen advers reaksiyonlar ($\geq$ %20) yorgunluk, konstipasyon, disguzi, ödem, sersemlik hali, diyare, bulantı, dizestezi, dispne, anemi, kilo artışı, kan kreatininde artış, ağrı, bilişsel bozukluklar, kusma, öksürük ve pireksi olmuştur. En sık görülen ciddi advers reaksiyonlar ($\geq$ % 2) akciğer enfeksiyonu (%5,2), dispne (%4,6), bilişsel bozukluk (%3,8), plevral efüzyon (%3) ve kırıklar (%3,8) olmuştur. Hastaların %44,6'sında advers reaksiyon nedeniyle tedavi kalıcı olarak sonlandırılmıştır.

İstenmeyen etkilerin tablo halinde listesi:

Tablo 5 ve 6'da erişkinlerde (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) ve pediatrik popülasyonda (STARTRK-NG) gerçekleştirilen klinik çalışmalarda ROZLYTREK ile tedavi edilen erişkin ve pediatrik hastalarda meydana gelen istenmeyen etkiler (İE'ler) özetlemektedir. ROZLYTREK'e medyan maruziyet süresi 5,5 ay olmuştur.

Klinik çalışmalardan bildirilen advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır: çok yaygın $\geq$ 1/10, yaygın

($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 5 - Klinik çalışmalarda ROZLYTREK ile tedavi edilen erişkin ve pediyatrik hastalarda meydana gelen istenmeyen etkiler (N=504)

Sistem organ sınıfı / İstenmeyen etki	Tüm Dereceler (%)	Derece 3 – 4 (%)	Sıklık kategorisi (tüm dereceler)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Akciğer enfeksiyonu ¹	13,1	6*	Çok yaygın
İdrar yolu enfeksiyonu	12,7	2,6	Çok yaygın
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Anemi	28,2	9,7	Çok yaygın
Nötropeni ²	11,3	4,4	Çok yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Kilo artışı	26,4	7,3	Çok yaygın
İştah azalması	11,9	0,2	Çok yaygın
Hiperürisemi	9,1	1,8	Yaygın
Dehidrasyon	7,9	1	Yaygın
Tümör lizis sendromu	0,2	0,2*	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları			
Disguzi	42,3	0,4	Çok yaygın
Sersemlik hali ³	39,7	1,2	Çok yaygın
Dizestezi ⁴	29	0,2	Çok yaygın
Bilişsel bozukluklar ⁵	24,2	4,4	Çok yaygın
Baş ağrısı	17,5	1	Çok yaygın
Periferik duyu nöropatisi ⁶	15,7	1	Çok yaygın
Ataksi ⁷	15,7	0,8	Çok yaygın
Uyku bozuklukları ⁸	13,5	0,4	Çok yaygın
Duygu bozuklukları ⁹ durum	9,1	0,6	Yaygın
Senkop	4,6	3	Yaygın
Göz hastalıkları			
Bulanık görme ¹⁰	11,9	0,4	Çok yaygın
Kardiyak hastalıklar			
Konjestif kalp yetmezliği ¹¹	3	2,2	Yaygın
Elektrokardiyogramda QT uzaması	2	0,6	Yaygın
Vasküler hastalıklar			
Hipotansiyon ¹²	16,5	2,4	Çok yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			
Dispne	27	5,8*	Çok yaygın
Öksürük	21,4	0,6	Çok yaygın
Plevral efüzyon	6,9	2,8	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar			
Konstipasyon	42,9	0,4	Çok yaygın
Diyare	33,5	2,6	Çok yaygın
Bulantı	32,1	0,8	Çok yaygın
Kusma	23,2	1,2	Çok yaygın
Abdominal ağrı	11,1	0,6	Çok yaygın
Disfaji	10,1	0,4	Çok yaygın

Hepato-bilier hastalıklar			
AST artışı	17,5	3,6	Çok yaygın
ALT artışı	16,1	3,4	Çok yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Döküntü ¹³	11,5	1,4	Çok yaygın
Fotosensitivite reaksiyonu	2,8	0	Yaygın
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Miyalji	19,6	0,6	Çok yaygın
Artralji	19	0,6	Çok yaygın
Kas güçsüzlüğü	12,3	1,2	Çok yaygın
Kırıklar ^{14,15}	10,5	3,3	Çok yaygın
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			
Kan kreatinin artışı	25,4	0,6	Çok yaygın
Üriner retansiyon ¹⁶	10,9	0,6	Çok yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Yorgunluk ¹⁷	45	5	Çok yaygın
Ödem ¹⁸	37,3	1,4	Çok yaygın
Ağrı ¹⁹	24,4	1,6	Çok yaygın
Pireksi	20	0,8	Çok yaygın
* Ölümcül advers reaksiyonlar dahil olmak üzere Derece 3 ila 5 (2 pnömoni reaksiyonu, 2 dispne reaksiyonu ve 1 tümör lizis sendromu reaksiyonu dahil). ¹ Akciğer enfeksiyonu (bronşit, alt solunum yolu enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonu, pnömoni, solunum yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu) ² Nötropeni (nötropeni, nötrofil sayısında azalma) ³ Sersemlik hali (sersemlik hali, baş dönmesi, postürel sersemlik hali) ⁴ Dizestezi (parestezi, hiperestezi, hipoestezi, hissizlik) ⁵ Bilişsel bozukluklar (bilişsel bozukluk, konfüzyonel durum, dikkat dağınıklığı, hafıza bozukluğu, hafıza kaybı, mental durum değişiklikleri, halüsinasyon, delirium, ‘görsel halüsinasyon’ ve mental bozukluk) ⁶ Periferik duyu nöropatisi (nevralji, periferik nöropati, periferik motor nöropati, periferik duyu nöropatisi) ⁷ Ataksi (ataksi, denge bozukluğu, yürüme bozuklukları) ⁸ Uyku bozuklukları (hipersomnia, uykusuzluk, uyku bozukluğu, somnolans) ⁹ Duygu durum bozuklukları (anksiyete, duygulanım değişkenliği, afektif bozukluk, ajitasyon, depresif ruh hali, öforik ruh hali, ruh hali değişikliği, duygudurum dalgalanmaları, sinirlilik, depresyon, kalıcı depresif bozukluk, psikomotor gerilik) ¹⁰ Bulanık görme (diplopi, bulanık görme, görme bozukluğu) ¹¹ Konjestif kalp yetmezliği (akut sağ ventriküler yetmezlik, kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kronik sağ ventriküler yetmezlik, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, pulmoner ödem) ¹² Hipotansiyon (hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon) ¹³ Döküntü (döküntü, makülopapüler döküntü, kaşıntılı döküntü, eritematöz döküntü, papüler döküntü) ¹⁴ Kırıklar (ayak bileği kırığı, femur boynu kırığı, uyluk kırığı, fibula kırığı, ayak kırığı, kırık, humerus kırığı, çene kırığı, alt ekstremitte kırığı, patolojik kırık, kaburga kırığı, omurga kompresyon kırığı, omurga kırığı, stres kırığı, tibia kırığı, bilek kırığı) ¹⁵ Veriler 02 Ağustos 2022 veri kesim tarihli, güvenlik açısından değerlendirilebilir 798 hastaya dayanmaktadır ¹⁶ Üriner retansiyon (üriner retansiyon, idrar kaçırma, idrarda tereddüt, idrara çıkma bozukluğu, idrara çıkmada aciliyet hissi) ¹⁷ Yorgunluk (yorgunluk, asteni) ¹⁸ Ödem (yüz ödemi, sıvı tutulumu, genel ödem, lokalize ödem, ödem, periferik ödem,			

periferik şişlik)

¹⁹ Ağrı (sırt ağrısı, boyun ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı, kas-iskelet ağrısı, uzuvda ağrı)

Tablo 6: Klinik araştırmalarda ROZLYTREK ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda meydana gelen advers ilaç reaksiyonları

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Adolesanlar¹ (N=7)	Tüm pediyatrik hastalar (N=32)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın		İdrar yolu enfeksiyonu (%18,8), Akciğer enfeksiyonu (%12,5),
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Anemi (%57,1), Nötropeni (%42,9)	Anemi (%59,4), Nötropeni (%43,8)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Kilo artışı (%57,1), İştahta azalma (%14,3)	Kilo artışı (%50), İştahta azalma (%31,3) Dehidrasyon (%25)
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Disguzi (%42,9), Dizestezi (%28,6), Duygudurum bozuklukları (%28,6), Bilişsel bozukluklar (%14,3), Baş ağrısı (%14,3), Senkop (%14,3), Periferik duyuşal nöropati (%14,3), Uyku bozuklukları (%14,3)	Baş ağrısı (%31,3), Disguzi (%21,9), Duygudurum bozuklukları (%28,1), Ataksi (%15,6), Uyku bozuklukları (%13,3), Baş dönmesi (%12,5), Periferik duyuşal nöropati (%12,5),
Göz hastalıkları	Çok yaygın	Bulanık görme (%14,3)	
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın	Hipotansiyon (%14,3)	Hipotansiyon (%18,8)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın	Dispne (%28,6), Öksürük (%28,6)	Dispne (%18,8), Öksürük (%50), Plevral efüzyon (%12,5)
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı (%71,4), Abdominal ağrı (%28,6), Konstipasyon (%28,6)	Bulantı (%46,9), Abdominal ağrı (%28,1), Konstipasyon (%43,8), Kusma (%34,4), Diyare (%37,5)
Hepatobiliyer bozukluklar	Çok yaygın	AST artışı (%57,1), ALT artışı (%42,9),	AST artışı (%50), ALT artışı (%50),
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın		Döküntü (%25)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Kırıklar ² (%15,4) Artralji (%14,3), Miyalji (%14,3)	Kırıklar ² (%25)
	Çok yaygın	Kas güçsüzlüğü (%28,6)	Kas güçsüzlüğü (%18,8)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın	Kan kreatinin düzeyinde artış (%57,1)	Kan kreatinin düzeyinde artış (%43,8),

			Üriner retansiyon (%21,9)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk (%42,9), Ağrı (%57,1), Pireksi (%57,1)	Yorgunluk (%43,8), Ağrı (%46,9), Pireksi (%56,3), Ödem (%18,8)
% sembolü tüm dereceleri ifade eder			
¹ Adolesanlar (12 ila <18 yaş): Bildirilen Derece ≥ 3 reaksiyonlar nötropeni ve baş ağrısı olmuştur			
² Veriler 02 Ağustos 2022 veri kesim tarihli, güvenilirlik açısından değerlendirilebilir 76 pediyatrik hastaya (13 adolesan hasta dahil) dayanmaktadır			

Seçilmiş istenmeyen etkiler hakkında açıklama:

Bilişsel bozukluklar:

Klinik çalışmalarda çeşitli bilişsel semptomlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Bunlar, bilişsel bozukluklar (%6,3), konfüzyonel durum (%7,3), dikkat dağınıklığı (%3,8), hafıza bozukluğu (%4,2), hafıza kaybı (%2,8), mental durum değişiklikleri (%1,2), halüsinasyon (%1), delirium (%0,8), görsel halüsinasyon (%0,4) ve mental bozukluğu (%0,2) içermiştir. Derece 3 olaylar hastaların %4,4'ünde bildirilmiştir. Bu advers reaksiyonların sıklığının, başlangıçta MSS hastalığı bulunan erişkin hastalarda (%29,7), MSS hastalığı bulunmayanlara (%23,1) kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bilişsel bozuklukların ortaya çıkmasına kadar geçen medyan sürenin 0,92 ay olduğu bulunmuştur.

Kırıklar:

Erişkin hastaların %59'unda (65/722) ve pediyatrik hastaların %25'inde (19/76) kırıklar meydana gelmiştir. Genel itibariyle, kırık bölgesindeki tümör tutulumuna ilişkin yeterli değerlendirme yapılmamıştır. Bununla birlikte, bazı erişkin hastalarda muhtemelen tümör tutulumunun göstergesi olan radyolojik anormallikler bildirilmiştir. Hem erişkin hem de pediyatrik hastalarda, kırıkların çoğunun kalça veya diğer alt ekstremitte kırıkları olduğu görülmüştür (örn. femoral veya tibial shaft) ve bazı kırıklar düşme veya başka bir travma nedeniyle meydana gelmiştir.

Erişkinlerde kırık ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 8,1 ay olarak belirlenmiştir (aralık: 0,26 ay ila 45,34 ay). Kırık yaşayan erişkinlerin %26,2'sinde ROZLYTREK tedavisine ara verilmiştir. Onyedili erişkin hastada ROZLYTREK tedavisine ara verilmiş ve hiçbirinde kırıklar nedeniyle tedavi sonlandırılmamıştır.

Ondokuz pediyatrik hastada toplam 47 adet kırık advers reaksiyonu bildirilmiştir. Pediyatrik hastalarda kırık ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 4,3 ay olmuştur (aralık: 2 ay ila 28,65 ay). Kırık yaşayan pediyatrik hastaların %15,8'inde (3/19) ROZLYTREK tedavisine ara verilmiştir. Bu kırıklardan dokuzunun Derece 2 ve sekizinin ise Derece 3 olduğu görülmüştür. Derece 3 kırıklardan altısının ciddi olduğu belirlenmiştir. Kırık bölgesinde tümör tutulumu bildirilmemiştir.

Ataksi:

Hastaların %15,7'sinde ataksi (ataksi, denge bozukluğu ve yürüme bozuklukları dahil) bildirilmiştir. Ataksi ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 0,4 ay olduğu (aralık: 0,03 ay ila 28,19 ay) ve medyan 0,7 ay boyunca sürdüğü (aralık: 0,03 ay ila 11,99 ay) belirlenmiştir. Hastaların çoğunda (%67,1) ataksi düzelmiştir. Ataksiyle ilişkili advers reaksiyonlar yaşlı hastalarda (%23,8) 65 yaşın altındaki hastalara (%12,8) kıyasla daha sık görülmüştür.

Senkop:

Hastaların %4,6'sında senkop bildirilmiştir. Bazı hastalarda, eş zamanlı hipotansiyon, dehidrasyon veya QTc uzamasıyla birlikte senkop bildirilirken diğer hastalarda eş zamanlı ilişkili herhangi bir durum bildirilmemiştir.

QT aralığı uzaması:

Klinik araştırmalarda entrektinib alan 504 hasta arasında, en az bir adet başlangıç sonrası EKG değerlendirmesine sahip 17 (%4) hastanın entrektinibe başladıktan sonra QTcF aralığında >60 ms uzama yaşadığı ve 12 (%2,8) hastada QTcF aralığının ≥ 500 ms'ye çıktığı bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Periferik duyuşal nöropati:

Hastaların %15,7'sinde periferik duyuşal nöropati bildirilmiştir. Periferik duyuşal nöropati ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 0,49 ay olduğu (aralık: 0,03 ay ila 20,93 ay) ve medyan 0,8 ay boyunca sürdüğü (aralık: 0,07 ay ila 6,01 ay) bulunmuştur. Hastaların büyük bölümünde (%55,7) periferik nöropati düzelmiştir.

Göz hastalıkları:

Klinik araştırmalarda bildirilen göz bozuklukları arasında bulanık görme (%8,5), diplopi (%2,6) ve görme bozukluğu (%1,6) yer almıştır. Göz bozuklukları ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 1,9 ay olmuştur (aralık: 0,03 ay ila 21,59 ay). Göz hastalıkları medyan 1 ay boyunca sürmüştür (aralık: 0,03 ay ila 14,49 ay). Hastaların büyük bölümünde (%61,7) göz bozukluğu advers reaksiyonları düzelmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

ROZLYTREK'in pediyatrik popülasyondaki genel güvenlilik profili, erişkinlerdeki güvenlilik profiline benzerdir.

ROZLYTREK'in pediyatrik hastalardaki güvenliliği, *NTRK* gen füzyonu barındıran solid tümörlü erişkin hastalarda yapılan üç adet açık etiketli, tek kollu klinik araştırmadan (ALKA, STARTRK-1 ve STARTRK-2) elde edilen verilerin ekstrapolasyonuna ve 32 pediyatrik hastadan (STARTRK-NG çalışmasına kaydedilmiş 30 hasta ve STARTRK-2 çalışmasına kaydedilmiş 2 hasta) elde edilen verilere dayalı olarak belirlenmiştir. Bunlar arasında 2 hastanın 2 yaşından küçük, 23 hastanın 2 ila 11 yaşında, 7 hastanın ise 12 ila 17 yaşında olduğu belirlenmiştir.

Pediyatrik hastalarda erişkin hastalara kıyasla daha sık (insidansta en az %5 artış) meydana gelen Derece 3 veya 4 şiddetindeki advers reaksiyonlar ve laboratuvar anormallikleri nötropeni (%28,1'e karşı %3,4), kilo artışı (%21,9'a karşı %6,9), baş ağrısı (%6,3'e karşı %0,6) ve kemik kırıkları (%10,5'e karşı %1,9) olmuştur.

Adolesan bireylerde kaydedilen güvenlilik verileri sınırlı olmakla birlikte, adolesanlardaki güvenlilik profili ROZLYTREK'in genel güvenlilik profiline benzerdir. Adolesanlarda bildirilen Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar nötropeni ve baş ağrısı olmuştur.

Geriatrik popülasyon:

Klinik araştırmalarda entrektinib alan 504 hastadan 130'unun (%25,8) 65 yaş ve üzerinde, 34'ünün (%6,7) ise 75 yaş ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. Entrektinibin yaşlı hastalardaki genel güvenlilik profili, 65 yaşın altındaki hastalarda gözlemlenen güvenlilik profiline benzerdir. Yaşlı hastalarda 65 yaş altı hastalara kıyasla daha sık görülen yan etkiler sersemlik

hali (%48,5'e karşı %36,6), kan kreatinin düzeyinde artış (%31,5'e karşı %23,3) ve hipotansiyon (%21,5'e karşı %14,7), ataksi (%23,8'e karşı %12,8) olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı yaşayan hastalar yakından izlenmeli ve destekleyici bakım başlatılmalıdır. ROZLYTREK için bilinen bir antidot bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajan, protein kinaz inhibitörü
ATC kodu: L01EX14

Etki mekanizması

Entrektinib; IC₅₀ değerleri 0,1 ila 2 nM arasında olan, TRKA, TRKB ve TRKC'nin (sırasıyla nörotrofik tirozin reseptörü kinaz [NTRK] genleri, NTRK1 NTRK2 ve NTRK3 tarafından kodlanan), proto-onkogen tirozin-protein kinaz ROS'un (ROS1; ROS1 tarafından kodlanan) ve anaplastik lenfoma kinazın (ALK; ALK geni tarafından kodlanan) potent bir inhibitörüdür. Entrektinibin ana aktif metaboliti olan M5, TRK, ROS1 veya ALK'ya karşı benzer *in vitro* potens ve aktivitesi göstermiştir.

TRK, ROS1 veya ALK kinaz alanlarını içeren füzyon proteinleri, sınırlandırılmamış hücre proliferasyonuna yol açan akış aşağı sinyal yollarının hiperaktivasyonu yoluyla tümörojenik potansiyelini kontrol eder. Entrektinib, NTRK, ROS1 ve ALK füzyon genlerini barındıran subkutan ve intrakraniyal tümörler dahil kanser hücre hatları üzerinde *in vitro* ve *in vivo* , inhibisyon gösterir.

Aynı kinazları inhibe eden diğer ilaçlarla daha önceden uygulanan tedaviler, entrektinibe direnç gelişmesine neden olabilir. Entrectinib tedavisinin bırakılmasının ardından TRK kinaz domaininde saptanan direnç mutasyonları arasında *NTRK1* (G595R, G667C) ve *NTRK3* (G623R, G623E ve G623K) yer almaktadır. Entrectinib tedavisi sonlandırıldıktan sonra ROS1 kinaz domaininde saptanan direnç mutasyonları arasında G2032R, F2004C ve F2004I yer almaktadır.

Entrektinibe karşı gelişen primer direncin moleküler nedenleri bilinmemektedir. Dolayısıyla, bir *NTRK* gen füzyonuna ek olarak eşlik eden bir onkogenik etmen varlığının, TRK inhibisyonunun etkililiğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

NTRK füzyon-pozitif solid tümörler

Erişkin hastalarda etkililik:

ROZLYTREK'in etkililiği çok merkezli, tek kollu, açık etiketli üç klinik araştırmadan (ALKA, STARTRK-1 ve STARTRK-2) birine kaydedilmiş, bir *NTRK* gen füzyonunun mevcut olduğu rezeke edilemeyen veya metastatik solid tümörleri bulunan erişkin hastaların birleştirildiği bir alt grupta değerlendirilmiştir. Bu birleştirilmiş alt gruba dahil edilebilmeleri için hastalarda aşağıdaki durumların bulunması gerekmiştir: doğrulanmış *NTRK* gen füzyonu-pozitif solid tümörler; Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterlerine göre ölçülebilir hastalık (RECIST) v1.1; ilk tedavi-sonrası tümör değerlendirmenin başlangıcından itibaren en az 12 aylık takip ve bir TRK inhibitörü ile daha önce tedavi uygulanmamış olmaması (biliniyor olması durumunda, eşlik eden driver mutasyonları olan hastalar hariç bırakılmıştır). Primer Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tümörleri bulunan hastalar Nöro-Onkoloji Kriterleri Bakımından Yanıt Değerlendirmesi (RANO) kullanılarak ayrıca değerlendirilmiştir. Hastalar, kabul edilemez toksisite veya hastalık progresyonu görülünceye kadar günde bir kez oral yoldan 600 mg ROZLYTREK almıştır. Primer etkililik sonlanım noktaları olarak, RECIST v1.1'e göre Körlenmiş Bağımsız Merkezi İnceleme (BICR) ile değerlendirilen objektif yanıt oranı (OYO) ve yanıt süresi (YS) araştırılmıştır.

Etkililik, bu çalışmalara kaydedilen ve *NTRK* gen füzyonunun mevcut olduğu solid tümörleri bulunan 150 erişkin hastada değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki demografik özellikler ve hastalık özellikleri şu şekildedir: hastalardan %49,3'ü erkek cinsiyettedir, medyan yaş 59 olarak belirlenmiştir (aralık 21 ila 88 yıl), hastaların %38 ve %12'si sırasıyla 65 yaş veya üzeri ve 75 yaş veya üzerindedir, hastaların %58,7'si beyaz ırka mensuptur, %26'sı Asyalıdır, %5,4'ü Hispanik veya Latin kökenlidir ve %63'ü daha önce sigara kullanmamıştır. Başlangıçtaki ECOG (Doğu Onkoloji İş Birliği Grubu) Performans Durumu skoru 0 (%41,3), 1 (%50) veya 2 (%8,7) puan olarak belirlenmiştir. Hastaların çoğunda (%95,3) metastatik hastalık [en yaygın bölgeler akciğer (%60,7), lenf nodları (%54,7), kemik (%27,3), karaciğer (%36) ve beyin (%20)], hastaların %4,7'sinde lokal olarak ilerlemiş hastalık vardır. Hastaların %81,3'ü kanserleri için cerrahi tedavi ve %60,7'si kanserleri için radyoterapi tedavisi almıştır. Hastaların %77,3'üne kemoterapi (%69,3) dahil olmak üzere kanserleri için önceden sistemik tedavi uygulanmış ve hastaların %34'üne metastatik hastalık için daha önceden sistemik tedavi uygulanmamıştır. En sık görülen kanserler sarkom (%21,3), akciğer kanseri (%20,7), tükürük bezi tümörleri (%17,3), tiroid kanseri (%10,7) kolorektal kanser (%7,3) ve meme kanseri (%6) olmuştur. Hastaların çoğunda (%87,3) yeni nesil dizileme (NGS) yöntemiyle saptanmış bir *NTRK* gen füzyonu, %12,7'sinde ise diğer nükleik asit tabanlı testlerle saptanmış bir *NTRK* gen füzyonu mevcuttur. Genel medyan takip süresi 20,6 aydır.

NTRK-füzyon pozitif solid tümörleri olan hastaların etkililik sonuçları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7- *NTRK*-füzyon pozitif Solid Tümörlü Erişkinlerde BICR ile genel etkililik

Etkililik Sonlanım Noktaları	ROZLYTREK N=150
Birincil sonlanım noktaları (BICR değerlendirmesi; RECIST 1.1)	
Objektif Yanıt Oranı	
Yanıt sayısı	92/150
Objektif Yanıt Oranı% (%95 GA)	%61,3 (53; 69,2)
Tam Yanıt, n (%)	25 (%16,7)
Kısmi Yanıt, n (%)	67 (%44,7)
Yanıt Süresi*	
Olayları olan hasta sayısı (%)	50/92 (%54,3)

Medyan, ay (%95 GA)	20 (13,2; 31,1)
6 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%83 (75; 91)
9 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%77 (68; 86)
12 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%66 (56; 76)
Güven aralıkları (GA) Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.	
*Kaplan-Meier tahminlerine dayalı medyan ve persentiller	

NTRK pozitif solid tümörleri olan erişkin hastalardaki objektif yanıt oranı ve yanıt süresi Tablo 8’de verilmektedir.

Tablo 8 - NTRK Füzyon Pozitif Solid Tümörleri olan Erişkinlerde Tümör Tipine göre Etkililik

Tümör Tipi	Hastalar (N=150)	OYO		YS
		n (%)	%95 GA	Aralık (ay)
Sarkomlar	32	19 (%59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri	31	20 (%64,5)	(45,4; 80,8)	-3,7; 58,8*
Tükürük bezi (MASC)	26	22 (%84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
Meme kanseri (sekretuar)	6	5 (%83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
Meme kanseri (sekretuar olmayan)	2	NE, KY	NA	4,2
Meme Kanseri (NOS)	1	NE	(35,4; 84,8)	NA
Tiroid kanseri	16	10 (%62,5)		5,6; 44,2*
Kolorektal kanser	11	3 (%27,3)	(6; 61)	1,9*; 20
Nöroendokrin kanserler	5	2 (%40)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
Baş ve Boyun	5	3 (%60)	(14,7; 94,7)	4; 32,6*
Pankreatik kanser	4	3 (%75)	(19,4; 99,4)	7,1; 12,9
Bilinmeyen Primer Kanser	3	1 (%33,3)	(0,8 ; 90,6)	9,1
Over kanseri	1	TY/PH olmayan	NA	NA
Endometriyal karsinom	1	KY	NA	38,2
Kolanjiokarsinom	1	KY	NA	9,3
Gastrointestinal kanser (diğer)	1	TY	NA	30,4
Nöroblastoma	1	NE	NA	NA
Prostat kanseri	1	PH	NA	NA
Penis kanseri	1	PH	NA	NA
Adrenal kanser	1	PH	NA	NA

*Sansürlenmiştir

OYO: Objektif Yanıt Oranı, YS: Yanıt Süresi, MASC: Meme Analog Sekretuar Karsinom, NA: Az sayıda yanıt veya yanıtsızlık nedeniyle geçerli değildir, NOS: Başka türlü tanımlanmamış, TY: Tam Yanıt, KY: Kısmi Yanıt, PH: Progresif Hastalık, NE: Hesaplanabilir değil

NTRK gen füzyonu bakımından pozitif kanserlerin nadir olması nedeniyle, hastalar bazı tümör tiplerindeki hasta sayısı sınırlı olmak üzere birden çok tümör tipinde araştırılmış ve bu durum, tümör tipi başına OYO tahmininde belirsizliğe yol açmıştır. Toplam popülasyondaki OYO, spesifik bir tümör tipinde beklenen yanıtı yansıtmayabilir.

ROZLYTREK tedavisinden önce geniş kapsamlı moleküler karakterizasyon yapılmış olan 78 hastadaki OYO'nun %53,8 [42,2, 65,2] olduğu bulunmuştur; bu hastalar arasından NTRK gen füzyonuna ek olarak başka genomik alterasyonların da bulunduğu 61 hastadaki OYO'nun

%47,5 [34,6, 60,7] ve başka genomik alterasyonların bulunmadığı 17 hastada ise OYO'nun %76,5 [50,1, 93,2] olduğu saptanmıştır.

Intrakraniyal yanıt:

Yapılan bir BICR değerlendirmesi sonucunda, ölçülebilir MSS lezyonları olan 13 hastanın da yer aldığı, başlangıçta MSS metastazları olan 22 erişkin hastadan oluşan bir alt grup elde edilmiştir. RECIST v1.1'e göre BICR ile değerlendirilen intrakraniyal (İK) yanıt, bu 13 hastanın 9'unda (3 CR ve 6 PR) OYO için %69,2 (%95 GA: 38,6, 90,9) ve medyan YS için 17,2 (57,4; NE) olarak bildirilmiştir. Bu 13 hastadan beşi, ROZLYTREK tedavisine başlamadan önceki 2 ay içinde beyne intrakraniyal radyoterapi almıştır.

Primer MSS tümörü:

Bu üç çalışma genelinde, MSS primer tümörleri olan 12 erişkin hasta ROZLYTREK ile tedavi edilmiş ve en az 12 ay boyunca takip edilmiştir. 12 erişkin hastadan birinde RANO'ya göre BICR ile değerlendirilen objektif yanıt elde edilmiştir.

Pediyatrik hastalarda etkililik:

ROZLYTREK'in 12 yaş ve üzeri pediyatrik hastalardaki güvenliliği, *NTRK* gen füzyonu barındıran solid tümörlü erişkin hastalarda yapılan açık etiketli, tek kollu üç klinik araştırmadan (ALKA, STARTRK-1 ve STARTRK-2) elde edilen verilerin ekstrapolasyonuna ve STARTRK-NG çalışmasına kaydedilmiş olan pediyatrik hastalardan elde edilen etkililik ile farmakokinetik verilerine dayalı olarak belirlenmiştir. Beş pediyatrik hastada BICR ile değerlendirilen en iyi genel yanıtın (tüm hastalar 12 yaşın altındadır ve 6 aydan uzun süre takip edilmiştir; 3 hastada solid tümörler mevcuttur ve 2 hastada primer MSS tümörleri mevcuttur) 2 tam yanıt (epiteloid glioblastom ve infantil fibrosarkom) ve 3 kısmi yanıt (yüksek dereceli gliom, infantil fibrosarkom ve metastatik melanom) olduğu gösterilmiştir. Elde edilen yanıtlar, 5 pediyatrik hastanın 4'ünde veri kesim tarihi anında devam etmektedir (bkz. bölüm 4.2).

ROS1-pozitif Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

ROZLYTREK'in etkililiği *ROS1* pozitif metastatik KHDAK olan, günde bir kez oral yoldan ROZLYTREK 600 mg alan ve çok merkezli, tek kollu üç açık etiketli klinik araştırmadan (ALKA, STARTRK-1 ve STARTRK-2) birine kaydedilmiş olan hastaların bir araya getirildiği bir alt grupta değerlendirilmiştir. Bu birleştirilmiş alt gruba dahil edilebilmeleri için hastalarda aşağıdaki durumların bulunması gerekmiştir: histolojik olarak doğrulanmış, rekürren veya metastatik, *ROS1*-pozitif KHDAK; ECOG performans durumu ≤ 2 , RECIST v1.1'e göre ölçülebilir hastalık, ≥ 6 aylık takip ve daha önce bir *ROS1* inhibitörü ile tedavi almamış olmak. Tüm hastalar başlangıçta MSS lezyonları açısından değerlendirilmiştir.

Primer etkililik sonlanım noktaları olarak, RECIST v1.1'e göre BICR ile değerlendirilen OYO ve YS araştırılmıştır. Sekonder etkililik sonlanım noktaları olarak, progresyonsuz sağkalım (PS), genel sağkalım (GS) ve başlangıçta MSS metastazları bulunan hastalarda İK-OYO ve İK-YS (aynı şekilde RECIST v1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir) araştırılmıştır.

Etkililik, *ROS1*-pozitif KHDAK'lı 161 hastada değerlendirilmiştir. Çalışma başlangıcındaki demografik ve hastalık özellikleri şu şekilde olmuştur: hastaların %35,4'ü erkek, medyan yaş 54 (aralık: 20 ila 86 yaş), %24,2'si 65 yaş üstü, %4,3'ü 75 yaş üstü, %44,1'i Beyaz, % 45,3'ü Asyalı, %4,3'ü Siyah, %2,6'sı Hispanik veya Latin ve %62,7'si hiç sigara kullanmamış kişiler. Çalışma başlangıcında ECOG (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) performans durumu 0 (%41), 1 (%49,1) veya 2'dir (%9,9). Hastaların çoğunda (%98,1) metastatik hastalık, [lenf düğümleri (%69,6), akciğer (%50,3) ve beyin (%32,9) en yaygın bölgeler], %1,9'unda lokal ileri hastalık olduğu ve %37,'ünde önceden sistemik tedavilerin söz konusu olmadığı

belirlenmiştir. ROS1 pozitifliği hastaların %83'ünde NGS, hastaların %9'unda FISH ve hastaların %8'inde RT-PCR ile belirlenmiştir. İlk dozun alınmasından itibaren genel medyan takip süresi 15,8 ay olmuştur.

ROS1 pozitif KHDAK'si olan hastaların etkililik sonuçları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9 - ROS-1 pozitif KHDAK'li hastalarda BICR ile genel etkililik

Etkililik Sonlanım noktası	ROZLYTREK N= 161
Birincil sonlanım noktaları (BICR değerlendirmesi, RECIST 1.1)	
Objektif Yanıt Oranı	
Yanıt sayısı	108/161
OYO% (%95 GA)	%67,1 (59,25; 74,27)
Tam Yanıt, n (%)	14 (%8,7)
Kısmi Yanıt, n (%)	94 (%58,4)
Yanıt Süresi *	
Olayları olan hasta sayısı (%)	48/108 (%44,4)
Medyan, ay (%95 GA)	1,8**, 42,3**
6 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%83 (76, 90)
9 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%75 (67, 84)
12 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%63 (53, 73)
İkincil sonlanım noktaları (BICR değerlendirmesi, RECIST 1.1)	
PS	
Olayları olan hasta sayısı (%)	82/161 (%50,9)
6 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%77 (70, 84)
9 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%66 (58, 74)
12 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%55 (47, 64)
Genel Sağkalım*	
Olayları olan hasta sayısı (%)	38/161 (%23,6)
6 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%91 (87, 96)
9 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%86 (81, 92)
12 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%81 (74, 87)
Güven aralıkları (GA) Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.	
*Olaysız oranlar Kaplan-Meier tahminlerine dayalıdır	
**Sansürlenmiştir	

ROS1 pozitif KHDAK'si olan, etkililiğin değerlendirilebildiği ve ≥ 12 ay takip edilmiş hastalarda (N = 94), OYO'nun %73,4 (%95 GA: 63,3, 82), medyan YS'nin 16,5 ay (%95 GA: 14,6, 28,6) ve medyan PS'nin 16,8 ay (%95 GA: 12, 21,4) olduğu bulunmuştur.

Intrakraniyal yanıt

Yapılan bir BICR değerlendirmesi sonucunda, ölçülebilir MSS lezyonları olan 24 hastanın da yer aldığı, başlangıçta MSS metastazları olan 46 ROS-1-pozitif KHDAK hastasından oluşan bir alt grup elde edilmiştir. RECIST v1.1'e göre BICR ile değerlendirilen intrakraniyal yanıt, bu 24 hastanın 19'unda (3 CR ve 16 PR) OYO için %79,2 (%95 GA: 57,8, 92,9) olarak bildirilmiştir. Yanıt süresinin (YS) ≥ 6 ay, ≥ 9 ay ve ≥ 12 ay olduğu hastaların yüzdesinin sırasıyla %76 (56, 97), %62 (38, 86) ve %55 (29, 80) olduğu bulunmuştur (Kaplan-Meier tahminleri). Bu 24 hastadan dokuzu, ROZLYTREK tedavisine başladıktan sonraki 2 ay içinde beyne intrakraniyal radyoterapi almıştır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, NTRK gen füzyon pozitif lokal ileri veya metastatik solid tümörlerin tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde ROZLYTREK ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Entrektinib ve majör aktif metabolitine (M5) ait farmakokinetik parametreler, *NTRK* gen füzyonu bakımından pozitif solid tümörleri olan ve *ROS1*-pozitif KHDAK hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde karakterize edilmiştir. Entrektinib ve M5'in farmakokinetiği doğrusaldır ve doza veya zamana bağlı değildir. Günlük ROZLYTREK uygulamasını takiben entrektinib için bir hafta içinde ve M5 için iki hafta içinde kararlı duruma ulaşılır.

In vitro verilere bakıldığında, entrektinib zayıf bir P-gp substratıdır. P-gp'nin *in vivo* ortamdaki katkısı tam olarak bilinmemektedir. M5, bir P-gp substratıdır. Entrektinib bir BCRP substratı değildir ancak M5 bir BCRP substratıdır. Entrektinib ve M5, OATP 1B1 veya OATP1B3 substratları değildir.

Genel Özellikler

Emilim :

NTRK füzyon pozitif ve ROS1 pozitif KHDAK'li hastalara tok karnına ROZLYTREK'in 600 mg dozunda tek bir oral uygulamasının ardından entrektinib hızla emilerek yaklaşık 4-6 saat sonra T_{maks} 'a (maksimum plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre) ulaşmıştır. Popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, günde bir kez 600 mg entrektinib dozu için kararlı duruma 5 gün içinde ulaşılmıştır.

Yiyeceklerin entrektinib biyoyararlanımı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

Dağılım:

Entrektinib ve ana aktif metaboliti M5, ilaç konsantrasyonlarından bağımsız olarak insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. İnsan plazmasında, entrektinib ve M5'in, klinik olarak anlamlı bir konsantrasyonda >% 99 bağlanma ile benzer protein bağlanmasına sahip olduğu belirlenmiştir

Tek bir oral entrektinib dozundan sonra, geometrik ortalama dağılım hacmi (V_z/F), 600 L olmuştur, bu da ilacın kapsamlı bir şekilde dağıldığını göstermektedir. Entrektinib, klinik açıdan anlamlı sistemik maruziyetlerde verildiğinde birden fazla hayvan türünde (fareler, sıçanlar ve köpekler) 0,4 ila 2,2 arasında kararlı durum beyin-plazma konsantrasyon oranları sergilemiştir.

Biyotransformasyon:

Entrektinib, ağırlıklı olarak CYP3A4 (~% 76) ile metabolize edilir. Diğer bazı CYP'lerden ve UGT1A4'ten küçük katkıların toplamda <% 25 olduğu tahmin edilmiştir. Aktif metabolit M5 (CYP3A4 tarafından oluşturulur) ve doğrudan N-glukuronid konjugatı M11, (UGT1A4 tarafından oluşturulur) tanımlanan dolaşımdaki iki ana metabolittir.

Eliminasyon:

Popülasyon PK modelinde, günde bir kez 600 mg entrektinib uygulamasını takiben kararlı durumdaki tahmini ortalama birikimin M5 için 1,89 ($\pm$ 0,381) ve 2,01 ($\pm$ 0,437) olduğu tahmin edilmiştir. Tek bir [^{14}C] işaretli entrektinib dozunun uygulanmasını takiben,

radioaktivitenin %83'ü feçesle (dozun %36'sı değişmemiş entrektinib ve %22'si M5 olarak) ve düşük bir miktarda idrarla (%3) atılmıştır.

Entrektinib ve M5 C_{maks} bazında sistemik dolaşımdaki radioaktivitenin yaklaşık %73'ünü ve EAA_{Inf} bazında toplam radioaktivitenin yaklaşık yarısını oluşturur.

Popülasyon FK analizi, entrektinib ve M5 için sırasıyla 19,6 L/s ve 52,4 L/s CL/F değerleri hesaplamıştır. Entrektinib ve M5'in eliminasyon yarılanma ömürleri sırasıyla 20 ile 40 saat olarak hesaplanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Entrektinib, 100 mg ila 600 mg doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Popülasyon farmakokinetik analizlerinden elde edilen veriler, 12 yaş ve üzerindeki pediyatrik hastalarda, VYA aralığı $1,11 m^2 - 1,50 m^2$ olanlarda günde bir kez 400 mg ROZLYTREK ve VYA aralığı $\geq 1,51 m^2$ olanlarda günde bir kez 600 mg ROZLYTREK tedavisinin günde bir kez 600 mg ROZLYTREK ile tedavi edilen erişkinlerde elde edilene benzer bir sistemik maruziyete neden olduğunu göstermektedir.

Geriatrik hastalar:

Farmakokinetik analize dayalı olarak 65 yaşından büyük ve daha genç erişkinlerde entrektinib maruziyeti açısından bir fark kaydedilmemiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

İhmal edilebilir miktarlarda aktif metabolit ve M5 değişmeden idrara atılır (dozun ~%3'ü) ve bu da renal klerensin entrektinib eliminasyonunda minör bir rol oynadığını gösterir. Popülasyon farmakokinetik analizlerine bakıldığında, entrektinibin farmakokinetiği böbrek yetmezliğinde anlamlı şekilde etkilenmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliğinin entrektinibin farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Entrektinibin farmakokinetiği, normal karaciğer fonksiyonu olan gönüllülere göre hafif (Child-Pugh A), orta (Child-Pugh B) ve şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmiştir. 100 mg'lık tek bir oral entrektinib dozunun uygulanmasının ardından, entrektinib ve M5'in kombine EAA_{son} değeri, normal karaciğer fonksiyon grubuyla karşılaştırıldığında hepatik bozukluğu olan gruplarda önemli bir değişiklik göstermemiştir. EAA_{son} geometrik ortalama oranı (%90 GA), normal karaciğer fonksiyonuna kıyasla hafif karaciğer yetmezliği olan grup için 1,30 (0,889, 1,89), orta şiddette karaciğer yetmezliği olan grup için 1,24 (0,886, 1,73) ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan grup için 1,39 (0,988, 1,95) olmuştur. Bağlanmamış entrektinib ve M5 için $EAA_{son (fu)}$ geometrik ortalama oranı (%90 GA), normal karaciğer fonksiyon grubu ile karşılaştırıldığında hafif karaciğer yetmezliği olan grup için 1,91 (1,21, 3,02), orta şiddette karaciğer yetmezliği olan grup için 1,57 (1,06, 2,31) ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan grup için 2,34 (1,57, 3,48) olmuştur. Karaciğer yetmezliğinin bağlanmamış PK parametreleri üzerindeki etkisi genel olarak toplam PK parametreleri ile benzer bir yön izlese de, tampondaki yüksek non-spesifik bağlanma ve yüksek değişkenlik nedeniyle sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

Ek olarak, sistemik maruziyetteki değişkenliğin yüksek olduğu ve gözlemlenen maruziyetlerin tüm çalışma gruplarında örtüştüğü de gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Diğer özel popülasyonlar:

Entrektinibin farmakokinetiğinde yaş (4 ila 86 yaş), cinsiyet, ırk (Asya, Siyah ve Beyaz) ve vücut ağırlığına (32 kg ila 130 kg) bağlı olarak klinik açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenesis:

Entrektinibin kanserojen potansiyelini saptamak için karsinogenesis çalışması yapılmamıştır.

Genotoksisite:

Entrektinib, bakteriyel ters mutasyon (Ames) analizinde in vitro ortamda mutajenik etki göstermemiştir ancak kültürlenmiş insan periferik kan lenfositlerinde anormal kromozom ayrışması (anöjenisite) potansiyeli göstermiştir. Entrektinib, sıçanlarda yapılan in vivo mikronükleus testinde klastojenik veya anöjenik özellik göstermemiştir ve sıçanlarda bir kuyruklu yıldız testinde DNA hasarına neden olmamıştır.

Fertilite bozulması:

ROZLYTREK'in etkisini değerlendirmek için hayvanlarda fertilite çalışmaları yapılmamıştır. Önerilen insan dozunun EAA bazında sırasıyla yaklaşık 2,4 ve 0,6 katında sıçanlarda ve köpeklerdeki tekrarlı doz toksikoloji çalışmalarında üreme organları üzerinde entrektinibin bir advers etkisi görülmemiştir.

Üreme toksisitesi:

Sıçanlardaki bir embriyo-fetal gelişim çalışmasında, önerilen dozda EAA bazında insandaki maruziyetin yaklaşık 2 katına karşılık gelen 200 mg/kg/gün entrektinib dozunda maternal toksisite (azalmış vücut ağırlığı ve yem tüketimi) ve fetal malformasyonlar (vücut kapanma kusurları ve vertebra ve kaburgaların malformasyonları dahil) gözlenmiştir. Önerilen dozdaki EAA değerine göre insan maruziyetinin <2 katındaki dozlarda doza bağlı olarak düşük fetal vücut ağırlığı (düşük, orta ve yüksek doz) ve iskelet ossifikasyonunda azalma (orta ve yüksek doz) gözlenmiştir.

Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları:

Erişkin sıçanlarda ve köpeklerde ve juvenil sıçanlarda yapılan tekrarlanan doz çalışmalarında, önerilen dozdaki C_{maks} değerine göre insan maruziyetinin $\geq 0,2$ katındaki dozlarda MSS'de (konvülsiyonlar, anormal yürüyüş, titreme), önerilen dozdaki EAA değerine göre insan maruziyetinin $\geq 0,1$ katındaki dozlarda deride (kabuklanmalar/yaralar) entrektinib ile ilişkili toksisiteler ve RBC parametrelerinde azalmalar görülmüştür. Erişkin sıçanlarda ve köpeklerde, önerilen dozdaki EAA değerine göre insan maruziyetinin $\geq 0,6$ katındaki dozlarda karaciğer üzerinde etkiler (ALT'de artış ve hepatoselüler nekroz) gözlenmiştir. Köpeklerde ayrıca, önerilen dozdaki EAA değerine göre insan maruziyetinin $\geq 0,1$ katındaki dozlarda diyare ve önerilen dozdaki C_{maks} değerine göre insan maruziyetinin $\geq 0,1$ katındaki dozlarda QT/QTc aralığında uzamalar da gözlenmiştir.

Juvenil sıçanlarda toksikoloji çalışması:

Juvenil sıçanlarda yapılan 13 haftalık bir toksikoloji çalışmasında, hayvanlara doğum sonrası 7. günden 97. güne kadar günlük doz uygulanmıştır (insanlarda yenidoğan döneminden erişkinlik dönemine kadar uygulanan doza yaklaşık olarak eş değer). Doz uygulama ve toparlanma dönemlerinde; MSS etkileri, pitozis ve deri etkilerine ek olarak, vücut ağırlığı artışında azalma ve cinsel olgunlaşmada gecikme de dahil olmak üzere RBC parametrelerinde azalma ve ayrıca büyüme ve gelişme üzerinde etkiler gözlenmiştir (≥ 4 mg/kg/gün dozunda,

önerilen dozdaki EAA değerine göre insan maruziyetinin yaklaşık 0,1 katı). Fonksiyonel gözlem serisi (iniş ayağı genişliğinde azalma, ön ve arka bacak kavrama gücünde ilerleyen yaş dönemlerinde ortaya çıkan azalma), öğrenme ve hafızanın da (≥ 8 mg/kg/gün dozunda, önerilen dozdaki EAA değerine göre insan maruziyetinin yaklaşık 0,2 katı) aralarında bulunduğu nörodavranışsal değerlendirmelerde defisitler ve femur uzunluğunda azalma (≥ 16 mg/kg/gün dozunda, önerilen dozdaki EAA değerine göre insan maruziyetinin yaklaşık 0,3 katı) gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Tartarik asit
Laktoz susuz (inek sütünden elde edilmiş)
Hipromelloz
Krospovidon
Mikrokristalin selüloz
Koloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

Kapsül kılıfı

Hipromelloz
Titanyum dioksit (E171)
FD&C yellow #6 (E110, turuncu opak kapsül kılıfı)

Baskı mürekkebi

Şellak (coccid böceğinden)
Propilen glikol
Güçlü amonyak çözeltisi
FD&C mavi #2 alüminyum lake (E132)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ROZLYTREK 200 mg sert kapsüller

90 adet sert kapsül içeren çocuk emniyetli, müdahale edildiğini belli eden kapaklı ve nem çekici içeren HDPE şişeler

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul
Ayazağa Cad. No.4 D/101
Maslak 34396 Sarıyer-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2022/747

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2022
Son yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ