

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

TANSTRIVE® 80 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir sert kapsül 80 mg selperkatinib içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tamamı için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Siyah renkli “Lilly”, “2980” ve “80 mg” baskısı bulunan, 8 x 22 mm’lik (boy: 0) mavi opak kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RET Füzyon Pozitif Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri

TANSTRIVE, RET gen füzyonu pozitif, daha önce RET inhibitörleri kullanmamış, lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan yetişkin hastaların tedavisi için monoterapi olarak endikedir.

RET Füzyon Pozitif Tiroid Kanseri

TANSTRIVE, RET gen füzyonu pozitif lokal ileri (cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedavilere uygun olmayan) veya metastatik diferansiye tiroid karsinomu olan, önceki sistemik vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedavi (Sorafenib ve/veya Lenvatinib) sırasında veya sonrasında ilerlemiş ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisine refrakter yetişkin ve 12 yaş üzeri pediyatrik hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir. RET gen füzyonu pozitif anaplastik tiroid kanseri erişkin hastaların en az bir basamak sistemik tedavi sonrası kullanımı uygundur.

RET-Mutant Medüller Tiroid Kanseri

TANSTRIVE, sistemik tedavi gerektiren ilerlemiş veya metastatik RET mutasyonlu medüller tiroid kanseri (MTK) olan yetişkin ve 12 yaş ve üstü pediyatrik hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

TANSTRIVE'e başlamadan önceki son görüntülemeye, 14 ay içinde yapılan görüntülemeye göre kıyaslandığında radyolojik progresyon mevcut olmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

TANSTRIVE tedavisi anti-kanser tedavilerinin kullanımı konusunda deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve bu hekimlerin gözetiminde uygulanmalıdır.

RET testi

TANSTRIVE ile tedavi başlatılmadan önce, bir RET gen mutasyonu (MTK) veya füzyonunun (diğer tüm tümör tipleri) varlığı, valide edilmiş bir testle doğrulanmalıdır.

Pozoloji:

Vücut ağırlığına göre önerilen TANSTRIVE dozu aşağıdaki gibidir:

- 50 kg altı: Günde iki kez 120 mg.
- 50 kg ve üstü: Günde iki kez 160 mg.

Hasta, bir dozu kusması veya atlaması durumunda bir sonraki dozu planlanan zamanda alması gerektiği konusunda bilgilendirilmeli; ek doz alınmamalıdır.

Tedaviye, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar devam edilmelidir.

Güçlü bir CYP3A inhibitörü ile birlikte uygulanması durumunda, mevcut selperkatiniib dozu %50 azaltılmalıdır. CYP3A inhibitörü kesildiği takdirde, selperkatiniib dozu inhibitör başlatılmadan önce kullanılan doz düzeyine yükseltilmelidir (inhibitörün 3-5 yarılanma ömründen sonra).

Doz ayarlamaları

Bazı advers reaksiyonların yönetimi tedaviye ara verilmesini ve/veya dozun azaltılmasını gerektirebilir. TANSTRIVE doz modifikasyonları Tablo 1 ve Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Vücut ağırlığına dayalı olarak advers reaksiyonlar için önerilen TANSTRIVE doz modifikasyonları

Doz modifikasyonu	Vücut ağırlığı ≥ 50 kg olan adolesanlar ve yetişkinler	Vücut ağırlığı < 50 kg olan adolesanlar ve yetişkinler
Başlangıç dozu	Günde iki kez oral yoldan 160 mg	Günde iki kez oral yoldan 120 mg
Birinci doz azaltımı	Günde iki kez oral yoldan 120 mg	Günde iki kez oral yoldan 80 mg
İkinci doz azaltımı	Günde iki kez oral yoldan 80 mg	Günde iki kez oral yoldan 40 mg
Üçüncü doz azaltımı	Günde iki kez oral yoldan 40 mg	Geçerli değildir

Tablo 2: Advers reaksiyonlar için önerilen doz modifikasyonları

Advers ilaç reaksiyonu (AİR)		Doz modifikasyonu
ALT veya AST artışı	GRADE 3veya GRADE 4	- Toksisite başlangıçtaki duruma dönene kadar doza ara verilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Doza, 2 düzey azaltılmış olarak devam edilir. - Selperkatinib en az 2 hafta sonunda rekürren ALT veya AST artışı olmaksızın tolere edilirse, doz 1 düzey artırılır. - Selperkatinib en az 4 hafta boyunca rekürrens olmaksızın tolere edilirse, doz AST ya da ALT'deki GRADE 3 veya GRADE 4 yükselmenin başlangıcından önce kullanılan doza yükseltilir. - Doz modifikasyonlarına rağmen AST ya da ALT'deki GRADE 3 veya GRADE 4 yükselme tekrar ettiği takdirde, selperkatinib kalıcı olarak kesilir.
Aşırı duyarlılık	Tüm GRADE'ler	- Toksisite düzelene kadar doza ara verilir ve 1 mg/kg dozunda kortikosteroid başlatılır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Steroid tedavisi devam ederken selperkatinibe günde iki kez 40 mg dozunda devam edilir. Rekürren aşırı duyarlılık durumunda selperkatinib kesilir. - Selperkatinib en az 7 gün sonunda rekürren aşırı duyarlılık olmaksızın tolere edilirse, selperkatinib dozu aşırı duyarlılık başlangıcından önce kullanılan doza ulaşana kadar her hafta 1 düzey yükseltilerek kademeli şekilde artırılır. Selperkatinib son dozda en az 7 gün tolere edildikten sonra, steroid dozu azaltılarak kesilir.
QT aralığı uzaması	GRADE 3	- QTcF aralığının >500 ms olması durumunda, QTcF <470 ms olana veya başlangıç durumuna dönene kadar doza ara verilir (bkz. Bölüm 4.4). - Selperkatinib tedavisine bir sonraki düşük doz düzeyinde devam edilir.
	GRADE 4	İki doz azaltımından sonra QT uzaması kontrol altına alınamazsa ya da hastada ciddi aritmiye ilişkin bulgu veya semptomlar varsa, selperkatinib kalıcı olarak kesilir.

Hipertansiyon	GRADE 3	- Hastanın kan basıncı, tedaviye başlanmadan önce kontrol edilmelidir. - Tıbbi olarak önemli hipertansiyon durumunda, antihipertansif tedaviyle kontrol sağlanana kadar selperkatinebe geçici olarak ara verilmelidir. Klinik olarak endike ise , dozlama bir sonraki düşük dozda devam edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).
	GRADE 4	Tıbbi olarak önemli hipertansiyon kontrol altına alınamadığı takdirde, selperkatineb kalıcı olarak kesilmelidir.
Hemorajik olaylar	GRADE 3	Başlangıç durumuna düzeline kadar selperkatinebe ara verilmelidir. Düşük bir dozda devam edilmelidir. Doz modifikasyonunu takiben GRADE 3 olaylar tekrar ederse, selpercatineb kalıcı olarak kesilmelidir.
	GRADE 4	Selperkatib kalıcı olarak kesilir.
İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)/Pnömoni	GRADE 2	- Düzeline kadar selpercatineb kesilmelidir. - Düşük bir dozda devam edilmelidir. - Tekrarlayan ILD / pnömoni durumunda selpercatineb kesilmelidir.
	GRADE 3 veya GRADE 4	Selpercatineb kesilmelidir.
Diğer advers reaksiyonlar	GRADE 3 veya GRADE 4	- Başlangıç durumuna düzeline kadar selperkatinebe ara verilmelidir. Düşük bir dozda devam edilmelidir. - Doz modifikasyonunu takiben GRADE 4 olaylar tekrar ederse, selperkatineb kalıcı olarak kesilmelidir.

Uygulama şekli:

TANSTRIVE oral yoldan kullanılır.

Kapsüller yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak alınabilir ve bütün olarak yutulmalıdır (hastalar yutmadan önce kapsülü açmamalı, ezmemeli veya çiğnememelidir).

Hastalar dozları her gün yaklaşık olarak aynı saatlerde almalıdır.

TANSTRIVE bir proton pompası inhibitörüyle birlikte kullanılıyorsa mutlaka yiyeceklerle birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

TANSTRIVE, H₂ reseptör antagonistlerinden 2 saat önce veya 10 saat sonra uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Hafif, orta derece veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Son dönem böbrek hastalığı olanlara veya diyaliz tedavisi alan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır (Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastaların yakın takibi önemlidir. Hafif (Child-Pugh sınıf A) veya orta derece (Child-Pugh sınıf B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli (Child-Pugh sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozlama, günde iki kez 80 mg selpercatinib olmalıdır (Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

TANSTRIVE, 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

RET füzyon pozitif tümörleri olan çocuk veya adolesanlarda RET füzyon pozitif tiroid kanseri dışında veri yoktur. TANSTRIVE, RET-mutant MTK ve RET füzyon pozitif tiroid kanseri hastalarının tedavisi için 12 yaşından itibaren kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.1). RET-mutant MTK'de ve RET füzyon pozitif tiroid kanserde 18 yaşından küçük çocuklara veya adolesanlara ilişkin veriler son derece sınırlıdır. Hastaların vücut ağırlığına göre dozlama yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Klinik öncesi bir çalışmanın bulgularına dayalı olarak (bkz. Bölüm 5.3), adolesan hastalarda açık büyüme plakları izlenmelidir. Doza ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi, herhangi bir büyüme plağı anormalliğinin ciddiyetine ve bireysel risk-yarar değerlendirmesine göre düşünülmelidir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşa göre doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Tedavi sırasında ortaya çıkan advers olaylar veya etkinlik bakımından, ≥ 65 yaş grubu hastalar ve daha genç hastalar arasında genel olarak fark gözlenmemiştir. Yetmiş beş yaş ve üstü hastalara ilişkin veriler sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tümör tipleri karşısında etkililik

Selpercatinib'in yararı, tümörleri RET gen füzyonları sergileyen nispeten küçük hasta örneğini kapsayan tek kollu çalışmalarda belirlenmiştir. Selpercatinib'in olumlu etkileri, sınırlı sayıda tümör tipinde objektif yanıt oranı ve yanıt süresi olarak gösterilmiştir. Etki, tümör tipine bağlı kantitatif olarak farklı olabileceği gibi, eşlik eden genomik değişikliklere de bağlı olabilmektedir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenlerden dolayı, selpercatinib sadece klinik yararı belirlenmiş bir tedavi seçeneği yoksa veya bu tür tedavi seçeneklerinin tükendiği durumlarda (örneğin yeterli tedavi seçenekleri yoksa) kullanılmalıdır.

İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH)/Pnömoni

Selpercatinib ile tedavi edilen hastalarda ciddi, hayatı tehdit eden veya ölümcül İAH/pnömoni vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar İAH/pnömoni gösteren pulmoner semptomlar açısından izlenmelidir. Hastalarda İAH'nin göstergesi olabilecek akut veya kötüleşen solunum semptomları görülürse (örneğin nefes darlığı, öksürük ve ateş) selpercatinib kesilmelidir, İAH açısından derhal araştırılmalıdır ve tıbbi olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir. İAH/pnömoni'nin şiddetine bağlı olarak, selpercatinib dozuna ara verilmeli, azaltılmalı veya kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Alanin aminotransferaz (ALT)/aspartat aminotransferaz (AST) artışı

Selperkatine alan hastalarda GRADE ≥ 3 ALT artışı ve GRADE ≥ 3 AST artışı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). ALT ve AST, selperkatine tedavisi başlatılmadan önce, tedavinin ilk 3 ayı boyunca 2 haftada bir, sonraki 3 ay boyunca ayda bir ve ayrıca klinik olarak endike olduğunda izlenmelidir. ALT veya AST yükselmesinin düzeyine bağlı olarak, selperkatine dozunda modifikasyon yapılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Hipertansiyon

Selperkatine alan hastalarda hipertansiyon bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastanın kan basıncı selperkatine tedavisine başlanmadan önce kontrol edilmeli, selperkatine tedavisi sırasında izlenmeli ve gerektiğinde standart antihipertansif tedavi uygulanmalıdır. Kan basıncı artışının düzeyine bağlı olarak, selperkatine dozunda modifikasyon yapılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2). Tıbbi olarak önemli hipertansiyon antihipertansif tedaviyle kontrol altına alınamadığı takdirde, selperkatine kalıcı olarak kesilmelidir.

QT aralığı uzaması

Selperkatine alan hastalarda QT aralığı uzaması bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Selperkatine, konjenital uzun QT sendromu veya edinilmiş uzun QT sendromu gibi durumların görüldüğü ya da aritmilere yatkınlık oluşturan diğer klinik durumların söz konusu olduğu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Selperkatine tedavisine başlanmadan önce hastaların QTcF aralığı ≤ 470 ms ve serum elektrolitleri normal aralıkta olmalıdır. Elektrokardiyogram ve serum elektrolitleri tüm hastalarda 1 haftalık selperkatine tedavisinden sonra, ilk 6 ay boyunca en az ayda bir kez ve ayrıca klinik olarak endike olduğunda takip edilmeli ve bu değerlendirmelerin sıklığı diyare, kusma ve/veya bulantı gibi risk faktörlerine göre ayarlanmalıdır. Selperkatine başlatılmadan önce ve tedavi sırasında hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi düzeltilmelidir. QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle eşzamanlı tedavi gereken hastalarda EKG ile QT aralığı izlemi daha sık olmalıdır.

Selperkatine dozuna ara verilmesi veya doz modifikasyonu gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Hipotiroidi

Selpercatine alan hastalarda hipotiroidi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tüm hastalarda başlangıçta tiroid fonksiyonunun laboratuvar ölçümü önerilir. Önceden hipotiroidisi olan hastalar, selpercatine tedavisine başlamadan önce standart tıbbi uygulamaya göre tedavi edilmelidir. Selpercatine tedavisi sırasında tüm hastalar tiroid fonksiyon bozukluğunun belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Tiroid fonksiyonu selpercatine ile tedavi boyunca periyodik olarak izlenmelidir. Tiroid fonksiyon bozukluğu gelişen hastalar standart tıbbi uygulamalara uygun olarak tedavi edilmelidir, ancak selpercatine levotiroksinin triiyodotironine (T3) dönüşümünü inhibe edebileceğinden ve lioironin takviyesi

gerekebileceğinden, hastalar levotiroksin (T4) ile ikame tedavisi yetersiz yanıt verebilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri

Selperkatibin etkililiğinde azalma riski nedeniyle, güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Kadınlarda ve erkeklerde kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi süresince ve son selperkatib dozundan sonra en az bir hafta boyunca mutlaka yüksek düzeyde etkin bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadının partneri olan erkekler, tedavi süresince ve son selperkatib dozundan sonra en az bir hafta boyunca yüksek düzeyde etkin bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Fertilite

Klinik dışı güvenlik bulgularına göre, TANSTRIVE ile tedavi, erkeklerde ve kadınlarda fertiliteyi riske atabilir (bkz. bölüm 4.6 ve 5.3). Hem erkekler hem de kadınlar, tedaviden önce fertilitenin korunması konusunda tavsiye almalıdır.

Aşırı duyarlılık

Selperkatib kullanan hastalarda aşırı duyarlılık bildirilmiş ve bu olayların çoğu, daha önce anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisi almış olan KHDAK hastalarında gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Aşırı duyarlılığın bulgu ve semptomları arasında ateş, döküntü ve artralji veya miyalji ile birlikte platelet sayısında azalma veya aminotransferaz düzeylerinde yükselme yer almıştır.

Aşırı duyarlılık gelişmesi durumunda, selperkatibe ara verilir ve steroid tedavisine başlanır. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının derecesine bağlı olarak, selperkatib dozunda modifikasyon yapılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2). Steroidler, hasta hedef doza ulaşana kadar devam ettirilmeli ve sonrasında azaltılarak kesilmelidir. Rekürren aşırı duyarlılık durumunda, selperkatib kalıcı olarak kesilir.

Hemorajiler

Selperkatib kullanan hastalarda, ölümcül olaylar dahil olmak üzere ciddi hemorajik olaylar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hayatı tehdit edici veya tekrarlayan şiddetli hemoraji meydana gelen hastalarda selperkatib kalıcı olarak kesilir (bkz. Bölüm 4.2).

Tümör lizis sendromu (TLS)

Selperkatib ile tedavi uygulanan hastalarda TLS olguları gözlenmiştir. TLS risk faktörleri arasında yüksek tümör yükü, önceden var olan kronik böbrek yetmezliği, oligüri, dehidrasyon, hipotansiyon ve asidik idrar yer alır. Bu hastalar yakından izlenmeli ve klinik endikasyona uygun şekilde tedavi edilmeli, hidrasyon dahil olmak üzere profilaksi düşünülmelidir.

Pediyatrik hastalarda femur başının epifizyolizisi

Selperkatib alan pediyatrik hastalarda (<18 yaş) femur başının epifizyolizisi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar femur başının epifizyolizisini gösteren semptomlar açısından izlenmelidir ve tıbbi ve cerrahi olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin selperkatiniibin farmakokinetiği üzerindeki etkileri

Selperkatiniib CYP3A4 yoluyla metabolize edilir. Dolayısıyla, CYP3A4 enziminin aktivitesini etkileyebilen tıbbi ürünler, selperkatiniibin farmakokinetiğini değiştirebilir.

Selperkatiniib, P-glikoprotein (P-gp) ve Meme Kanseri Direnç Proteini (BCRP) için *in vitro* bir substrattır; ancak, oral biyoyararlanımı %73 olduğundan ve P-gp inhibitörü rifampisin ile birlikte uygulandığında maruziyeti minimal derecede arttığından (selperkatiniib EAA₀₋₂₄ ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla yaklaşık %6,5 ve %19 artış), bu taşıyıcılar selperkatiniibin oral emilimini sınırlıyor gibi görünmemektedir.

Selperkatiniib plazma konsantrasyonunu artırabilecek ajanlar

Selperkatiniibin 160 mg'lık tek bir dozunun güçlü bir CYP3A inhibitörü olan itrakonazol ile birlikte uygulanması, tek başına verilen selperkatiniib ile karşılaştırıldığında selperkatiniibin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %30 ve %130 artırmıştır. Ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, sakonavir, telitromisin, posakonazol ve nefazodon dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, güçlü CYP3A ve/veya P-gp inhibitörlerinin birlikte uygulanması gerektiği takdirde, selperkatiniib dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Selperkatiniib plazma konsantrasyonunu azaltabilecek ajanlar

Güçlü bir CYP3A4 indükleyici olan rifampisinin birlikte uygulanması, tek başına kullanılan selperkatiniib ile karşılaştırıldığında, selperkatiniibin EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla yaklaşık %87 ve %70'lik azalmaya neden olmuştur; bu nedenle, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampisin ve sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, güçlü CYP3A4 indükleyicilerin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Selperkatiniibin diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerindeki etkileri (plazma konsantrasyonunda artış)

Duyarlı CYP2C8 substratları

Selperkatiniib, repaglinidin (CYP2C8'in bir substratı) C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla yaklaşık %91 ve %188 oranında artırmıştır. Bu nedenle, duyarlı CYP2C8 substratları (örn. odiakin, serivastatin, enzalutamid, paklitaksel, repaglinid, torasemid, sorafenib, rosiglitazon, buprenorfin, seleksipag, dasabuvir ve montelukast) ile birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır.

Duyarlı CYP3A4 substratları

Selperkatiniib, midazolamın (CYP3A4'ün bir substratı) C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla yaklaşık %39 ve %54 oranında artırmıştır. Bu nedenle, duyarlı CYP3A4 substratları (örn. alfentanil, avanafil, buspiron, konivaptan, darifenasin, darunavir, ebastin, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloksekol, nisoldipin, sakonavir, simvastatin, tipranavir, triazolam, vardenafil) ile eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.

Gastrik pH değerini etkileyen tıbbi ürünlerle birlikte uygulama

Selperkatiniibin çözünürlüğü pH değerine bağlıdır ve yüksek pH değerlerinde azalır. Selperkatiniib dozundan 2 saat sonra verilen ranitidinin (H₂ reseptör antagonisti) çoklu günlük

dozlarıyla birlikte uygulandığında, selperkatinibin farmakokinetiğinde klinik açıdan önemli fark gözlenmemiştir.

Proton pompası inhibitörü olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulama

Omeprazolün (bir proton pompası inhibitörü) çoklu günlük dozlarıyla birlikte uygulanması, selperkatinib aç karnına alındığında, selperkatinibin EAA_{0-INF} ve C_{maks} değerlerini azaltmıştır. Omeprazolün çoklu günlük dozlarıyla birlikte uygulanması, TANSTRIVE yemekle birlikte alındığında, selperkatinibin EAA_{0-INF} ve C_{maks} değerlerini önemli ölçüde değiştirmemiştir.

Taşıyıcı substratı olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulama

Selperkatinib, renal taşıyıcı çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteini 1'i (MATE1) inhibe eder. Selperkatinib, kreatinin gibi klinik açıdan anlamlı MATE1 substratları ile *in vivo* etkileşime girebilir (bkz. Bölüm 5.2).

Selperkatinib, P-gp ve BCRP'nin *in vitro* bir inhibitörüdür. *In vivo* olarak selpercatinib, bir P-gb substratı olan dabigatranın C_{max} ve EAA 'sını sırasıyla %43 ve %38 oranında artırmıştır. Bu nedenle hassas bir P-gb substratı (feksofenadin, dabigatran eteksilat, kolşisin, saksagliptin) ve özellikle dar terapötik indeksi olanlar (digoksin) kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Selpercatinib ile birlikte kullanıldığında etkisi azalan tıbbi ürünler

Selpercatinib, D2 deiyodinazı inhibe edebilir ve böylece levotiroksinin (T4) triiyodotironine (T3) dönüşümünü azaltabilir. Bu nedenle hastalar levotiroksin ile ikame etmeye yetersiz yanıt verebilir ve liotironin takviyesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerle yürütülmüştür.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi süresince ve son selperkatinib dozundan sonra en az bir hafta süreyle mutlaka yüksek düzeyde etkin bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadının partneri olan erkekler, tedavi süresince ve son selperkatinib dozundan sonra en az bir hafta boyunca yüksek düzeyde etkin bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelerde selperkatinib kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik sırasında ve kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda TANSTRIVE kullanımı önerilmez. Gebelikte, yalnızca potansiyel yararı fetusa yönelik potansiyel riske ağır bastığı takdirde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Selperkatinibin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütü alan yenidoğana/bebeğe yönelik risk dışlanamaz. TANSTRIVE tedavisi sırasında ve son dozu takiben en az bir hafta süreyle emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği (fertilite)

Selperkatinibin fertilite üzerindeki etkisiyle ilgili olarak insanlarda elde edilmiş veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmaların bulgularına göre, TANSTRIVE ile tedavi, erkeklerde ve kadınlarda fertiliteyi riske atabilir (bkz. Bölüm 5.3). Hem erkekler hem de kadınlar, tedaviden önce fertilitenin korunması konusunda tavsiye almalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TANSTRIVE araç sürme ve makine kullanma üzerinde minör etkilere neden olabilir. Hastalara, TANSTRIVE ile tedavi sırasında yorgunluk ya da baş dönmesi yaşamaları durumunda araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Araç kullanımı için tehlikeli farmakodinamik etkiler, kişinin duyarlılığına göre değişkenlik gösterir. İlacın araç kullanımına uygunluğu olgu bazında değerlendirilmelidir. İlaç bazı durumlarda araç kullanma becerilerini etkileyebilir ve bir sağlık mesleği mensubuna danışılması gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Açık etiketli, çok merkezli, doz yükseltme faz 1/2 çalışmasından (LIBRETTO-001) ve iki adet açık etiketli, çok merkezli, randomize faz 3 karşılaştırmalı çalışmadan (LIBRETTO-431 ve LIBRETTO-531) selpercatinib ile tedavi edilen hastalarda bildirilen AİR'lerin entegre sıklığı özetlenmiştir. En sık görülen ($\geq$ %1) ciddi advers ilaç reaksiyonları (AİR) pnömoni (%5,3), kanama (%2,4), karın ağrısı (%2,1), kan sodyumunda azalma (%2), ishal (%1,5), aşırı duyarlılık (%1,4), kusma (%1,3), kan kreatinin artışı (%1,3), ateş (%1,3), idrar yolu enfeksiyonları (%1,3), ALT artışı (%1) ve AST artışı (%1).

Hastaların % 8,8'inde niteliğinden bağımsız olarak, ortaya çıkan acil advers olaylar nedeniyle TANSTRIVE kalıcı olarak kesilmiştir. Kalıcı kesilme ile sonuçlanan en yaygın AİR'ler (3 veya daha fazla hasta) artmış ALT (% 0,7), yorgunluk (% 0,5), artmış AST (% 0,4), kan bilirubin artışı (% 0,3), pnömoni (% 0,3), trombositopeni (% 0,3), kanama (% 0,3) ve aşırı duyarlılık (% 0,3).

Advers ilaç reaksiyonlarının tablo halinde listesi

Çalışma LIBRETTO-001, Çalışma LIBRETTO-431 ve Çalışma LIBRETTO-531'de selpercatinib ile tedavi edilen hastalarda bildirilen ADR'lerin entegre sıklığı ve şiddeti Tablo 3'te gösterilmektedir.

AİR'ler MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığına göre sınıflandırılmıştır.

Sıklık grupları şu şekilde tanımlanmıştır: 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) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklık derecesi tahmin edilemiyor).

Selperkatinib ile tedavide medyan süre 30,09 ay (Çalışma LIBRETTO-001), 16,7 ay (Çalışma LIBRETTO-431) ve 14,9 ay (Çalışma LIBRETTO-531) olmuştur.

Tablo 3: Selperkatinib kullanan hastalardaki advers ilaç reaksiyonları (N=1188)

MedDRA sistem organ sınıfı	MedDRA tercih edilen terim	Tüm GRADE'ler için sıklık	GRADE ≥ 3 için Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	İdrar yolu enfeksiyonları ^a	Çok yaygın	Yaygın
	Pnömoni ^b	Çok yaygın	Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları ^c	Aşırı duyarlılık ^d	Yaygın	Yaygın
Endokrin hastalıkları	Hipotiroidi	Çok yaygın	-
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah azalması	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı ^e	Çok yaygın	Yaygın
	Baş dönmesi ^f	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıkları	Elektrokardiyogramda QT uzaması ^g	Çok yaygın	Yaygın
Vasküler hastalıkları	Hipertansiyon ^h	Çok yaygın	Çok yaygın
	Hemoraji ⁱ	Çok yaygın	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	İnterstitiyel akciğer hastalığı/pnömonit ^j	Yaygın	Yaygın olmayan
	Şilotoraks	Yaygın	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıkları	İshal ^k	Çok yaygın	Yaygın
	Ağız kuruluğu ^l	Çok yaygın	Yaygın Olmayan
	Karın ağrısı ^m	Çok yaygın	Yaygın
	Kabızlık	Çok yaygın	Yaygın olmayan
	Bulantı	Çok yaygın	Yaygın
	Kusma ⁿ	Çok yaygın	Yaygın
	Stomatit ^o	Çok yaygın	Yaygın olmayan
	Şilöz asit ^p	Yaygın	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü ^q	Çok yaygın	Yaygın
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Femur başının epifizyolizisi ^r	Yaygın	Yaygın
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Eretil disfonksiyon ^s	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Ödem ^t	Çok yaygın	Yaygın
	Yorgunluk ^u	Çok yaygın	Yaygın
	Ateş	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Araştırmalar ^v	AST artışı	Çok yaygın	Çok yaygın
	ALT artışı	Çok yaygın	Çok yaygın
	Kalsiyum seviyelerinde azalma	Çok yaygın	Yaygın
	Lenfosit sayısında azalma	Çok yaygın	Çok yaygın
	Beyaz kan hücresi sayısında azalma	Çok yaygın	Yaygın
	Albumin miktarında azalma	Çok yaygın	Yaygın
	Kreatinin artışı	Çok yaygın	Yaygın
	Sodyum miktarında azalma	Çok yaygın	Çok yaygın

	Alkalın fosfataz artışı	Çok yaygın	Yaygın
	Trombositlerde azalma	Çok yaygın	Yaygın
	Total bilirubin miktarında artış	Çok yaygın	Yaygın
	Nötrofil sayısında azalma	Çok yaygın	Yaygın
	Hemogloblin azalması	Çok yaygın	Yaygın
	Magnezyum miktarında azalma	Çok yaygın	Yaygın
	Potasyum miktarında azalma	Çok yaygın	Yaygın

^a İdrar yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonu, sistit, ürosepsis, escherichia idrar yolu enfeksiyonu, escherichia piyelonefrit, böbrek enfeksiyonu, nitrit idrar varlığı, piyelonefrit, üretrit, bakteriyel idrar yolu enfeksiyonu ve ürogenital mantar enfeksiyonunu içerir.

^b Pnömoni, pnömoni, akciğer enfeksiyonu, aspirasyon pnömonisi, ampiyem, akciğer konsolidasyonu, plevral enfeksiyon, bakteriyel pnömoni, stafilokok pnömonisi, atipik pnömoni, akciğer apsesi, pneumocystis jirovecii pnömonisi, pnömokok pnömonisi, solunum sinsityal virus pnömonisi, enfeksiyöz plevral efüzyon ve viral pnömoniye içerir.

^c Aşırı duyarlılık reaksiyonları, hastanın ilk tedavi döngüsü sırasında (tipik olarak 7-21 gün arasında) genellikle ilişkili artralji / miyalji ile birlikte ateşten önce gelen bir makülopapüler döküntü ile karakterize edilmiştir.

^d Aşırı duyarlılık, aşırı ilaç duyarlılığını ve aşırı duyarlılığı içerir.

^e Baş ağrısı: baş ağrısı, sinüs baş ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısını içerir.

^f Baş dönmesi: baş dönmesi, vertigo, presenkop ve baş dönmesi postürünü içerir.

^g Elektrokardiyogramda uzamış QT: elektrokardiyogramda uzamış QT ve Elektrokardiyogramda anormal QT intervalini içerir.

^h Hipertansiyon: hipertansiyon ve artmış kan basıncını içerir.

ⁱ Kanama: burun kanaması, hemoptizi, kontüzyon, hematüri, rektal kanama, vajinal kanama, beyin kanaması, travmatik hematoma, idrarda kan mevcudiyeti, konjonktival kanama, ekimoz, dişeti kanaması, hematokezya, peteşi, kan kabarcığı, spontan hematoma, karın duvarı hematoma, anal kanama, hemorajik büllöz anjina, yaygın intravasküler pıhtılaşma, göz kanaması, mide kanaması, gastrointestinal kanama, intrakraniyal kanama, deri altı kanama, hemoroidal kanama, hepatik hematoma, karın içi kanama, ağız kanaması, özofagus kanaması, pelvik hematoma, periorbital hematoma, periorbital kanama, faringeal kanama, pulmoner kontüzyon, purpura, retroperitoneal hematoma, cilt kanaması, subaraknoid kanama, hemorajik bağırsak divertikülü, göz hematoma, hematemez, kanama, hemorajik inme, karaciğer kanaması, laringeal kanama, alt gastrointestinal kanama, melen, menoraji, gizli kan pozitif, işlem sonrası kanama, menopoz sonrası kanama, retinal kanaması, skleral kanama, subdural kanama, travmatik hemotoraks, tümör kanaması, üst gastrointestinal kanama, uterus kanaması, damar pıhtılaşma yeri hematoma, hemartroz ve hematoma.

^j İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömoni: interstisyel akciğer hastalığı, pnömonit, radyasyon pnömoniti, restriktif akciğer hastalığı, akut solunum sıkıntısı sendromu, alveolit, bronşiolit, langerhans hücreli histiositoz, pulmoner radyasyon hasarı, kistik akciğer hastalığı, akciğer infiltrasyonu ve akciğer opaklığını içerir.

^k İshal: ishal, anal inkontinans, dışkılama aciliyeti, sık bağırsak hareketleri ve gastrointestinal hipermotiliteyi içerir.

^l Ağız kuruluğu: ağız kuruluğu ve mukozal kuruluğu içerir.

^m Karın ağrısı: karın ağrısı, üst karın ağrısı, karın rahatsızlığı, alt karın ağrısı ve gastrointestinal ağrıyı içerir.

ⁿ Kusma: kusma, öğürme ve regürjitasyonu içerir.

^o Stomatit: stomatit, ağız ülseri, mukozal inflamasyon ve oral mukozal kabarmayı içerir.

^p Şilöz asitler: şilöz asiti (MedDRA LLT'ler) içerir.

^q Döküntü: döküntü, makülo-papüler döküntü, dermatit, deride pul pul dökülme, maküler döküntü, eritematöz döküntü, ürtiker, alerjik dermatit, eksfoliyatif döküntü, papüler döküntü, morbilliform döküntü, kaşıntılı döküntü, veziküler döküntü, kebek döküntüsü, foliküler döküntü, jeneralize döküntü, püstüler döküntü ve deri reaksiyonunu içerir.

^r Femur başının epifizyolizisi selpercatinib ile tedavi edilen pediatrik hastalarda (<18 yaş) yaygın olarak (%6,4) gözlenmiştir (n=47).

^s Klinik çalışmalarda selpercatinib ile tedavi edilen erkek hastalarda erektil disfonksiyon çok sık (%12,4) gözlenmiştir (n=986)

^t Ödem: periferik ödem, yüz ödemi, periorbital ödem, yüzde şişlik, lokalize ödem, periferik şişlik, jeneralize ödem, göz kapağı ödemi, göz şişmesi, lenfödem, genital ödem, skrotal şişlik, anjiyoödem, göz ödemi, ödem, skrotal ödem, cilt ödemi, şişlik, orbital ödem, testislerde şişlik, vulvovajinal şişlik, orbital şişlik, penis ödemi, periorbital şişlik ve göz kapağının şişmesini içerir.

^u Yorgunluk: yorgunluk, asteni ve halsizliği içerir.

^v Laboratuvar değerlendirmelerine dayanmaktadır. Yüzdelik, başlangıç değerlendirmesi olan hasta sayısına ve payda olarak en az bir başlangıç sonrası değerlendirmeye göre hesaplanır.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Aminotransferaz yükselmeleri (AST/ALT artışı)

Laboratuvar değerlendirmesine göre, hastaların sırasıyla %59,4 ve %61’inde ALT ve AST yükselmeleri bildirilmiştir. Hastaların sırasıyla %14,1 ve %9,5’inde GRADE 3 ya da GRADE 4 Derece ALT veya AST yükselmeleri bildirilmiştir.

İlk başlangıca kadar geçen medyan süre AST artışı LIBRETTO-001 için 4,7 hafta (aralık: 0,7 ; 227,9) ve ALT artışı için 4,4 hafta (aralık: 0,9 ; 186,1), LIBRETTO-431 için AST artışı 5,1 hafta (aralık: 0,7 ; 88,1), ALT artışı 5,1 hafta (aralık: 0,7 ; 110,9) ve LIBRETTO-531 için AST artışı 6,1 hafta (aralık: 0,1 ; 85,1), ALT artışı 6,1 hafta (aralık: 0,1 ; 85,1) olmuştur.

GRADE 3 ya da GRADE 4 ALT veya AST artışı gelişen hastalarda doz modifikasyonu yapılması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

QT aralığı uzaması

EKG’si çekilen LIBRETTO-001 çalışmasındaki 837 hastanın verileri gözden geçirildiğinde, hastaların %8,1’inin başlangıç sonrası maksimum QTcF değerinin >500 ms olduğu ve %21,6’sının QTcF aralıklarında başlangıca göre >60 ms maksimum artış olduğu görülmüştür. EKG’si çekilen LIBRETTO-431 çalışmasındaki 156 hastanın %5,1’inde başlangıç sonrası maksimum QTcF değerinin >500 ms olduğu ve %16,7’sinde QTcF aralıklarında başlangıca göre >60 ms maksimum artış olduğu görülmüştür. EKG’si çekilen LIBRETTO-531 çalışmasındaki 191 hastanın %3,7’sinde başlangıç sonrası maksimum QTcF değerinin >500 ms olduğu ve %17,8’inde QTcF aralıklarında başlangıca göre >60 ms maksimum artış olduğu görülmüştür.

LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 ve LIBRETTO-531 çalışmalarında selperkatini ile ilişkili *Torsade de pointes*, Grade ≥ 3 olayları veya klinik olarak anlamlı tedaviye bağlı aritmiler, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon veya ventriküler çarpıntı bildirimi olmamıştır. Önemli kardiyak öyküsü olan hastalarda ani ölüm ve kalp durması gibi ölümcül olaylar bildirilmiştir. Tüm çalışmalarda, iki hasta (% 0,2) QT uzaması nedeniyle selpercatinib ile tedaviyi bırakmıştır. TANSTRIVE dozuna ara verilmesi veya doz modifikasyonu gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Hipertansiyon

Kan basıncı ölçümleri bulunan LIBRETTO-001 çalışmasındaki 837 hastada, başlangıçtaki sistolik basınca göre medyan maksimum artış 32 mmHg olmuştur (aralık: -15, +100). Diyastolik kan basıncı sonuçları benzerlik göstermektedir, ancak artışlar daha az büyüklüktedir. LIBRETTO-001’de hastaların yalnızca %10,3’ünde başlangıç dereceleri korunmuş ve %40,7’sinde 1 derece, %38,5’inde 2 derece, %9,8’inde 3 derece artış olmuştur. Hipertansiyon öyküsü olan hastaların %44,8’inde (%28,2’inde 3 ve 4 derece) ve hipertansiyon

öyküsü olmayanların %41,7'sinde (%14,1'sinde 3 ve 4 derece) tedavi sırasında ortaya çıkan hipertansiyon advers olayı bildirilmiştir.

LIBRETTO-431'de kan basıncı ölçümleri yapılan selpercatinip ile tedavi edilen 154 hastanın %23,4'ünün başlangıç dereceleri korunmuş ve %49,4'ünde 1 derece, %22,7'sinde 2 derece, %3,3'ünde 3 derece artış olmuştur.

LIBRETTO-531'de kan basıncı ölçümleri yapılan selpercatinip ile tedavi edilen 192 hastanın %20,8'i başlangıç dereceleri korunmuş ve %43,8'inde 1 derece, %27,6'sinde 2 derece, %6,8'inde 3 derece artış olmuştur.

Genel olarak, (160 mmHg'dan yüksek maksimum sistolik kan basıncı olarak tanımlanmak üzere) LIBRETTO-001'deki hastaların toplam %19,8'inde, LIBRETTO-431'deki hastaların %20,3'ünde ve LIBRETTO-531'deki hastaların %19,2'sinde tedavi sırasında ortaya çıkan GRADE 3 hipertansiyon kaydedilmiştir. LIBRETTO-001'deki hastaların %0,1'inde GRADE 4 hipertansiyon, bildirilmiştir, LIBRETTO-431 ve LIBRETTO-531'de bildirilmemiştir.

LIBRETTO-001'de iki hastanın (%0,2) tedavisi, hipertansiyon nedeniyle kalıcı olarak kesilmiştir, LIBRETTO-431 ve LIBRETTO-531'de hasta bulunmamaktadır. Hipertansiyon gelişen hastalarda doz modifikasyonu yapılması önerilir (bkz. Bölüm 4.2). Tıbbi olarak önemli hipertansiyon antihipertansif tedaviyle kontrol altına alınamadığı takdirde, selperkatini kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık

Aşırı duyarlılığın bulgu ve semptomları arasında ateş, döküntü ve artralji veya miyalji ile birlikte platelet sayısında azalma veya aminotransferaz düzeylerinde artış yer almıştır.

LIBRETTO-001 çalışmasında selperkatini ile tedavi uygulanan hastaların %24'ü (201/837) daha önce anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisi almıştır. Hastaların %1,9'unda (16/837) GRADE 3 aşırı duyarlılık dahil olmak üzere, selperkatini alan hastaların toplam %5,7'sinde (48/837) aşırı duyarlılık meydana gelmiştir.

LIBRETTO-001'de aşırı duyarlılık gelişen 48 hastanın %54,2'sinde (26/48) KHDAK mevcuttur ve bu hastalar daha önce anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisi almıştır.

Daha önce LIBRETTO-001'de anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisi almış olan hastaların %3,5'inde (7/201) GRADE 3 aşırı duyarlılık meydana gelmiştir.

Başlangıca kadar geçen medyan süre LIBRETTO-001'de 1,9 hafta (aralık: 0,7 ila 203,9 hafta) olmuş; daha önce anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisi almış olanlarda 1,7 hafta, anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisi almamış olanlarda 4,4 hafta olmuştur.

İleri veya metastatik KHDAK olan LIBRETTO-431'deki hastalar incelenmiştir. Hastaların %0,6'sında (1/158) GRADE 3 aşırı duyarlılık dahil olmak üzere, selpercatinib alan hastaların toplam %1,9'unda (3/158) aşırı duyarlılık meydana gelmiştir. LIBRETTO-001 ve LIBRETTO-431 (N = 205) çalışmalarına dayalı olarak daha önce anti-PD-1 / PD-L1 tedavisi ile tedavi edilen selpercatinib alan KHDAK hastalarının entegre bir analizinde, hastaların %5,9'unda $\geq$ GRADE 3 aşırı duyarlılık dahil olmak üzere hastaların %16,6'sında aşırı duyarlılık meydana gelmiştir.

LIBRETTO-531'de ileri veya metastatik MTK'li hastalar incelenmiştir. Selpercatinib kullanan 1 hastada (%0,5 [1/193]) aşırı duyarlılık meydana gelmiştir. Bu 1 hastada Grade 3 aşırı duyarlılık görülmüştür.

TANSTRIVE dozuna ara verilmesi veya doz modifikasyonu gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Hemorajiler

LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 ve LIBRETTO-531 çalışmalarında selperkatiniib ile tedavi uygulanan hastaların %2,5'inde GRADE ≥ 3 hemorajik olaylar meydana gelmiştir. Ölümcül hemoraji gelişen LIBRETTO-001'deki 4 (%0,5) hastada iki serabral hemoraji olgusu ve bir trakeostami bölgesi hemorajisi ve bir hemoptizi olgusu oluşmuştur. LIBRETTO-431 veya LIBRETTO-531'de selpercatinib ile tedavi edilen hastalarda ölümcül hemorajik olay bildirilmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre LIBRETTO-001'de 34,1 hafta (aralık: 0,1 hafta ila 234,6 hafta), LIBRETTO-431'de 16,8 hafta (aralık: 1,1 ila 94,1 hafta) ve LIBRETTO-531'de 10,7 hafta (aralık: 1 ila 124,1 hafta) olarak belirlenmiştir.

Şiddetli veya hayatı tehdit edici hemoraji meydana gelen hastalarda selperkatiniib kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik hastalar

LIBRETTO-001 çalışmasında 18 yaşından küçük (aralık: 15-17) RET mutant MTC'li 3 hasta yer almıştır. RET füzyon pozitif tiroid kanseri olan <18 yaş grubunda 8 hasta (aralık: 12-17) LIBRETTO-121'de değerlendirilmiştir. LIBRETTO-531 çalışmasında 12 yaşında RET mutant MTK'li 1 hasta yer almıştır. Selpercatinib ile tedavi edilen <18 yaş grubundaki hastalarda femur başı epifizyolizis vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). On sekiz yaşından küçük çocuklarda başka nadir güvenlik bulgusu tespit edilmemiştir.

Geriatrik hastalar

Selperkatiniib alan LIBRETTO-001 çalışmasındaki hastaların %24,7'si ≥ 65 -74 yaş grubunda, %8,6'sı 75-84 yaş grubunda ve %1'i ≥ 85 yaş grubundadır. Selperkatiniib alan LIBRETTO-431 çalışmasındaki hastaların %26,6'sı ≥ 65 -74 yaş grubunda, %9,5'i 75-84 yaş grubunda ve %1,3'ü ≥ 85 yaş grubundadır. Selperkatiniib alan LIBRETTO-531 çalışmasındaki hastaların %20,2'si ≥ 65 -74 yaş grubunda, %5,2'si 75-84 yaş grubundadır ve hastaların hiçbirisi ≥ 85 yaş grubunda değildir. Bildirilen ciddi advers olayların (AO) sıklığı LIBRETTO-001'de, ≥ 65 -74 yaş grubu (%58), 75-84 yaş grubu (%62,5) ve ≥ 85 yaş grubu (%100,0) hastalarda, <65 yaş grubuna (%46,7) kıyasla daha yüksek olmuştur ve LIBRETTO-431'de, ≥ 65 -74 yaş grubu (%38,1), 75-84 yaş grubu (%46,7), ≥ 85 yaş grubu (%50) hastalarda, <65 yaş grubuna (%31,3) kıyasla daha yüksek olmuştur. LIBRETTO-531'de bildirilen ciddi advers olayların sıklığı 75-84 yaş grubu (%50) hastalarda, <65 yaş grubu (%20,8) ve 65-74 yaş grubu (%17,9) hastalara kıyasla daha yüksek olmuştur.

LIBRETTO-001 çalışmasında, selpercatinib tedavisinin bırakılmasına yol açan AO'ların sıklığı ≥ 65 -74 yaş grubu (% 10,1), 75-84 yaş grubu (% 19,4) ve ≥ 85 yaş grubu (% 37,5) hastalarda, < 65 yaş grubu (% 7,6) hastalara kıyasla daha yüksek olmuştur. LIBRETTO-431 çalışmasında, selpercatinib tedavisinin bırakılmasına yol açan AO sıklığı ≥ 65 -74 yaş grubu (% 14,3), 75-84 yaş grubu (% 20) hastalarda, <65 yaş grubu (% 7,1) hastalara kıyasla daha yüksek olmuştur. ≥ 85 yaş grubundaki hastaların hiçbirisi AO nedeniyle selpercatinib tedavisini bırakmamıştır. LIBRETTO-531'de, selpercatinib tedavisinin bırakılmasına yol açan AO sıklığı 75-84 yaş grubu (% 10) ve ≥ 65 -74 yaş grubu (% 7,7) hastalarda, < 65 yaş grubu (% 3,5) hastalara kıyasla daha yüksek 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 her türlü şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne 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 aşımının semptomları henüz belirlenmemiştir. Doz aşımından şüphelenilen durumlarda, destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01EX22

Etki mekanizması

Selperkatini, transfeksiyon sırasında yeniden düzenlenmiş (RET) reseptör tirozin kinazın bir inhibitörüdür. Selperkatini, 0,92 nM ila 67,8 nM arasında değişen IC50 değerleriyle yabani tip RET ve çoklu mutasyona uğramış RET izoformlarının yanı sıra VEGFR1 ve VEGFR3'ü de inhibe etmiştir. Diğer enzim testlerinde, selperkatini klinik açıdan ulaşılabilir olmaya devam eden daha yüksek konsantrasyonlarda FGFR 1, 2 ve 3'ü de inhibe etmiştir. Selperkatini konsantrasyonunun 1 µM olduğu bir bağlanma testinde, 5-HT (serotonin) taşıyıcı (%70,2 antagonist) ve α2C adrenoreseptör (%51,7 antagonist) için önemli ölçüde (>%50) antagonist bağlanma aktivitesi gözlenmiştir. Bu 1 µM'lık konsantrasyon, etkili selperkatini dozundaki maksimum bağlanmamış plazma konsantrasyonundan yaklaşık 7 kat daha yüksektir.

RET genindeki belirli nokta mutasyonları veya RET geninin çeşitli ortaklarla çerçeve içi füzyonlarını içeren kromozom yeniden düzenlenmeleri, tümör hücresi soylarının hücre çoğalmasını teşvik ederek onkogenik olarak etki gösterebilen yapısal açıdan aktifleşmiş kimerik RET füzyon proteinleri ile sonuçlanabilir. Selperkatini, *in vitro* ve *in vivo* tümör modellerinde CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M ve RET M918T dahil olmak üzere gen füzyonları ve mutasyonlarından kaynaklanan, RET proteininin yapısal aktivasyonunu barındıran hücrelerde anti-tümör aktivite göstermiştir. Selperkatini, bir hastadan elde edilen RET füzyon pozitif tümörün intrakraniyal olarak implante edildiği farelerde de anti-tümör aktivitesi göstermiştir.

Farmakodinamik özellikler

Kardiyak elektrofizyoloji

Pozitif kontrol içeren ve 32 sağlıklı bireyin yer aldığı kapsamlı bir QT çalışmasında, terapötik dozlama programında gözlemlenen konsantrasyonlara benzer selperkatini konsantrasyonlarıyla QTcF aralığında büyük (>20 ms) bir değişiklik saptanmamıştır. Bir maruziyet-yanıt analizi, supratherapötik konsantrasyonların QTc'de >20 ms artışa yol açabileceğini göstermiştir.

Selperkatini alan hastalarda QT aralığı uzaması bildirilmiştir. Bu nedenle, hastalarda doza ara verilmesi veya doz modifikasyonu gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Klinik etkililik ve güvenlik

TANSTRIVE'in etkililiği, ileri evre RET füzyon pozitif KHDAK ve RET füzyon pozitif tiroid kanseri, diğer RET füzyon pozitif solid tümörleri olan yetişkin hastalar ile RET-mutant MTK tanımlı yetişkin ve adolesan hastaların yer aldığı bir faz 1/2, çok merkezli, açık etiketli, tek tedavi kollu klinik çalışma olan LIBRETTO-001 çalışmasında değerlendirilmiştir. TANSTRIVE 'ın RET füzyon pozitif KHDAK'deki etkililiği LIBRETTO-431 faz 3 çalışmasında doğrulanmıştır (bkz. Daha önce tedavi uygulanmamış RET füzyon pozitif KHDAK). TANSTRIVE'in RET mutant MTK'deki etkililiği LIBRETTO-531 faz 3 çalışmasında doğrulanmıştır (bkz. Daha önce vandetanib ve kabozantinib ile tedavi almamış RET-mutant medüller tiroid kanseri). LIBRETTO-001 çalışması, faz 1 (doz artırma) ve faz 2 (doz genişletme) olmak üzere iki bölüm içermiştir. Faz 1 bölümünün primer amacı, selperkatınibin önerilen Faz 2 dozunun belirlenmesidir. Faz 2 bölümünün primer amacı, bağımsız inceleme komitesi tarafından değerlendirilen ORR'nin belirlenmesi yoluyla selperkatınibin anti-tümör aktivitesinin araştırılmasıdır. RECIST 1.1'e göre belirlenen ölçülebilir veya ölçülemeyen hastalığı olan, tümöründe bir RET gen değişikliği kanıtı saptanan ve standart tedavinin başarısız olduğu veya tolere edilemediği hastalar çalışmaya alınmıştır.

Semptomatik primer MSS tümörü, metastaz, leptomeningeal karsinomatosis veya omurilik sıkışması bulunan hastalar hariç tutulmuş, MSS metastazı olan hastalar ise stabil olmaları koşuluyla uygun olarak değerlendirilmiştir. RET dışında bilinen primer değişikliği, klinik açıdan önemli aktif kardiyovasküler hastalığı veya miyokard enfarktüsü öyküsü, QTcF aralığı >470 ms olan hastalar hariç tutulmuştur.

Çalışmanın faz 2 bölümünde yer alan hastalar, kabul edilemez toksisite veya hastalık progresyonuna kadar günde iki kez oral yoldan 160 mg TANSTRIVE kullanmıştır. Bir RET gen değişikliğinin tanımlanması, yerel laboratuvarlarda yeni nesil dizileme (NGS), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) kullanılarak prospektif şekilde belirlenmiştir. Primer etkililik sonuç ölçütü, Körlenmiş Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) tarafından değerlendirildiği şekliyle RECIST v1.1'e göre genel yanıt oranı (ORR) olarak tanımlanmıştır. Sekonder etkililik sonuçları arasında yanıt süresi (DOR), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) yer almıştır.

Daha önce tedavi uygulanmamış RET füzyon pozitif KHDAK

LIBRETTO-431

TANSTRIVE'in RET füzyon pozitif KHDAK'deki etkililiği, ileri veya metastatik RET füzyon pozitif KHDAK'li hastalarda selpercatinib ile pembrolizumab ile veya pembrolizumab olmadan platin bazlı ve pemetreksed ile tedaviyi karşılaştıran faz 3 çok merkezli, randomize, açık etiketli bir karşılaştırma çalışması olan LIBRETTO-431'de doğrulanmıştır. Histolojik olarak doğrulanmış, rezektabl olmayan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik KHDAK olan ve daha önce metastatik hastalık için sistemik tedavisi olmayan erişkin hastalar tedavi için uygundur. Son sistemik tedavi dozu randomizasyondan en az 6 ay önce tamamlanmışsa adjuvan veya neoadjuvan tedavi alan hastalar da tedavi için uygundur. Hastalara günde iki kez 160 mg selpercatinib (başlangıç dozu) veya pembrolizumab olsun veya olmasın platin bazlı ve pemetreksed tedavisi verilmiştir. Hastalar coğrafi bölgeye (Doğu Asya'ya karşı başka yerlere), başlangıçta değerlendirilen beyin metastazlarının durumuna göre (yok veya bilinmiyor ve mevcut) ve araştırmacının hastayı pembrolizumab ile veya pembrolizumab olmadan tedavi etmeyi amaçlayıp amaçlamadığına (randomizasyondan önce) göre sınıflandırılmıştır. Birincil etkililik sonuç ölçüsü, BICR tarafından RECIST 1.1'e göre PFS olmuştur. İkincil etkililik

sonuçları arasında OS, BICR İLE ORR/DOR/DCR, BICR ile intrakraniyal ORR/DOR ve NSCLC-SAQ ile pulmoner semptomlarda bozulma süresi görülmüştür.

Çalışma LIBRETTO-431 (ITT) popülasyonunu tedavisindeki ve randomize edilen 261 hastadan 212'si, hastanın ITT-Pembrolizumab popülasyonunu oluşturmak için pembrolizumab (randomizasyondan önce) almasını isteyip istemediğine göre sınıflandırılmıştır. ITT-Pembrolizumab popülasyonunda 129 hastaya selpercatinib verilirken, 83 hastaya pembrolizumab ile platin bazlı pemetreksed kemoterapisi uygulanmıştır. ITT-Pembrolizumab popülasyonundaki hastaların medyan yaşı 61,5 yıl (dağılım 31 ila 84 yıl). Hastaların %53,3'ü kadındır. Hastaların %41,3'ü Beyaz, %56,3'ü Asyalı, %1'i Siyahidir. Hastaların %67,9'u hiç sigara içmemiştir. ITT Pembrolizumab popülasyonunun % 93'ünde metastatik hastalık mevcuttur ve hastaların % 20,3'ünde başlangıçta MSS metastazı vardır. ECOG performans durumu 0-1 (%96,7) veya 2 (%3,3) olarak bildirilmiştir. En yaygın füzyon partneri KIF5B (%44,8) iken, bunu CCDC6 (%9,9) izlemiştir. Çalışma, hem ITT-Pembrolizumab hem de ITT popülasyonlarında birincil sonlanım noktası olan PFS'de iyileşmeyi karşılamıştır. RET füzyon pozitif KHDAK olan tedavi almamış hastalarda ITT-Pembrolizumab popülasyonu için birincil etkililik sonuçları Tablo 4 ve Şekil 1'de özetlenmiştir.

Tablo 4: LIBRETTO-431: Etkililik verilerinin özeti (BICR değerlendirmesi, ITT-Pembrolizumab popülasyonu)

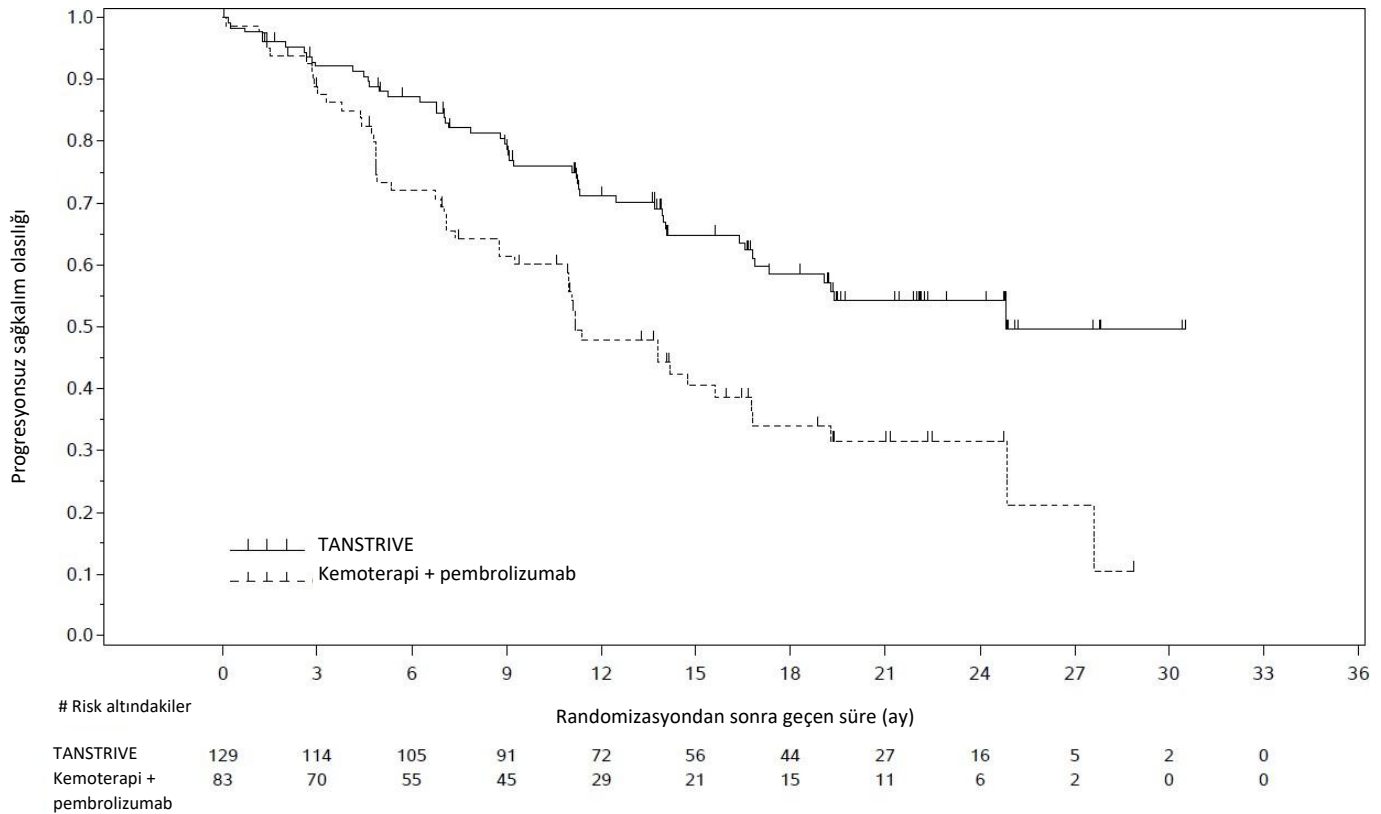
	Selperkatinib	Kontrol (pembrolizumab ile platin bazlı pemetreksedli kemoterapi)
Progresyonsuz sağkalım	N = 129	N = 83 olur
Medyan [ay] (%95 GA)	24,84 (16,89, NE)	11,17 (8,77, 16,76)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,465 (0,309, 0,699)	
Tabakalı log sıralaması p değeri	0,0002	
24 aylık PFS oranı (%) (%95 GA)	54,2 (43,6, 63,6)	31,6 (20,1, 43,7)
Objektif yanıt (TY + KY)		
% (% 95 GA)	83,7 (76,2, 89,6)	65,1 (53,8, 75,2)
Tam yanıt n (%)	9 (7)	5 (6)
Kısmi yanıt n (%)	99 (76,7)	49 (59)
Yanıt süresi*		
Medyan [ay] (%95 GA)	24,18 (17,94, NE)	11,47 (9,66, 23,26)
Yanıt süreleri ile hastaların oranları (%)		
24 ay (%95 GA)	59,6 (47,5, 69,8)	22,8 (6,3, 45,5)

NE = tahmin edilemeyen değer

*Medyan takip süresi selpercatinib kolunda 17,97 aydır (25., 75. yüzdalık dilim: 12,32 ; 21,03) ve kontrol kolunda 14,55 aydır (25., 75. yüzdalık dilim: 9,69 ; 20,73)

Veri kesim tarihi: 1 Mayıs 2023.

Şekil 1. LIBRETTO-431: Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım grafiği (BICR değerlendirmesi, ITT-Pembrolizumab popülasyonu)



Veri Kesim tarihi: 01 Mayıs 2023

Birincil PFS analizi sırasında OS olgunlaşmamıştır. OS'nin güncellenmiş bir tanımlayıcı ara analizi sırasında (son analiz için gereken önceden belirlenmiş OS olaylarının %43'ü, 1 Mayıs 2024 veri kesimi ile), ITT popülasyonunda iki kolda 75 olay gözlenmiştir ve HR 1,259'dur ([%95 GA: 0,777, 2.040]; p=0,3496). 30 ayda tahmini genel sağkalım, selpercatinib kolunda ve kontrol kolunda sırasıyla % 71 (% 95 GA: 63, 78) ve % 76'dır (% 95 GA: 66, 84). OS, progresyon sonrası tedavilerdeki dengesizlikten etkilenebilir. Hastalık progresyonu olan 68 kontrol kolu hastasının 50'sine (%74) progresyonda selpercatinib verilmiştir. Hastalık progresyonu olan 71 selpercatinib kolu hastasının 16'sı (% 23) kemoterapi ve / veya immün kontrol noktası inhibitörü tedavisi almıştır ve 44'ü (% 62) selpercatinib almaya devam etmiştir. ITT-Pembrolizumab popülasyonunda, selpercatinib, NSCLC-Semptom Değerlendirme Anketi toplam puanı (2 puanlık $\geq$ artış) ile ölçüldüğü gibi, hasta tarafından bildirilen NSCLC semptomlarının kötüleşme süresini önemli ölçüde geciktirmiştir, kontrol ile karşılaştırıldığında (HR: 0,34 [% 95 GA: 0,20, 0,55]; kontrol kolu için 1,9 aya karşı selpercatinib kolu için medyan süreye ulaşamamıştır [% 95 GA: 0,7, 6,6]). Ek olarak, selpercatinib, fiziksel fonksiyonun bozulmasını doğrulamak için zamanı önemli ölçüde geciktirmiştir ve zaman içinde genel yaşam kalitesini koruduğu gözlenmiştir.

LIBRETTO-001

LIBRETTO-001'deki 362 RET füzyon pozitif KHDAK hastasından 69'u daha önce tedavi görmemiştir. Hastaların medyan yaşı 63'tür (dağılım 23 ila 92 yıl). Hastaların %62,3'ü kadındır. Hastaların %69,6'sı Beyaz, %18,8'i Asyalı, %5,8'i Siyahidir ve %69,6'sı hiç sigara içmemiştir. Yapılan değerlendirmelerde hastaların çoğunda (%98,6) kayıt sırasında metastatik hastalık görülmüştür ve %23,2'sinde başlangıçta MSS metastazı vardır. ECOG performans

durumu 0-1 (%94,2) veya 2 (%5,8) olarak bildirilmiştir. En sık füzyon partneri KIF5B (%69,6) iken, bunu CCDC6 (%14,5) ve ardından NCOA4 (%1,4) izlemiştir. Daha önce tedavi görmemiş RET füzyon pozitif KHDAK hastaları için etkililik sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: LIBRETTO-001: Objektif yanıt ve yanıt süresi

	Etkililiği uygun hastaların IRC değerlendirmesi
N	69
Objektif yanıt (TY+KY)	
% (%95 GA)	82,6 (71,6, 90,7)
Tam yanıt n (%)	5 (7,2)
Kısmi yanıt n (%)	52 (75,4)
Yanıt süresi (ay)*	
Medyan, %95 GA	20,23 (15,4, 29,5)
Yanıt süreleri ile hastaların oranları (%)	
≥6 ay (%95 GA)	87,5 (75,5, 93,8)
≥12 ay (%95 GA)	66,7 (52,4, 77,6)

*Medyan takip süresi 37,09 aydır (25. , 75. yüzdalık dilim: 24,0, 45,1)
Veri Kesim tarihi: 13 Ocak 2023.

Daha önce tedavi uygulanmış RET füzyonu pozitif KHDAK

LIBRETTO-001'deki toplam 247 hasta, daha önce platin bazlı kemoterapi almıştır. Medyan yaş 61'dir (aralık: 23 ila 81). Hastaların %56,7'si kadındır. Hastaların %43,7'si Beyaz, %47,8'i Asyalı, %4,9'u Siyahidir ve %66,8'i hiçbir zaman sigara içmemiştir. Araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere, hastaların çoğunda (%98,8) çalışmaya alınma zamanında metastatik hastalık ve %31,2'sinde başlangıçta MSS metastazı bulunmaktadır. ECOG performans durumu 0-1 (%97,1) veya 2 (%2,8) olarak bildirilmiştir. En yaygın füzyon partneri KIF5B'dir (%61,9) ve bunu CCDC6 (%21,5) ile NCOA4 (%2) takip etmiştir. Önceki sistemik tedavilerin medyan sayısı 2'dir (1-15 aralığında) ve hastaların %43,3'ü (n = 107/247) daha önce 3 veya daha fazla sistemik rejim almıştır; Önceki tedaviler arasında anti-PD1/PD-L1 tedavisi (%58,3), multi-kinaz inhibitörü (MKI) (%31,6) ve taksanlar (%34,8) yer alırken, hastaların %41,3'ünün başka sistemik tedaviler aldığı görülmüştür.

Daha önce tedavi almış RET füzyonu pozitif KHDAK hastalarına ilişkin etkililik sonuçları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: LIBRETTO-001: Objektif yanıt ve yanıt süresi

	Etkililiği uygun hastaların IRC değerlendirmesi
N	247
Objektif yanıt (TY+KY)	
% (%95 GA)	61,5 (55,2, 67,6)
Tam yanıt n (%)	20 (8,1)
Kısmi yanıt n (%)	132 (53,4)
Yanıt süresi (ay)*	
Medyan (%95 GA)	31,6 (20,4, 42,3)

Yanıt süreleri ile hastaların oranları (%)	
≥6 ay (%95 GA)	87 (80,4, 91,5)
≥12 ay (%95 GA)	73 (65, 79,5)

*Medyan takip süresi 39,52 aydır (25., 75. yüzdalık dilim: 24,6 ; 45)
Veri kesim tarihi:13 Ocak 2023.

RET füzyonu pozitif KHDAK'de MSS yanıtı

LIBRETTO-431 çalışmasında, BICR tarafından değerlendirilen MSS ORR, başlangıçta selpercatinib ile tedavi edilen ölçülebilir beyin metastazı olan 17 hastada % 82,4 (14/17,% 95 GA: 56,6, 96,2) iken buna karşılık ITT-Pembrolizumab popülasyonunun kontrol kolundaki 12 hastada %58,3 (7/12% 95 GA: 27,7 ila 84,4) olmuştur. Selpercatinib kolundaki hastaların 6/17'sinde (%35,3), kontrol kolundaki hastaların 2/12'sinde (%16,7) KY gözlenmiştir. Selpercatinib kolunda DOR için medyan takip süresi 9,92 ay (95% GA: 7,66, 18,10) ve kontrol kolunda 12,68 ay (95% GA: 2,79, NE) iken, kontrol kolundaki 13,4 ay (95% GA: 3,45, NE) ile karşılaştırıldığında selpercatinib için medyan DOR'a ulaşamamıştır (95% GA: 7,62, NE). İntrakraniyal başlangıç taramaları mevcut olan 192 hastada, BICR tarafından değerlendirildiğinde MSS ilerlemesine kadar geçen süre için nedene özgü tehlike oranı 0,28'dir; % 95 GA: 0,12, 0,68 (HR 0,17; % 95 GA: 0,04, 0,69 başlangıç intrakraniyal metastazı olmayan 150 hasta için ve HR 0,61; % 95 GA: 0,19, 1,92 başlangıç intrakraniyal metastazı olan 42 hasta için). Selpercatinib kolundaki 8 hastada (% 6,7), kontrol kolundaki 13 hastaya (% 18,1) kıyasla ilk MSS ilerlemesi görülmüştür.

IRC tarafından değerlendirilen MSS ORR, ölçülebilir hastalığı olan 26 hastada %84,6'dır (22/26; %95 GA: 65,1 ; 95,6). Yedi hastada TY (%26,9) ve 15 hastada KY (%57,5) gözlenmiştir. Medyan MSS DOR 9,36 aydır (%95 GA: 7,4 ; 15,3).

Daha önce sistemik tedavi uygulanmamış RET füzyon pozitif tiroid kanseri

Radyoaktif iyot dışında sistemik tedavi uygulanmamış olan ve LIBRETTO-001'e kayıtlı RET füzyon pozitif tiroid kanseri hastalarından 24 hasta en az 6 ay takip edilmiştir ve etkililik açısından uygun kabul edilmiştir. Hastaların medyan yaşı 60,5 yıl'dır (dağılım 20 ila 84 yıl). Hastaların %58,3'ü erkektir. Hastaların %75'i Beyazdır. ECOG performans durumu 0-1 (%95,8) veya 2 (%4,2) olarak bildirilmiştir. Hastaların %100'ünde metastatik hastalık öyküsü bulunmaktadır. Yirmi dört hastanın 22'si (%91,7) dahil edilmeden önce radyoaktif iyot almıştır ve bu nedenle radyoaktif iyot refrakter olarak kabul edilmiştir. Yirmi dört hastada temsil edilen farklı histolojiler şunlardır: papiller (n = 23) ve kötü diferansiye (n = 1). En sık füzyon partneri CCDC6 (%62,5) olmuştur, ve bunu NCOA4 (%29,2) izlemiştir. Sistemik tedavi görmemiş RET füzyon pozitif tiroid kanserli hastalar için etkililik sonuçları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: LIBRETTO-001: Objektif yanıt ve yanıt süresi

	Etkililiği uygun hastaların IRC değerlendirmesi
N	24
Objektif yanıt (TY+KY)	
% (%95 GA)	95,8 (78,9, 99,9)
Tam yanıt n (%)	5 (20,8)
Kısmi yanıt n (%)	18 (75)
Yanıt süresi (ay)*	
Medyan (%95 GA)	NE (42,8, NE)

Yanıt süreleri ile hastaların oranları (%)	
≥6 ay (%95 GA)	100,0 (NE, NE)
≥12 ay (%95 GA)	90,9 (50,8, 98,7)

NE = tahmin edilemeyen değer

*Medyan takip süresi 17,81 aydır (25., 75., yüzdelerik dilim: 9,2 ; 42,3)

Veri Kesim tarihi: 13 Ocak 2023

Daha önce tedavi uygulanmış RET füzyon pozitif tiroid kanseri

Daha önce radyoaktif iyot dışında bir sistemik tedavi ile tedavi edilen ve LIBRETTO 001 çalışmasına alınan RET füzyon pozitif tiroid kanseri hastalarından 41'i en az 6 ay süreyle takip edilme fırsatı bulmuş ve etkililik açısından uygun olarak değerlendirilmiştir. Medyan yaş 58 (aralık: 25 ila 88) olarak hesaplanmıştır. Hastaların %43,9'u erkek olduğu görülmüştür. Hastaların %58,5'i Beyaz ırk, %29,3'ü Asyalı ve %7,3'ü siyahi kökenlidir. ECOG performans durumu 0-1 (%92,7) veya 2 (%7,3) olarak bildirilmiştir. Hastaların %100'ünde metastatik hastalık öyküsü bulunmaktadır. Hastalara daha önce ortalama 3 sistemik tedavi uygulanmıştır (aralık: 1 ila 7). En sık kullanılan önceki tedaviler radyoaktif iyot (%73,2), MKI (%85,4)'dir ve %9,8'inde başka sistemik tedavi uygulanmıştır. . Kırk bir hastada saptanan farklı histolojiler arasında papiller (n=31), az diferansiye (n=5), anaplastik (n = 4) ve Hurthle hücresi (n = 1) yer almaktadır. En yaygın füzyon partneri CCDC6'dır (%61) ve bunu NCOA4 (%19,5) takip etmektedir. RET füzyon pozitif tiroid kanseri hastaları için etkililik sonuçları Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: LIBRETTO-001: Objektif yanıt ve yanıt süresi

	Etkililiği uygun hastaların IRC değerlendirmesi
N	41
Objektif yanıt (TY+KY)	
% (%95 GA)	85,4 (70,8, 94,4)
Tam yanıt n (%)	5 (12,2)
Kısmi yanıt n (%)	30 (73,2)
Yanıt süresi (ay)*	
Medyan (%95 GA)	26,7 (12,1, NE)
Yanıt süreleri ile hastaların oranları (%)	
≥12 ay (%95 GA)	71,7 (52,4, 84,2)
≥24 ay (%95 GA)	50,7 (30,4, 67,8)

NE = tahmin edilemeyen değer

*Medyan takip süresi 33,87 aydır (25., 75. yüzdelerik dilim: 12,9 ; 44,8).

Veri kesim tarihi: 13 Ocak 2023

Vandetanib ve kabozantinib ile tedavi edilmemiş RET-mutant medüller tiroid kanseri (MTK)

LIBRETTO-531

TANSTRIVE'in RET-mutant MTK'deki etkililiği, progresif, ileri, kinaz inhibitörü tedavi almamış RET-mutant MTK'li hastalarda selpercatinibi kabozantinib veya vandetanib ile karşılaştıran faz 3 çok merkezli, randomize, açık etiketli bir karşılaştırma çalışma olan

LIBRETTO-531'de doğrulanmıştır. Daha önce bir kinaz inhibitörü ile tedavisi olmayan histolojik olarak doğrulanmış, rezektabl olmayan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik MTK'li yetişkin veya adolesan hastalar tedavi için uygundur. Hastalara günde iki kez 160 mg selpercatinib (başlangıç dozu) veya doktorun seçtiği kabozantinib (günde bir kez 140 mg) veya vandetanib (günde bir kez 300 mg) verilmiştir. Hastalar RET mutasyonuna (M918T'ye karşı diğer) ve kontrol koluna randomize edilirse (kabozantinib vs vandetanib) amaçlanan tedaviye göre sınıflandırılmıştır. Birincil etkililik sonuç ölçümü, BICR tarafından RECIST 1.1'e göre PFS'dir. Anahtar ikincil etkililik sonuçları arasında tedavi başarısızlıksız sağkalım (TFFS) ve karşılaştırmalı tolere edilebilirlik yer almıştır ve diğer ikincil etkililik sonuçları BICR tarafından OS ve ORR / DOR'u içermektedir.

ITT popülasyonunu oluşturmak için LIBRETTO-531'e kaydolun ve randomize edilen 291 hastanın 193'ü selpercatinib koluna ve 98'i kontrol koluna randomize edilmiştir. Kontrol koluna randomize edilen 98 hastanın 73'ü kabozantinibe ve 25'i vandetanib'e sınıflandırıldı ITT popülasyonundaki hastaların medyan yaşı 55'tir (aralık: 12 ila 84 yıl). Hastaların %37,1'i kadındır. Hastaların %69,4'ü Beyaz, %27,7'si Asyalı, %2,9'u Siyahidir. Hastaların çoğunda (%77) dahil edilme sırasında metastatik hastalık vardır. ECOG performans durumu 0-1 (%98,3) veya 2 (%1) olarak bildirilmiştir. En sık görülen mutasyon M918T (%62,5)'dir. Çalışma, ITT popülasyonunda iyileşen PFS birincil sonlanım noktasını karşılamıştır. ITT popülasyonu için etkililik sonuçları Tablo 9 ve Şekil 2'de özetlenmiştir.

Tablo 9: LIBRETTO-531: Etkililik verilerinin özeti (BICR değerlendirmesi, ITT popülasyonu)

	Selpercatinib	Kontrol (Kabozantinib veya Vandetanib)
Progresyonsuz sağkalım	N = 193	N = 98
Medyan [ay] (%95 GA)	NE (NE, NE)	16,76 (12,22, 2,10)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,280 (0,165, 0,475)	
Tabakalı log sıralaması p değeri	<0,0001	
30 aylık PFS oranı (%) %95 GA	76,4 (66,5, 83,8)	24,8 (6,9, 48,3)
Tedavi başarısızlıksız sağkalım*	N = 193	N=98
Medyan [ay] (%95 GA)	NE (NE, NE)	13,93 (11,27, 25,10)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,254 (0,153, 0,423)	
Tabakalı log sıralaması p değeri	<0,0001	
30 aylık TFFS oranı (%) %95 GA	75,8 (65,9, 83,2)	25,3 (7,2, 48,8)
Objektif yanıt (TY + KY)		
% (% 95 CI)	69,4 (62,4, 75,8)	38,8 (29,1, 49,2)
Tam yanıt n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Kısmi yanıt n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Yanıt süresi #		
Medyan [ay] (%95 GA)	NE (NE, NE)	16,56 (10,41, NE)
Yanıt süreleri ile hastaların oranları (%)		
≥ 24 ay (%95 GA)	79,1 (66,9, 87,2)	NE (NE, NE)

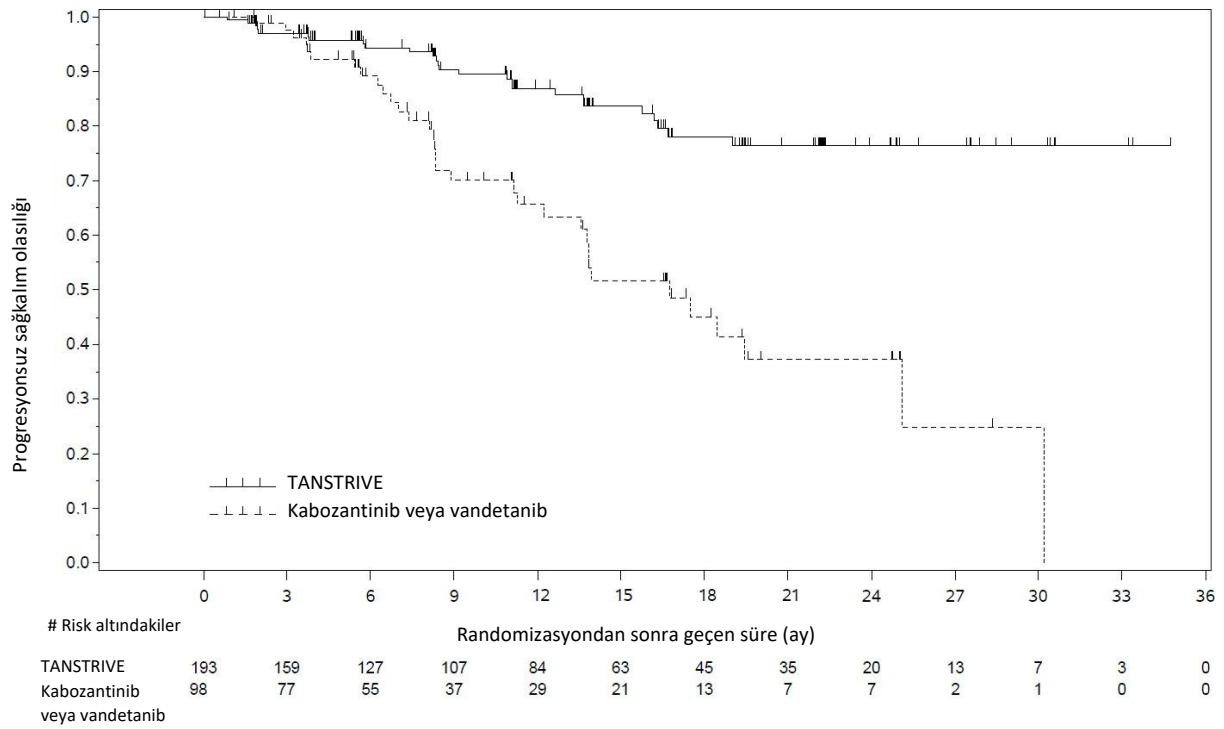
NE = tahmin edilemeyen değer

*Tedavi başarısızlık sağkalımı, randomizasyondan aşağıdakilerin ilk oluşumuna kadar geçen süre olarak tanımlanır: RECIST 1.1'e göre belgelenmiş radyografik hastalık ilerlemesi veya tedavinin kesilmesine yol açan kabul edilemez toksisite veya herhangi bir nedene bağlı ölüm değerlendirmesi.

Medyan takip süresi selpercatinib kolunda 11,14 ay (25., 75. yüzdalık dilim: 5,62 ; 16,62) ve kontrol kolunda 12,81 aydır (25. ve 75. yüzdalık dilim: 6,34 ; 15,51).

Veri Kesim tarihi: 22 Mayıs 2023

Şekil 2. LIBRETTO-531: Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım grafiği (BICR değerlendirmesi, ITT popülasyonu)



Veri kesim tarihi: 22 Mayıs 2023

Birincil PFS analizi sırasında, iki kolda 18 OS gözlenmiştir. ITT popülasyonunda, OS HR 0,374'tür ([% 95 GA: 0,147, 0,949]). Sansür oranı selpercatinib kolunda %95,9 ve kontrol kolunda %89,8'dir. Karşılaştırmalı tolere edilebilirlik 242 hastada değerlendirilmiştir (selpercatinib kolu, N = 161; kontrol kolu, N = 81). GP5 yanıtı 3 "Oldukça az" veya 4 "Çok fazla" olan Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi ögesinde, selpercatinib kolu kontrol kolundan, hastaların "yüksek yan etki rahatsızlığı" (%8) bildirdiği tedavide kalma süresinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bir orana sahiptir (%24) (%95 GA: -%23, -%10, p<0,0001). Daha sonraki bir OS analizinde, 11 Mart 2024 veri kilidi ile, iki kolda 26 olay gözlemlenmiştir ve HR 0,275'tir (%95 GA: 0,124, 0,608). Bu analiz için PFS HR 0,202'dir (% 95 GA: 0,128, 0,320) ve selpercatinib için ORR, kontrol kolu için % 43,9'a kıyasla % 82,4'tür.

LIBRETTO-001

LIBRETTO-001'e kayıtlı 324 RET mutant MTK hastasından 143'ü daha önce kabozantinib ve vandetanib ile tedavi edilmemiştir. Bunlardan 116'sı daha önce diğer sistemik tedavileri almamıştır ve 27'si daha önce başka sistemik tedavi almıştır. Daha önce kabozantinib ve vandetanib tedavisi almayan hastalar arasında medyan yaş 57'dir (dağılım 15 ila 87 yıl). Hastaların 2'si (%1,4) < 18 yaşındadır. Hastaların %58'i erkektir. Hastaların %86,7'si Beyaz, %5,6'sı Asyalı, %1,4'ü Siyahidir. Hastaların çoğunda (%97,9) kayıt sırasında metastatik hastalık vardı. ECOG performans durumu 0-1 (%95,9) veya 2 (%4,2) olarak rapor edildi. En sık görülen mutasyon M918T (%60,1) olup, bunu ekstrasellüler sistein mutasyonları (%23,8) izledi. Kabozantinib ve vandetanib tedavisi görmemiş *RET mutant* MTK hastaları için etkinlik sonuçları Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10 LIBRETTO-001: Objektif yanıt ve yanıt süresi

	Etkililiği uygun hastaların IRC değerlendirmesi
N	143
Objektif yanıt (TY+KY)	
% (%95 GA)	82,5 (75,3, 88,4)
Tam yanıt n (%)	34 (23,8)
Kısmi yanıt n (%)	84 (58,7)
Yanıt süresi (ay)*	
Medyan (%95 GA)	NE (51,3, NE)
Yanıt süresi oranı (%)	
≥12 ay (%95 GA)	91,4 (84,6, 95,3)
≥24 ay (%95 GA)	84,1 (75,9, 89,7)

NE = tahmin edilemeyen değer

*Medyan takip süresi 39,4 aydır (25. , 75. yüzdelerik dilim: 32,3 ; 45,4).

Veri kesim tarihi: 13 Ocak 2023.

Daha önce tedavi edilmiş RET mutant medüller tiroid kanseri

LIBRETTO-001 çalışmasına alınan RET-mutant MTK hastalarının 152'si daha önce kabozantinib ve/veya vandetanib ile tedavi almıştır ve bu hastalar etkililik açısından uygun olarak değerlendirilmiştir. Medyan yaş 58'dir (aralık: 17 ila 90), 1 hasta (%0,7) 18 yaşından küçüktür. Hastaların %63,8'i erkektir. Hastaların %90,1'i Beyaz, %1,3'ü Asyalı, %1,3'ü Siyahidir. ECOG performans durumu 0-1 (%92,7) veya 2 (%7,2) olarak bildirilmiştir. Hastaların %98'inde metastatik hastalık saptanmıştır. En yaygın mutasyon M918T'dir (%65,1) ve bunu ekstraselüler sistein mutasyonlar (%15,8) takip etmektedir. Hastaların %100'ünün (n=152) daha önce sistemik tedavi aldığı, önceki sistemik rejimlerin ortalama sayısının 2 olduğu ve %27,6'sının (n=42) önceden 3 veya daha fazla sistemik rejim aldığı belirlenmiştir. Daha önce tedavi almış RET-mutant MTK hastalarına ilişkin etkililik sonuçları Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: LIBRETTO-001: Objektif yanıt ve yanıt süresi

	Etkililiği uygun hastaların IRC değerlendirmesi
N	152
Objektif yanıt (TY+KY)	
% (%95 GA)	77,6 (70,2, 84)
Tam yanıt n (%)	19 (12,5)
Kısmi yanıt n (%)	99 (65,1)
Yanıt süresi (ay)*	
Medyan (%95 GA)	45,3 (33,6, NE)
Yanıt süresi oranı (%)	
≥12 ay (%95 GA)	83 (74,6, 88,8)
≥24 ay (%95 GA)	66,4 (56,3, 74,7)

NE = tahmin edilemeyen değer

* Medyan takip süresi 38,3 aydır (25., 75. yüzdelerik dilim:23, 46,1).

Veri kesim tarihi: 13 Ocak 2023.

Pediatrik popülasyon

13 Ocak 2023 itibarıyla, 12 ila ≤ 21 yaşları arasında RET füzyon pozitif tiroid kanseri olan 10 hasta, aktive edici bir RET değişikliği barındıran ileri solid veya primer MSS tümörü olan

pediyatrik hastalarda devam eden bir Faz 1/2 çalışması olan LIBRETTO-121'de tedavi edilmiştir. Bu 10 hastanın 8'i 18 yaşından küçüktür. On hastanın 4'ü daha önce sadece radyoaktif iyot ile tedavi edilmiş, 2'si daha önce radyoaktif iyot içermeyen sistemik tedavi almış ve 4'ü daha önce herhangi bir sistemik tedavi ile tedavi edilmemiştir. On hastanın tümü için, IRC başına, objektif yanıt oranı% 60'tır (% 95 GA: 26,2, 87,8). Hastaların 3'ünde tam yanıt, 3 hastada ise kısmi yanıt doğrulanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Selperkatinibin farmakokinetiği, aksi belirtilmedikçe, günde iki kez 160 mg uygulanan lokal olarak ilerlemiş veya metastatik solid tümörleri olan hastalarda değerlendirilmiştir. Selperkatinibin kararlı durum EAA ve C_{maks} değerleri, günde bir kez 20 mg ila günde iki kez 240 mg doz aralığında doğrusal-doz üstü orantılı bir şekilde artmıştır.

Kararlı duruma yaklaşık 7 günde ulaşılmış ve günde iki kez 160 mg uygulamadan sonra medyan birikim oranının 3,4 kat olduğu gözlenmiştir. Selperkatinibin ortalama kararlı durum [varyasyon katsayısı (%CV)] C_{maks} değeri 2,980 (%53) ng/mL ve EAA_{0-24sa} değeri 51,600 (%58) ng*sa/mL olarak saptanmıştır.

In vivo çalışmalar selperkatinibin P-gb hafif inhibitörü olduğunu göstermiştir.

In vitro çalışmalar, selperkatinibin klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6'yı inhibe etmediğini veya indüklediğini göstermiştir.

In vitro çalışmalar, selperkatinibin MATE1 ve BCRP'yi inhibe ettiğini, ancak klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP ve MATE2-K'yi inhibe etmediğini ortaya koymuştur. Selperkatinib, MATE1 inhibisyonu yoluyla renal tübüler kreatinin salgısını azaltarak serum kreatinin değerini yükseltebilir.

Emilim

TANSTRIVE, 160 mg'lık bir oral dozdan sonra hızla emilime uğramış ve T_{maks} değeri yaklaşık 2 saat olarak kaydedilmiştir. Geometrik ortalama mutlak oral biyoyararlanımın %73,2 olduğu görülmüştür (aralık: % 60,2-81,5).

Yiyecek etkisi

Sağlıklı bireylerde aç karnına durumda saptanan selperkatinib EAA ve C_{maks} ile karşılaştırıldığında, yüksek yağlı bir yemekle alınan tek bir 160 mg'lık dozun oral yoldan uygulanmasından sonra selperkatinibin EAA değeri %9 artmış ve C_{maks} değeri %14 azalmıştır. Bu değişiklikler klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle, selperkatinib aç veya tok karnına alınabilir.

Dağılım

Popülasyon FK analiziyle tahmin edilen selperkatinib ortalama (%CV) dağılım hacmi (V_{ss}/F), yetişkin hastalarda selperkatinibin oral yoldan uygulamasını takiben 203,1 (%69) L olarak saptanmıştır. Selperkatinib *in vitro* insan plazma proteinlerine %96 oranında bağlanır ve bağlanma, konsantrasyondan bağımsızdır. Kan-plazma konsantrasyon oranı 0,7'dir.

Biyotransformasyon

Selperkatinib ağırlıklı olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Sağlıklı bireylerde tek bir [¹⁴C] radyoaktif işaretli 160 mg'lık selperkatinib dozunun oral yoldan verilmesini takiben,

değişmemiş selperkatinibin, plazmada ölçülen radyoaktif bileşenlerin %86'sını oluşturduğu gözlenmiştir.

Eliminasyon

Selperkatinibin ortalama (%CV) klerensi (CL/F), yetişkin hastalarda selperkatinibin oral yoldan uygulanmasını takiben 5,5 (%45) L/saat olarak saptanmıştır ve yarılanma ömrü 26,5 saattir. Sağlıklı bireylerde tek bir [¹⁴C] radyoaktif işaretli 160 mg'lık selperkatinib dozunun oral yoldan verilmesini takiben, uygulanan radyoaktivitenin %69'u (%14 oranında değişmemiş olarak) dışkıda ve %24'ü (%11,5 oranında değişmemiş olarak) idrarda geri kazanılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı:

Yaş (aralık: 12 ila 92) veya cinsiyet, TANSTRIVE'in farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki göstermemiştir. Vücut ağırlığı <50 kg olan hastalar günde iki kez 120 mg dozunda TANSTRIVE ile tedaviye başlamalı, ≥50 kg hastalar ise günde iki kez 160 mg dozunda TANSTRIVE ile tedaviye başlamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Selperkatinibin EAA_{0-∞} değeri, Child-Pugh sınıflandırması hafif olanlarda %7, orta derecede olanlarda %32 oranında artmıştır. Bu nedenle, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A ve B) olanlarda selperkatinib maruziyeti (EAA), 160 mg'lık bir doz uygulandığında sağlıklı bireylerde kaydedilen maruziyetle karşılaştırılabilir düzeydedir.

Selperkatinibin EAA_{0-∞} değerinin şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olanlarda %77 arttığı görülmüştür. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda selperkatinibin güvenliliğine ilişkin klinik veriler sınırlıdır. Bu nedenle, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz modifikasyonu önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Tek doz 160 mg selperkatinib kullanılan bir klinik farmakoloji çalışmasında, hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan gönüllülerde maruziyet (EAA) değişmemiştir. Son dönem böbrek hastalığı (eGFR <15 mL/dak) olan veya diyalize giren hastalar incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Sınırlı farmakokinetik verilere dayalı olarak, C_{maks} ve EAA, 12-18 yaş grubu adolesan hastalarda ve yetişkinlerde benzer olarak değerlendirilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksisitenin karakterize edilmesi amacıyla juvenil ve ergen/erişkin sıçanlar ile ergen/erişkin domuzcuklarda tekrarlı doz çalışmaları yapılmıştır. Sıçan ve domuzcuklar için ortak olan hedef toksisite organları, hematopoetik sistem, lenfoid dokular, dil, pankreas, gastrointestinal kanal, epifiz büyüme plağı ve erkek üreme dokularıdır. Genel olarak, bu organlardaki toksisitelerin geri dönüşümlü olduğu görülmüş ve istisnalar arasında ergen/erişkin ve juvenil hayvanlarda görülen testis toksisitesi ile juvenil sıçanların büyüme plaklarındaki değişiklikler yer almıştır. Yalnızca domuzcukların overlerinde geri dönüşümlü toksisite gözlenmiştir. Domuzcuklara verilen yüksek dozlarda gastrointestinal toksisite, genellikle insanlar için önerilen dozla belirlenen maruziyetlerden daha düşük maruziyetlerde morbiditeye neden olmuştur. Domuzcuklarda yapılan bir çalışmadaki dişiler, QTc uzamasında kontrollere kıyasla yaklaşık

%12 ve doz öncesi değerlere kıyasla %7 oranında hafif, geri dönüşümlü artış sergilemiştir. Yalnızca sıçanlarda gözlenen hedef toksisite organları kesici diş, karaciğer, vajina, akciğerler, Brunner bezi ve hiperfosfatemi ile ilişkili çoklu doku mineralizasyonu olmuştur. Sıçanlarda yalnızca bu organlarda meydana gelen bu toksisitelerin geri dönüşümlü olduğu belirlenmiştir.

Jüvenil toksisite

Yetişkin insanlardaki maruziyetin yaklaşık 0,5-2 katı kadar selperkatiniib maruziyeti olup, 21 günden küçük sıçanlarda mortaliteye neden olmuştur. Yirmi bir günlük ve daha büyük sıçanlarda karşılaştırılabilir düzeyde maruziyet tolere edilmiştir.

Selperkatiniib uygulanan jüvenil ve ergen/erişkin sıçanlar ile ergen/erişkin domuzcukların büyüme plağı kıkırdağında (fızis) hipertrofi, hiperplazi ve displazi şeklinde mikroskobik değişiklikler saptanmıştır. Jüvenil sıçanlarda, büyüme plaklarındaki displazinin geri dönüşümsüz olup, femur uzunluğunun azalması ve kemik mineral yoğunluğunda azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Önerilen BID 160 mg dozunu alan yetişkin hastalarda görülenlere eşdeğer maruziyet düzeylerinde iskelet değişiklikleri gözlenmiştir.

Selperkatiniib uygulanan ve uygulamanın kesilmesinden sonra üreme yaşına ulaşmalarına izin verilen jüvenil erkek sıçanlar, tedavi uygulanmayan dişi sıçanlarla çiftleştiklerinde üreme performansında azalma saptanmıştır. Yetişkinlerdeki etkili maruziyetin yaklaşık 3,4 katı olan bir maruziyette, azalan fertilitte ve çiftleşme indeksleri ile implantasyon öncesi ve sonrası kayıplarda artışın yanı sıra canlı embriyo sayısında azalma olduğu gözlenmiştir.

Genotoksisite

Selperkatiniib, terapötik dozlarda genotoksik değildir. Sıçanlarda yapılan bir in vivo mikronükleus testinde, selperkatiniib, insanlar için önerilen günde iki kez 160 mg'lık dozdaki Cmaks değerinin >7 katı konsantrasyonlarda pozitif sonuç vermiştir. İnsan periferik kan lenfositleriyle yapılan bir in vitro mikronükleus testinde, insan dozundaki Cmaks değerinin yaklaşık 485 katı bir konsantrasyonda tartışmalı yanıt kaydedilmiştir.

Mutagenез

Selperkatiniib, bir bakteriyel mutajenite testinde mutasyona neden olmamıştır.

Karsinogenez

Selperkatiniibin karsinojenik potansiyelini değerlendirmeye yönelik uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır.

Embriyotoksisite/Teratojenisite

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında elde edilen verilere ve etki mekanizmasına dayalı olarak, selperkatiniibin gebe kadınlara uygulanması fetal hasara neden olabilir. Selperkatiniibin, insanlar için önerilen günde iki kez 160 mg'lık dozda gözlenen maruziyetlere yaklaşık olarak eşit olan maternal maruziyetlerde ve organogenez sırasında gebe sıçanlara uygulanması, embriyoletalite ve malformasyonlarla sonuçlanmıştır.

Üreme toksisitesi

Sıçanlarda ve domuzcuklarda yürütülen çalışmaların sonuçları, selperkatiniibin erkeklerde ve dişilerde fertilitteyi olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Erkek sıçanlarda yapılan bir fertilitte çalışmasında, subklinik EAA değerine dayalı maruziyet düzeylerinde (insanlar için önerilen dozdaki klinik maruziyetin 0,2 katı) doza

bağlı germ hücresi deplesyonu ve spermatid retansiyonu gözlenmiştir. Bu etkiler, organ ağırlıklarında azalma, sperm motilitesinde azalma ve insanlar için önerilen dozdaki klinik maruziyetin yaklaşık iki katı olan EAA değerine dayalı maruziyet düzeylerinde anormal sperm sayısında artış ile ilişkilendirilmiştir. Erkek sıçanlarda yapılan fertilité çalışmasındaki mikroskopik bulgular, sıçanlarda ve domuzcuklarda yapılan tekrarlı doz çalışmalarında elde edilen etkilerle tutarlı bulunmuş; bu çalışmalarda doza bağlı, geri dönüşümsüz testiküler dejenerasyon, subklinik EAA değerlerine dayalı maruziyet düzeylerinde (insanlar için önerilen dozla görülen klinik maruziyetin 0,1 ila 0,4 katı) epididimde lüminal sperm sayısının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Dişi sıçanlarda yapılan bir fertilité ve erken embriyo çalışmasında, insanlar için önerilen dozdaki klinik maruziyete yaklaşık olarak eşit olan EAA değerlerine dayalı maruziyet düzeylerinde embriyoletalitenin yanı sıra östrus sikluslarının sayısında bir azalma olduğu gözlenmiştir. Sıçanlarda yapılan tekrarlı doz çalışmalarında, klinik açıdan anlamlı EAA değerlerine dayalı maruziyet düzeylerinde bireysel hücre kornifikasyonu ve değişmiş östrus döngüleri ile geri dönüşümlü vajinal mukifikasyon kaydedilmiştir. Domuzcuklarda, subklinik EAA değerlerine dayalı klinik maruziyet düzeylerinde (insanlar için önerilen dozdaki klinik maruziyetin 0,07 ila 0,3 katı) korpus luteum sayısında azalma ve/veya korpora luteal kistleri gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal susuz silika

Kapsül kabuğu

Jelatin (sığır)

Titanyum dioksit (E171)

Parlak Mavi FCF (E133)

Siyah mürekkepli bileşime sahip kapsüller

Şellak (*Laccifer lacca* (*Lak böceği*))

Etanol (yüzde 96),

İzopropil alkol

Bütanol

Propilen glikol

Saf su

Konsantre amonyak çözeltisi

Potasyum hidroksit

Demir oksit siyah

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Blister ambalaj

Blister kartta alüminyum folyo ile kapatılmış PCTFE/PVC blister olarak 14, 28, 56 veya 112 adet sert kapsül içeren ambalajlar halinde tedarik edilir.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmıyor olabilir.

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

Kullanılmamış tıbbi ürün veya atık materyal yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd. Şti.
Acıbadem Mah. Derin Sk.
A Blok No: 8A İç Kapı No: 3
34660 Üsküdar / İstanbul

Tel : 0 216 554 00 00

Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2026/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.03.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ