

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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 100 mg sert kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir sert kapsül 100 mg entrektinib içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Her bir 100 mg sert kapsül 65 mg laktoz içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

ROZLYTREK 100 mg sert kapsül, gövde üzerinde mavi ENT 100 baskısı bulunan sarı opak gövde ve kapaklı, 2 parçalı, boyut 2 (18 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 yaşından büyük pediyatrik hastalar için ROZLYTREK'in önerilen dozu, günde bir kez oral yolla verilen 300 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanıdır (VYA) (pediyatrik dozlar için Tablo 1'e bakınız).

**Tablo 1 - Pediyatrik hastalar için önerilen doz uygulamaları**

<b>Vücut yüzey alanı (VYA)</b>	<b>Günde bir doz</b>
1,11-1,50 m <sup>2</sup>	400 mg
≥ 1,51m <sup>2</sup>	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 güvenlilik 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**

<b>Doz azaltma programı</b>	<b>Doz düzeyi</b>
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:

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 m <sup>2</sup> (günde 1 kez)	VYA ≥ 1,51m <sup>2</sup> (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
<b>Konjestif kalp yetmezliği</b>	Müdahalenin endike olduğu durumlar da dahil olmak üzere hafif ila orta derecede aktivite veya efor ile semptomatik (Derece 2 veya 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Derece 1 veya daha düşük bir dereceye kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir</li> <li>Tedaviye düşük dozda yeniden başlanır</li> </ul>
	İstirahat, minimum aktivite veya efor sırasında ya da müdahalenin endike olduğu şiddetli semptomlar (Derece 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Derece 1 veya daha düşük bir dereceye kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir</li> <li>Klinik olarak uygun olduğu şekilde, tedaviye düşük dozda yeniden başlanır veya tedavi sonlandırılır</li> </ul>
<b>Bilişsel bozukluklar</b>	Tolere edilemeyen ancak günlük yaşam aktivitelerini orta düzeyde engelleyen değişimler (Tolere edilemeyen Derece 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Derece 1 veya daha düşük bir dereceye ya da başlangıç düzeyine kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir</li> <li>Klinik açıdan ihtiyaca göre, tedaviye aynı dozda ya da düşük dozda yeniden başlanır</li> </ul>
	Günlük yaşam aktivitelerini sınırlandıran ciddi değişimler (Derece 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Derece 1 veya daha düşük bir dereceye ya da başlangıç düzeyine kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir</li> <li>Tedaviye düşük dozda yeniden başlanır</li> </ul>
	Yaşanan olay için acil müdahale endike olduğunda	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzun süreli, şiddetli veya tolere edilemeyen olayların görülmesi</li> </ul>

	(Derece 4)	durumunda, klinik olarak uygun olduğu şekilde ROZLYTREK tedavisi sonlandırılır
<b>Hiperürisemi</b>	Semptomatik veya Derece 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ürat düşürücü ilaç tedavisine başlanır</li> <li>• Belirtiler veya semptomlarda iyileşme elde edilinceye kadar ROZLYTREK tedavisine ara verilir</li> <li>• ROZLYTREK tedavisine aynı dozda ya da düşük dozda yeniden başlanır</li> </ul>
<b>QT aralığı uzaması</b>	QTc 481 ila 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Başlangıç değerine dönüncüye kadar ROZLYTREK tedavisine ara verilir</li> <li>• Tedaviye aynı dozda devam edilir</li> </ul>
	QTc > 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QTc aralığı başlangıç değerine dönüncüye kadar ROZLYTREK tedavisine ara verilir</li> <li>• QT uzamasına neden olan faktörlerin saptanarak düzeltilmesi halinde tedaviye aynı dozda devam edilir</li> <li>• QT uzamasına neden olan diğer faktörlerin saptanamaması halinde tedaviye düşük dozda devam edilir</li> </ul>
	Torsade de pointes; polimorfik ventriküler taşikardi; ciddi aritmi belirtileri/semptomları	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ROZLYTREK tedavisi kalıcı olarak kesilir</li> </ul>
<b>Transaminaz artışları</b>	Derece 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derece 1 veya daha düşük bir dereceye ya da başlangıç düzeyine kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir</li> <li>• 4 hafta içinde düzelme sağlanması durumunda tedaviye aynı dozda devam edilir</li> <li>• İstenmeyen etki 4 hafta içinde düzelmezse tedavi kalıcı olarak kesilir</li> <li>• 4 hafta içinde düzelen ancak tekrarlayan 3. Derece olaylarda tedaviye düşük dozda devam edilir</li> </ul>
	Derece 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derece 1 veya daha düşük bir dereceye ya da başlangıç düzeyine kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir</li> <li>• 4 hafta içinde düzelme sağlanması durumunda tedaviye düşük dozda devam</li> </ul>

		<p>edilir</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İstenmeyen etki 4 hafta içinde düzelmezse tedavi kalıcı olarak kesilir</li> <li>• Tekrarlayan Derece 4 olaylarda tedavi kalıcı olarak kesilir</li> </ul>
	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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ROZLYTREK tedavisi kalıcı olarak kesilir</li> </ul>
<b>Anemi veya nütropeni</b>	Derece 3 ya da 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derece 2 veya daha düşük bir dereceye ya da başlangıç düzeyine kadar düzelme elde edilinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir</li> <li>• Klinik açıdan ihtiyaca göre, tedaviye aynı dozda ya da düşük dozda yeniden başlanır</li> </ul>
<b>Diğer klinik olarak anlamlı istenmeyen etkiler</b>	Derece 3 ya da 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İstenmeyen etki düzelinceye ya da Derece 1'e veya başlangıç değerine kadar iyileşinceye dek ROZLYTREK tedavisine ara verilir</li> <li>• 4 hafta içinde düzelme sağlanması durumunda tedaviye aynı ya da düşük dozda devam edilir</li> <li>• İstenmeyen etki 4 hafta içinde düzelmezse tedavinin kalıcı olarak sonlandırılması düşünülür</li> <li>• Tekrarlayan Derece 4 olaylarda tedavi kalıcı olarak kesilir</li> </ul>
* 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 yaşından büyük 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 çözdürülmemelidir. Aç veya tok karnına 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 böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. ROZLYTREK'in güvenliliği ve etkililiği orta dereceli ve şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

**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 üstü 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 örneğini 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 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 hastalara danışmanlık verilmelidir. Hastalara bilişsel bozukluk belirtileri yaşamaları durumunda, semptomlar kaybolana kadar araç veya makine kullanmamaları konusunda talimat verilmelidir (bkz. Bölüm 4.7).

#### Kırıklar:

Klinik araştırmalarda ROZLYTREK ile tedavi edilen pediyatrik hastaların %21,9'unda (7/32) kırıklar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Kemik kırıkları 12 yaşın altındaki hastalarda bildirilmiş olup alt ekstremitede lokalizedir (kalça, uyluk kemiği ve tibiada görölme eğilimi söz konusudur). Pediyatrik hastalardaki kemik kırıkları genellikle minimal travma ile veya hiç travma olmaksızın meydana gelmiştir. Üç hastada birden fazla kez kırık meydana gelmiş, 3 hastada ise kırık nedeniyle ROZLYTREK tedavisine ara verilmiştir. Tüm hastalar ROZLYTREK tedavisine devam etmiş ve biri hariç tüm kırık olayları iyileşmiştir.

Kırık belirtileri veya semptomları bulunan hastalar (örn. ağrı, yürüyüşte anormallik, mobilitede değişimler, deforme) 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 açaşından 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 konjestif kalp yetmezliği (KKY) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonlar, kalp hastalığı öyküsü olan veya olmayan hastalarda gözlenmiştir ve diüretik ile tedaviyle 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 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 entrektinib 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 entrektinib 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.

#### **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, pimozid, kinidin, takrolimus, alfentanil ve sirolimus) advers ilaç reaksiyonlara ilişkin riskin artması nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Entrektinibin P-gp substratları üzerindeki etkisi:

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

Bir klinik çalışmada, 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 toplam maruziyeti 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:

İn 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:

İn 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:

İn 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 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<sub>inf</sub> değerini %77 ve C<sub>maks</sub> 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<sub>inf</sub> değerini %600 ve C<sub>maks</sub> 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<sub>maks</sub> değerini %23 oranında düşürmüştür.

Entrektinib, PPI'lar veya mide pH'ını yükselten diğer ilaçlarla (örneğin H<sub>2</sub> 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, araç ve makine kullanma becerisini etkileyebilir. Hastalara, ROZLYTREK tedavisi sırasında bilişsel istenmeyen etkiler, senkop, bulanık görme veya sersemlik hali yaşamaları halinde, semptomlar kaybolana kadar araç ve makine kullanmamaları talimatı verilmelidir.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

Güvenlilik profilinin özeti:

En yaygın görülen advers reaksiyonlar ( $\geq$ %20) yorgunluk, konstipasyon, disguzi, ödem, baş dönmesi, 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) ve plevral efüzyon (%2,4) olmuştur. Hastaların %4,4'ünde advers reaksiyon nedeniyle tedavi kalıcı olarak sonlandırılmıştır.

İstenmeyen etkilerin tablo halinde listesi:

Tablo 5 ve 6'da erişkinlerde (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) ve pediyatrik popülasyonda (STARTRK-NG) gerçekleştirilen klinik çalışmalarda ROZLYTREK ile tedavi edilen erişkin ve pediyatrik 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 $\geq 3$ (%)	Sıklık kategorisi (tüm dereceler)
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>			
Akciğer enfeksiyonu <sup>1</sup>	13,1	6	Çok yaygın
İdrar yolu enfeksiyonu	12,7	2,6	Çok yaygın
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>			
Anemi	28,2	9,7	Çok yaygın
Nötropeni <sup>2</sup>	11,3	4,4	Çok yaygın
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>			
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
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>			
Disguzi	42,3	0,4	Çok yaygın
Sersemlik hali <sup>3</sup>	39,7	1,2	Çok yaygın
Hissizlik <sup>4</sup>	29	0,2	Çok yaygın
Bilişsel bozukluklar <sup>5</sup>	24,2	4,4	Çok yaygın
Baş ağrısı	17,5	1	Çok yaygın
Periferik duyu nöropatisi <sup>6</sup>	15,7	1	Çok yaygın
Ataksi <sup>7</sup>	15,7	0,8	Çok yaygın
Uyku bozuklukları <sup>8</sup>	13,5	0,4	Çok yaygın
Duygu bozuklukları <sup>9</sup> durum	9,1	0,6	Yaygın
Senkop	4,6	3	Yaygın
<b>Göz hastalıkları</b>			
Bulanık görme <sup>10</sup>	11,9	0,4	Çok yaygın
<b>Kardiyak hastalıklar</b>			
Konjestif kalp yetmezliği <sup>11</sup>	3	2,2	Yaygın
Elektrokardiyogramda QT uzaması	2	0,6	Yaygın
<b>Vasküler hastalıklar</b>			
Hipotansiyon <sup>12</sup>	16,5	2,4	Çok yaygın
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>			
Dispne	27	5,8*	Çok yaygın
Öksürük	21,4	0,6	Çok yaygın
Plevral efüzyon	6,9	2,8	Yaygın
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>			
Kabızlık	42,9	0,4	Çok yaygın
İshal	33,5	2,6	Çok yaygın
Bulantı	32,1	0,8	Çok yaygın
Kusma	23,2	1,2	Çok yaygın
Karın ağrısı	11,1	0,6	Çok yaygın
Disfaji	10,1	0,4	Çok yaygın
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b>			
AST artışı	17,5	3,6	Çok yaygın
ALT artışı	16,1	3,4	Çok yaygın

<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>			
Döküntü <sup>13</sup>	11,5	1,4	Çok yaygın
Fotosensitivite reaksiyonu	2,8	0	Yaygın
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>			
Miyalji	19,6	0,6	Çok yaygın
Artralji	19	0,6	Çok yaygın
Kas güçsüzlüğü	12,3	1,2	Çok yaygın
Kırıklar <sup>14</sup>	6,2	2,4	Yaygın
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>			
Kan kreatinin artışı	25,4	0,6	Çok yaygın
Üriner retansiyon <sup>15</sup>	10,9	0,6	Çok yaygın
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>			
Yorgunluk <sup>16</sup>	45	5	Çok yaygın
Ödem <sup>17</sup>	37,3	1,4	Çok yaygın
Ağrı <sup>18</sup>	24,4	1,6	Çok yaygın
Yüksek ateş	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).			
<sup>1</sup> Akciğer enfeksiyonu (bronşit, alt solunum yolu enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonu, pnömoni, solunum yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu)			
<sup>2</sup> Nötropeni (nötropeni, nötrofil sayısında azalma)			
<sup>3</sup> Sersemlik hali (sersemlik hali, baş dönmesi, postürel sersemlik hali)			
<sup>4</sup> Hissizlik (parestezi, hiperestezi, hipoestezi, hissizlik)			
<sup>5</sup> Bilişsel bozukluklar (bilişsel bozukluk, konfüzyonel durum, dikkat dağınıklığı, hafıza bozukluğu, hafıza kaybı, mental durum değişiklikleri, halüsinasyon, sayıklama, 'görsel halüsinasyon' ve mental bozukluk)			
<sup>6</sup> Periferik duyu nöropatisi (nevralji, periferik nöropati, periferik motor nöropati, periferik duyu nöropatisi)			
<sup>7</sup> Ataksi (ataksi, denge bozukluğu, yürüme bozuklukları)			
<sup>8</sup> Uyku bozuklukları (hipersomnia, uykusuzluk, uyku bozukluğu, somnolans)			
<sup>9</sup> 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)			
<sup>10</sup> Bulanık görme (diplopi, bulanık görme, görme bozukluğu)			
<sup>11</sup> Konjestif kalp yetmezliği (akut sağ ventriküler yetmezlik, kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kronik sağ ventriküler yetmezlik, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, pulmoner ödem)			
<sup>12</sup> Hipotansiyon (hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon)			
<sup>13</sup> Döküntü (döküntü, makülopapüler döküntü, kaşıntılı döküntü, eritamatöz döküntü, papüler döküntü)			
<sup>14</sup> 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)			
<sup>15</sup> Üriner retansiyon (üriner retansiyon, idrar kaçırma, idrarda tereddüt, idrara çıkma bozukluğu, idrara çıkmada aciliyet hissi)			
<sup>16</sup> Yorgunluk (yorgunluk, asteni)			
<sup>17</sup> Ödem (yüz ödemi, sıvı tutulumu, genel ödem, lokalize ödem, ödem, periferik ödem, periferik şişlik)			
<sup>18</sup> 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**

<b>Sistem organ sınıfı</b>	<b>Sıklık</b>	<b>Adolesanlar<sup>1</sup> (N=7)</b>	<b>Tüm pediyatrik hastalar (N=32)</b>
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	Çok yaygın		İdrar yolu enfeksiyonu (%18,8), Akciğer enfeksiyonu (%12,5),
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	Çok yaygın	Anemi (%57,1), Nötropeni (%42,9)	Anemi (%59,4), Nötropeni (%43,8)
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Çok yaygın	Kilo artışı (%57,1), İştahta azalma (%14,3)	Kilo artışı (%50), İştahta azalma (%31,3) Dehidrasyon (%25)
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	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),
<b>Göz hastalıkları</b>	Çok yaygın	Bulanık görme (%14,3)	
<b>Vasküler hastalıklar</b>	Çok yaygın	Hipotansiyon (%14,3)	Hipotansiyon (%18,8)
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Çok yaygın	Dispne (%28,6), Öksürük (%28,6)	Dispne (%18,8), Öksürük (%50), Plevral efüzyon (%12,5)
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	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)
<b>Hepatobiliyer bozukluklar</b>	Çok yaygın	AST artışı (%57,1), ALT artışı (%42,9),	AST artışı (%50), ALT artışı (%50),
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Çok yaygın		Döküntü (%25)
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Çok yaygın	Artralji (%14,3), Miyalji (%14,3)	Kırıklar (%21,9)
	Çok yaygın	Kas güçsüzlüğü (%28,6)	Kas güçsüzlüğü (%18,8)
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	Çok yaygın	Kan kreatinin düzeyinde artış (%57,1)	Kan kreatinin düzeyinde artış (%43,8), Üriner retansiyon (%21,9)
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	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

<sup>1</sup>Adolesanlar (12 ila <18 yaş): Bildirilen Derece  $\geq 3$  reaksiyonlar nötropeni ve baş ağrısı olmuştur

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), sayıklama (%0,8) ve 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 %5,3'ünde (25/475) ve pediatrik hastaların %21,8'inde (7/32) 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. İki pediatrik hastada bilateral femur boyun kırığı meydana gelmiştir. Hem erişkin hem de pediatrik hastalarda, kırıkların çoğunun kalça veya diğer alt ekstremitte kırıkları olduğu görülmüştür (örn. femoral veya tibial shaft). ROZLYTREK tedavisini kırık nedeniyle bırakan hasta olmamıştır.

Erişkin hastalarda, hastalıktan etkilenen bölgede düşme veya başka bir travma durumunda bazı kırıklar meydana gelmiştir. Erişkinlerde kırık ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 3,4 ay olarak belirlenmiştir (aralık: 0,26 ay ila 18,5 ay). Kırık yaşayan erişkinlerin %36'ında ROZLYTREK tedavisine ara verilmiştir.

Pediatrik hastalardaki kırıkların tamamı, travması minimal düzeyde olan veya travması olmayan hastalarda meydana gelmiştir. Yedi pediatrik hastada toplam 11 adet kırık advers reaksiyonu bildirilmiştir. Pediatrik hastalarda kırık ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 4,3 ay olmuştur (aralık: 2,46 ay ila 7,39 ay). Kırık yaşayan erişkinlerin %42,9'unda (3/7) ROZLYTREK tedavisine ara verilmiştir. Bu kırıklardan üçünün Derece 2 ve dördünün ise Derece 3 olduğu görülmüştür. Derece 3 kırıklardan üçünün ciddi olduğu belirlenmiştir. Kırık bölgesinde tümör tutulumu bildirilmemiştir. Biri hariç tüm kırık olayları iyileşmiştir.

**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  $\geq$ 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) ve 32 pediyatrik hastadan (STARTRK-NG çalışmasına kaydedilmiş 30 hasta ve STARTRK-2 çalışmasına kaydedilmiş 2 hasta) elde edilen verilerin ekstrapolasyonuna 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 (%12,5'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  $\geq$ 3 advers reaksiyonlar nötropeni ve baş ağrısı olmuştur.

#### Geriyatrik 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 baş dönmesi (%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 meşleği 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; IC<sub>50</sub> 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-onkojen 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 onkojenik 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; ROZLYTREK'in ilk dozundan sonra en az 6 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 74 erişkin hastada değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki demografik özellikler ve hastalık özellikleri şu şekildedir: hastalardan %47,3'ü erkek cinsiyettedir, medyan yaş 57 olarak belirlenmiştir (aralık 21 ila 83 yıl), hastaların %35 ve %14,9'u sırasıyla 65 yaş ve 75 yaş üzerindedir, hastaların %70'i beyaz ırka mensuptur, %17,6'sı Asyalıdır, %5,5'i Hispanik veya Latin kökenlidir ve %59,7'si daha önce sigara kullanmamıştır. Başlangıçtaki ECOG (Doğu Onkoloji İş Birliği Grubu) Performans Durumu skoru 0 (%40,5), 1 (%45,9) veya 2 (%13,5) puan olarak belirlenmiştir. Hastaların çoğunda (%97,3) metastatik hastalık [en yaygın bölgeler akciğer (%60,8), lenf nodları (%52,7) ve beyin (%25,7)], hastaların %2,7'sinde lokal olarak ilerlemiş hastalık vardır. Hastalardan %86,5'ine cerrahi (%82,4), radyoterapi (%63,5), kemoterapi (%81,1) dahil olmak üzere kanserleri için önceden tedavi uygulanmış olmakla birlikte %27'sine metastatik hastalık için daha önceden sistemik tedavi uygulanmamıştır. En sık görülen kanserler sarkom (%21,6), akciğer kanseri (%17,6), tükürük bezi tümörleri (%17,6), tiroid kanseri (%9,5) kolorektal kanser (%9,5) ve meme kanseri (%8,1) olmuştur. Hastaların çoğunda (%97,3) yeni nesil dizileme (NGS) yöntemiyle saptanmış bir *NTRK* gen füzyonu, %2,7'sinde ise diğer nükleik asit tabanlı testlerle saptanmış bir *NTRK* gen füzyonu mevcuttur. İlk dozun alınmasından itibaren genel medyan takip süresi 14,2 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=74
<b>Birincil sonlanım noktaları (BICR değerlendirilmesi; RECIST 1.1)</b>	
Objektif Yanıt Oranı	
Yanıt sayısı	47/74
Objektif Yanıt Oranı% (%95 GA)	%63,5 (51,5; 74,4)
Tam Yanıt, n (%)	5 (%6,8)
Kısmi Yanıt, n (%)	42 (%56,8)
Yanıt Süresi	
Olayları olan hasta sayısı (%)	21/47 (%44,7)
Medyan, ay (%95 GA)	12,9 (9,3; NRE)
6 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%71 (58; 85)
9 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%65 (51; 80)
12 aylık kalıcı yanıt % (%95 GA)	%55 (39; 72)
NE: hesaplanabilir değil.	
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 Objektif Yanıt Oranı**

Tümör Tipi	Hastalar (N=74)	OYO		YS
		n (%)	%95 GA	Aralık (ay)
Sarkomlar	16	9 (%56,3)	(29,9; 80,3)	2,8, 15,1
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri	13	9 (%69,2)	(38,6; 90,9)	1,4*, 25,9*
Tükürük bezi (MASC)	13		(64; 99,8)	2,8, 22,1*
Meme kanseri (sekretuar)	4	12 (%92,3)	(39,8; 100)	5,5, 20,2*
Meme kanseri (sekretuar olmayan)	2	4 (%100)	NA	4,2
Tiroid kanseri	7	NE, KY	(9,9; 81,6)	5,6, 10,9*
Kolorektal kanser	7	3 (%42,9)		
Nöroendokrin kanserler	4	2 (%28,6)	(3,7; 71)	7,9*, 15,2
Pankreatik kanser	3	2 (%66,7)	(6,8; 93,2)	1,9*, 9,2*
Over kanseri	1	TY/PH olmayan	(9,4; 99,2)	7,1, 12,9
Endometriyal karsinom	1	KY	NA	26*
Kolanjiokarsinom	1	KY	NA	26*
Gastrointestinal kanser (diğer)	1	KY	NA	9,3
Nöroblastoma	1	NE	NA	5,6*
			NA	NA

\*Sansürlenmiştir  
OYO: Objektif Yanıt Oranı, YS: Yanıt Süresi, MASC: Meme Analog Sekretuar Karsinom, NA: Az sayıda yanıt veya yanıtsızlık nedeniyle geçerli değildir, 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 30 hastadaki OYO'nun %56,7 [37,4, 74,5] olduğu bulunmuştur; bu hastalar arasından *NTRK* gen füzyonuna ek olarak başka genomik alterasyonların da bulunduğu 24 hastadaki OYO'nun %50 [29,1, 70,9] ve başka genomik alterasyonların bulunmadığı 6 hastada ise OYO'nun %83,3 [35,9, 99,6] olduğu saptanmıştır.

#### Intrakraniyal yanıt:

Yapılan bir BICR değerlendirmesi sonucunda, ölçülebilir MSS lezyonları olan 8 hastanın da yer aldığı, başlangıçta MSS metastazları olan 16 erişkin hastadan oluşan bir alt grup elde edilmiştir. RECIST v1.1'e göre BICR ile değerlendirilen intrakraniyal (İK) yanıt, bu 8 hastanın 5'inde (1 CR ve 4 PR) OYO için %62,5 (%95 GA: 24,5, 91,5) ve YS için 'hesaplanabilir değil' (5,0, hesaplanabilir değil) olarak bildirilmiştir. Bu 8 hastadan dördü, ROZLYTREK tedavisine başlamadan önceki 2 ay içinde beyne intrakraniyal radyoterapi almıştır.

#### Primer MSS tümörü:

Bu üç çalışma genelinde, MSS primer tümörleri olan yedi erişkin hasta ROZLYTREK ile tedavi edilmiş ve en az 6 ay boyunca takip edilmiştir. Yedi 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) ve STARTRK-NG çalışmasına kaydedilmiş olan pediyatrik hastalardan elde edilen etkililik verileri ile farmakokinetik verilerin ekstrapolasyonuna 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  $\leq 2$ , RECIST v1.1'e göre ölçülebilir hastalık,  $\geq 6$  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'li 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
<b>Birincil sonlanım noktaları (BICR değerlendirmesi, RECIST 1.1)</b>	
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)
<b>İkincil sonlanım noktaları (BICR değerlendirmesi, RECIST 1.1)</b>	
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 Sağlıkım*	
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  $\geq 12$  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)  $\geq 6$  ay,  $\geq 9$  ay ve  $\geq 12$  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, radyoaktivitenin %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 dolaşımın yaklaşık %73'ünü ve  $EAA_{Inf}$  bazında toplam radyoaktivitenin 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<sup>2</sup> - 1,50 m<sup>2</sup> olanlarda günde bir kez 400 mg ROZLYTREK ve VYA aralığı  $\geq 1.51$  m<sup>2</sup> 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.

### Geriyatrik 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 eliminasyonu ağırlıklı olarak karaciğerdeki metabolizma yoluyla gerçekleştiğinden, karaciğer yetmezliği entrektinibin ve/veya ana aktif metaboliti M5'in plazma konsantrasyonunu artırabilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda sınırlı klinik veri mevcuttur.

Entrektinibin farmakokinetiğinde hafif karaciğer yetmezliğine bağlı olarak klinik açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Orta şiddetli ile şiddetli karaciğer yetmezliğinin entrektinibin farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

### 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 güvenlilik verileri

### Karsinojenisite:

Entrektinibin kanserojen potansiyelini saptamak için karsinojenisite 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 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 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 ( $\geq 4$  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 ( $\geq 8$  mg/kg/gün dozunda, önerilen dozdaki EAA değerine göre insan maruziyetinin yaklaşık 0,2 katı) aralarında bulunduğu nörodavranışsal değerlendirmelerde defisitler ve femur uzunluğunda azalma ( $\geq 16$  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 susuz silika

Magnezyum stearat

Kapsül kılıfı

Hipromelloz



Titanyum dioksit (E171)  
Sarı demir oksidi (E172, sarı 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**

24 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

ROZLYTREK 100 mg sert kapsüller  
30 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**

2022/746

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2022  
Son yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**