

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Retsevmo 40 mg σκληρά καψάκια
Retsevmo 80 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Retsevmo 40 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 40 mg σελπερκατινίμη.

Retsevmo 80 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 80 mg σελπερκατινίμη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρά καψάκια.

Retsevmo 40 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές καψάκιο γκρι χρώματος, 6 x 18 mm (μεγέθους 2), με τυπωμένες τις ενδείξεις «Lilly», «3977» και «40 mg» με μαύρο μελάνι.

Retsevmo 80 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές καψάκιο μπλε χρώματος, 8 x 22 mm (μεγέθους 0), με τυπωμένες τις ενδείξεις «Lilly», «2980» και «80 mg» με μαύρο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Retsevmo ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με:

- προχωρημένο, θετικό για σύντηξη του γονιδίου *RET* μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αναστολέα του *RET*

Το Retsevmo ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων 12 ετών και άνω με:

- προχωρημένο, θετικό για σύντηξη του γονιδίου *RET* καρκίνο του θυρεοειδούς που είναι ανθεκτικοί στο ραδιενεργό ιώδιο (εάν το ραδιενεργό ιώδιο είναι κατάλληλο)
- προχωρημένο, θετικό για μετάλλαξη του γονιδίου *RET* μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (MTC).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με το Retsevmo θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρούς με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Έλεγχος RET

Η παρουσία σύντηξης στο γονίδιο *RET* (NSCLC και μη μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς) ή μετάλλαξης στο γονίδιο *RET* (MTC) θα πρέπει να επιβεβαιώνεται από έλεγχο μέσω επικυρωμένης δοκιμασίας πριν από την έναρξη της θεραπείας με Retsevmo.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Retsevmo με βάση το σωματικό βάρος είναι:

- Λιγότερο από 50 kg: 120 mg δύο φορές ημερησίως.
- 50 kg και άνω: 160 mg δύο φορές ημερησίως.

Εάν ένας ασθενής κάνει έμετο ή παραλείπει μία δόση, θα πρέπει να καθοδηγείται να λαμβάνει την επόμενη δόση κατά τον προγραμματισμένο χρόνο. Δεν πρέπει να λαμβάνεται επιπρόσθετη δόση.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Η ισχύουσα δόση της σελπερκατινίμπης θα πρέπει να μειώνεται κατά 50 %, εάν συγχωρηγείται με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A. Εάν η χορήγηση του αναστολέα του CYP3A διακοπεί, η δόση της σελπερκατινίμπης θα πρέπει να αυξηθεί (μετά από 3-5 χρόνους ημίσειας ζωής του αναστολέα) στη δόση που χρησιμοποιούνταν πριν από την έναρξη χορήγησης του αναστολέα.

Ρυθμίσεις της δοσολογίας

Η αντιμετώπιση κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί διακοπή ή/και μείωση της δόσης. Οι δοσολογικές τροποποιήσεις του Retsevmo συνοψίζονται στον Πίνακα 1 και στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1 Συνιστώμενες δοσολογικές τροποποιήσεις για το Retsevmo για ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση το σωματικό βάρος

Τροποποίηση δόσης	Ενήλικες και έφηβοι ≥ 50 Kg	Ενήλικες και έφηβοι < 50 Kg
Δόση έναρξης	160 mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως	120 mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως
Πρώτη μείωση δόσης	120 mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως	80 mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως
Δεύτερη μείωση δόσης	80 mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως	40 mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως
Τρίτη μείωση δόσης	40 mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως	Δεν εφαρμόζεται

Πίνακας 2 Συνιστώμενες δοσολογικές τροποποιήσεις για ανεπιθύμητες

Ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο (ADR)		Τροποποίηση δοσολογίας
Αυξημένες τιμές ALT ή AST	Βαθμού 3 ή Βαθμού 4	<ul style="list-style-type: none"> • Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης έως την υποχώρηση της τοξικότητας στα αρχικά επίπεδα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αρχίστε εκ νέου τη χορήγηση σε δόση μειωμένη κατά 2 δοσολογικά επίπεδα. • Εάν έπειτα από τουλάχιστον 2 εβδομάδες, η σελπεκατινίμη είναι ανεκτή χωρίς επανεμφάνιση αυξημένων τιμών ALT ή AST, αυξήστε τη δοσολογία κατά 1 δοσολογικό επίπεδο. • Εάν η σελπεκατινίμη είναι ανεκτή χωρίς επανεμφάνιση των αυξημένων τιμών για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, αυξήστε στη δόση που λάμβανε ο ασθενής πριν από την εμφάνιση των αυξημένων τιμών AST ή ALT Βαθμού 3 ή 4. • Διακόψτε οριστικά τη χορήγηση της σελπεκατινίμης, εάν οι αυξήσεις των τιμών ALT ή AST Βαθμού 3 ή 4 επανεμφανιστούν παρά τις τροποποιήσεις στη δοσολογία.
Υπερευαισθησία	Όλων των Βαθμών	<ul style="list-style-type: none"> • Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης έως ότου η τοξικότητα υποχωρήσει και ξεκινήστε θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε δόση 1 mg/kg (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αρχίστε εκ νέου τη χορήγηση της σελπεκατινίμης σε δόση των 40 mg δύο φορές ημερησίως, συνεχίζοντας τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Διακόψτε τη χορήγηση σελπεκατινίμης σε περίπτωση επανεμφάνισης της υπερευαισθησίας. • Εάν έπειτα από τουλάχιστον 7 ημέρες η σελπεκατινίμη είναι ανεκτή χωρίς επανεμφάνιση της υπερευαισθησίας, αυξάνετε σταδιακά τη δόση της σελπεκατινίμης κατά 1 δοσολογικό επίπεδο κάθε εβδομάδα, έως ότου φθάσετε στη δόση που λάμβανε ο ασθενής πριν από την πρώτη εμφάνιση της υπερευαισθησίας. Μειώστε σταδιακά τη δόση των κορτικοστεροειδών εφόσον η σελπεκατινίμη συνεχίζει να είναι ανεκτή για τουλάχιστον 7 ημέρες στην τελική δόση.

Παράταση του διαστήματος QT	Βαθμού 3	<ul style="list-style-type: none"> • Αναστεύετε τη δόση για διαστήματα QTcF > 500 ms, έως ότου το QTcF επιστρέψει σε τιμή < 470 ms ή στα αρχικά επίπεδα (βλ. παράγραφο 4.4). • Αρχίστε εκ νέου τη θεραπεία με σελπερκατινίμη στο επόμενο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο.
	Βαθμού 4	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε οριστικά τη χορήγηση σελπερκατινίμης, εάν η παράταση του διαστήματος QT παραμένει μη ελεγχόμενη έπειτα από δύο μειώσεις της δόσης ή εάν ο ασθενής εμφανίζει σημεία ή συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας.
Υπέρταση	Βαθμού 3	<ul style="list-style-type: none"> • Η αρτηριακή πίεση του ασθενούς θα πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της θεραπείας. • Η χορήγηση της σελπερκατινίμης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε περίπτωση εμφάνισης ιατρικά σημαντικής υπέρτασης, έως ότου αυτή ελεγχθεί με αντιυπερτασική θεραπεία. Η δοσολογία θα πρέπει να αρχίζει εκ νέου στην επόμενη χαμηλότερη δόση, εάν ενδείκνυται κλινικά (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).
	Βαθμού 4	<ul style="list-style-type: none"> • Η χορήγηση της σελπερκατινίμης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά, εάν η ιατρικά σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί.
Αιμορραγικά επεισόδια	Βαθμού 3	<ul style="list-style-type: none"> • Η χορήγηση της σελπερκατινίμης θα πρέπει να αναστέλλεται έως την υποχώρηση των επεισοδίων στα αρχικά επίπεδα. Αρχίστε εκ νέου τη χορήγηση σε μειωμένη δόση. Εάν επανεμφανιστούν επεισόδια Βαθμού 3 μετά από τροποποίηση της δόσης, διακόψτε οριστικά τη χορήγηση σελπερκατινίμης.
	Βαθμού 4	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε οριστικά τη σελπερκατινίμη.
Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/ Πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	<ul style="list-style-type: none"> • Αναστεύετε τη χορήγηση σελπερκατινίμης έως την υποχώρηση. • Αρχίστε εκ νέου τη χορήγηση σε μειωμένη δόση. • Διακόψτε τη σελπερκατινίμη σε εμφάνιση υποτροπής ILD/πνευμονίτιδας.
	Βαθμού 3 ή Βαθμού 4	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε τη σελπερκατινίμη.

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Βαθμού 3 ή Βαθμού 4	<ul style="list-style-type: none"> • Η χορήγηση της σελπερκατινίμπης θα πρέπει να αναστέλλεται έως την υποχώρηση των αντιδράσεων στα αρχικά επίπεδα. Αρχίστε εκ νέου τη χορήγηση σε μειωμένη δόση. • Εάν επανεμφανιστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 4 μετά από τροποποίηση της δόσης, διακόψτε οριστικά τη χορήγηση σελπερκατινίμπης.
--------------------------------	---------------------	--

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στα εμφανιζόμενα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητα συμβάντα ή την αποτελεσματικότητα της σελπερκατινίμπης μεταξύ ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών και νεότερων ασθενών. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή με ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση (παράγραφος 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η στενή παρακολούθηση των ασθενών με επιβαρυσμένη ηπατική λειτουργία είναι σημαντική. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh) ή μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με σοβαρή (κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να λαμβάνουν 80 mg σελπερκατινίμπης δύο φορές ημερησίως (παράγραφος 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Retsevmo δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ή εφήβους με θετικό για σύντηξη γονιδίου RET NSCLC. Το Retsevmo προορίζεται για χρήση από την ηλικία των 12 ετών για τη θεραπεία ασθενών με MTC με μετάλλαξη του γονιδίου RET και θετικό για σύντηξη του γονιδίου RET καρκίνο του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 5.1). Στον MTC με μετάλλαξη του γονιδίου RET και στον θετικό για σύντηξη του γονιδίου RET καρκίνο του θυρεοειδούς, υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η δοσολογία των ασθενών θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος (βλ. παράγραφο 4.2). Με βάση τα αποτελέσματα μίας προκλινικής μελέτης (βλ. παράγραφο 5.3), οι ανοιχτές αυξητικές (επιφυσιακές) πλάκες σε έφηβους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται. Η προσωρινή ή η οριστική διακοπή της δόσης θα πρέπει να εξετάζεται με βάση τη σοβαρότητα τυχόν ανωμαλιών της αυξητικής πλάκας και την ατομική αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους.

Τρόπος χορήγησης

Το Retsevmo προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα (οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ανοίγουν, να συνθλίβουν ή να μασούν το καψάκιο πριν από την κατάποση) και μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τις δόσεις περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Το Retsevmo πρέπει να συνοδεύεται από ένα γεύμα, εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με έναν αναστολέα αντλίας πρωτονίων (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Retsevmo θα πρέπει να χορηγείται 2 ώρες πριν ή 10 ώρες μετά από την χορήγηση ανταγωνιστή υποδοχέων ισταμίνης H₂ (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα

Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή, ή θανατηφόρες περιπτώσεις ILD/πνευμονίτιδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σελπερκατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας. Η σελπερκατινίμη πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς πρέπει να διερευνώνται άμεσα για ILD εάν παρουσιάσουν οξεία η επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα που θα μπορούσαν να είναι ενδεικτικά ILD (για παράδειγμα, δύσπνοια, βήχα και πυρετό), και να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται ιατρικά. Με βάση τη σοβαρότητα της ILD/πνευμονίτιδας, η δόση της σελπερκατινίμης πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, να μειώνεται, ή να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Αυξημένες τιμές αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) / ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)

Αυξημένες τιμές ALT Βαθμού ≥ 3 και αυξημένες τιμές AST Βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν σελπερκατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι τιμές ALT και AST θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με σελπερκατινίμη, κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας, μία φορά τον μήνα για τους επόμενους 3 μήνες της θεραπείας, και κατά τα άλλα όπως ενδείκνυται κλινικά. Με βάση τις αυξήσεις των τιμών AST ή ALT, η δόση της σελπερκατινίμης μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπέρταση

Υπέρταση αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν σελπερκατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση των ασθενών θα πρέπει να ρυθμίζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με σελπερκατινίμη, να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σελπερκατινίμη και να αντιμετωπίζεται ως απαιτείται με την πρότυπη αντιυπερτασική θεραπεία. Με βάση το επίπεδο της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, η δόση της σελπερκατινίμης μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2). Η χορήγηση της σελπερκατινίμης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά, εάν η ιατρικά σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί με αντιυπερτασική θεραπεία.

Παράταση του διαστήματος QT

Παράταση του διαστήματος QT αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν σελπερκατινίμη (βλ. παράγραφο 5.1). Η σελπερκατινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παθήσεις όπως συγγενές ή επίκτητο σύνδρομο μακρού διαστήματος QT ή άλλες κλινικές παθήσεις που προδιαθέτουν σε αρρυθμίες. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν τιμές διαστήματος QTcF ≤ 470 ms και τιμές ηλεκτρολυτών ορού εντός του φυσιολογικού εύρους πριν από την έναρξη της θεραπείας με σελπερκατινίμη. Τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα και οι τιμές των ηλεκτρολυτών ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται σε όλους τους ασθενείς έπειτα από 1 εβδομάδα θεραπείας με σελπερκατινίμη, τουλάχιστον σε μηνιαία βάση για τους πρώτους 6 μήνες και κατά τα άλλα όπως ενδείκνυται κλινικά, ρυθμίζοντας τη συχνότητα με βάση τους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας, του εμέτου ή/και της ναυτίας. Η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησιαίμια και η υποασβεστιαίμια θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της χορήγησης σελπερκατινίμης και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρακολουθήστε το διάστημα QT με ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ) πιο συχνά σε

ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Η δόση της σελπερκατινίμης μπορεί να χρειαστεί διακοπή ή τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Υποθυρεοειδισμός

Υποθυρεοειδισμός έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν σελπερκατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Εργαστηριακή μέτρηση αναφοράς για τη λειτουργία του θυρεοειδούς συνιστάται σε όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς με προϋπάρχοντα υποθυρεοειδισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την πρότυπη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με σελπερκατινίμη. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σελπερκατινίμη. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια θεραπείας με σελπερκατινίμη. Οι ασθενείς που εμφανίζουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την πρότυπη ιατρική πρακτική, ωστόσο οι ασθενείς θα μπορούσαν να παρουσιάσουν ανεπαρκή ανταπόκριση στην υποκατάσταση με λεβοθυροξίνη (T4) καθώς η σελπερκατινίμη μπορεί να αναστείλει τη μετατροπή της λεβοθυροξίνης σε τριωδοθυρονίνη (T3) και μπορεί να χρειαστεί συμπληρωματική χορήγηση λιθοθυρονίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας της σελπερκατινίμης (βλ. παράγραφο 4.5).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της σελπερκατινίμης. Οι άνδρες που έχουν γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της σελπερκατινίμης (βλ. παράγραφο 4.6).

Γονιμότητα

Με βάση τα μη κλινικά ευρήματα ασφαλείας, η γονιμότητα ανδρών και γυναικών μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από τη θεραπεία με το Retsevmo (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3). Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες θα πρέπει να αναζητήσουν συμβουλές σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας πριν από τη θεραπεία.

Υπερευαισθησία

Υπερευαισθησία αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν σελπερκατινίμη με την πλειονότητα των συμβάντων να έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με NSCLC που είχαν λάβει προηγούμενη ανοσοθεραπεία με αντι-PD-1/PD-L1 (βλ. παράγραφο 4.8). Στα σημεία και συμπτώματα της υπερευαισθησίας περιελήφθησαν πυρετός, εξάνθημα και αρθραλγίες ή μυαλγίες με ταυτόχρονη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή αύξηση των τιμών των αμινοτρανσφερασών. Σε περίπτωση εμφάνισης υπερευαισθησίας, θα πρέπει να αναστέλλεται η χορήγηση της σελπερκατινίμης και να ξεκινά θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Με βάση τον βαθμό βαρύτητας των αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η δόση της σελπερκατινίμης μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2). Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου ο ασθενής φθάσει στη στοχευόμενη δόση και στη συνέχεια η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά. Η χορήγηση της σελπερκατινίμης θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση επανεμφάνισης της υπερευαισθησίας.

Αιμορραγίες

Αναφέρθηκαν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων επεισοδίων, σε ασθενείς που λάμβαναν σελπερκατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χορήγηση της σελπερκατινίμης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή ή υποτροπιάζουσα σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο λύσης όγκου (ΣΛΟ)

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις ΣΛΟ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σελπερκατινίμη.

Παράγοντες κινδύνου για ΣΛΟ περιλαμβάνουν υψηλό νεοπλασματικό φορτίο, προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ολιγουρία, αφυδάτωση, υπόταση και όξινα ούρα. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά και θα πρέπει να εξετάζεται η εφαρμογή κατάλληλης προφύλαξης, συμπεριλαμβανομένης της ενυδάτωσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της σελπερκατινίμης

Η σελπερκατινίμη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4. Συνεπώς, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να επηρεάσουν τη δραστηριότητα των ενζύμων του CYP3A4 μπορούν να μεταβάλουν τη φαρμακοκινητική της σελπερκατινίμης.

Η σελπερκατινίμη είναι ένα υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr) και της Πρωτεΐνης Αντίστασης στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP) *in vitro*. Ωστόσο, αυτοί οι μεταφορείς δεν φαίνεται να περιορίζουν την απορρόφηση της σελπερκατινίμης από το στόμα, καθώς η βιοδιαθεσιμότητά της από το στόμα είναι 73% και η έκθεσή της αυξήθηκε ελάχιστα κατά τη συγχορήγηση με τον αναστολέα Ρ-gr ριφαμπικίνη (αύξηση κατά περίπου 6,5% και 19% στην AUC₀₋₂₄ και την C_{max} της σελπερκατινίμης, αντίστοιχα).

Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της σελπερκατινίμης στο πλάσμα

Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης σελπερκατινίμης 160 mg με ιτρακοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, αύξησε την C_{max} και την AUC της σελπερκατινίμης κατά 30% και 130%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο σελπερκατινίμης. Εάν θα πρέπει να συγχορηγηθούν ισχυροί αναστολείς του CYP3A ή/και της Ρ-gr, συμπεριλαμβανομένων, αλλά όχι αποκλειστικά, της κετοκοναζόλης, της ιτρακοναζόλης, της βορικοναζόλης, της ριτοναβίρης, της σακουιναβίρης, της τελιθρομυκίνης, της ποσακοναζόλης και της νεφαζοδόνης, η δόση της σελπερκατινίμης θα πρέπει να μειώνεται (βλ. παράγραφο 4.2).

Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της σελπερκατινίμης στο πλάσμα

Η συγχορήγηση της ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, προκάλεσε μία μείωση κατά περίπου 87% και 70% της AUC και της C_{max} της σελπερκατινίμης, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο σελπερκατινίμης. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, συμπεριλαμβανομένων, αλλά όχι αποκλειστικά, της καρβαμαζεπίνης, της φαινοβαρβιτάλης, της φαινυτοΐνης, της ριφαμπουτίνης, της ριφαμπικίνης και του βοτάνου St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), θα πρέπει να αποφεύγεται.

Επιδράσεις της σελπερκατινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα)

Ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2C8

Η σελπερκατινίμη αύξησε τη C_{max} και την AUC της ρεπαγλινίδης (ένα υπόστρωμα του CYP2C8) κατά περίπου 91% και 188% αντίστοιχα. Συνεπώς, η συγχορήγηση με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2C8 (π.χ. οδιακίνη, σεριβαστατίνη, ενζαλουταμίδη, πακλιταξέλη, ρεπαγλινίδη, τορασεμίδη, σοραφενίμη, ροσιγλιταζόνη, βουπρενορφίνη, σελεξιπάγη, ντασαμπουβίρη και μοντελουκάστη), θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4

Η σελπερακτινίμη αύξησε την C_{max} και την AUC της μιδαζολάμης (ένα υπόστρωμα του CYP3A4) κατά περίπου 39% και 54%, αντίστοιχα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4 (π.χ. αλφεντανύλη, αβαναφίλη, βουσπιρόνη, κονιβαπτάνη, δαριφενασίνη, δαρουναβίρη, εμπαστίνη, λομιταλίδη, λοβαστατίνη, μιδαζολάμη, ναλοξεγκόλη, νισολδιπίνη, σακουιναβίρη, σιμβαστατίνη, τιπραναβίρη, τριαζολάμη, βαρδεναφίλη) θα πρέπει να αποφεύγεται.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το γαστρικό pH

Η σελπερακτινίμη έχει εξαρτώμενη από το pH διαλυτότητα, με μειωμένη διαλυτότητα σε υψηλότερο pH. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της σελπερακτινίμης κατά τη συγχορήγησης της με πολλαπλές ημερήσιες δόσεις ρανιτιδίνης (ανταγωνιστής υποδοχέων H_2 της ισταμίνης), χορηγούμενες 2 ώρες μετά τη δόση της σελπερακτινίμης.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Η συγχορήγηση με πολλαπλές ημερήσιες δόσεις ομεπραζόλης (αναστολέας αντλίας πρωτονίων) μείωσε την AUC_{0-INF} και τη C_{max} της σελπερακτινίμης όταν η σελπερακτινίμη χορηγήθηκε σε κατάσταση νηστείας. Η συγχορήγηση με πολλαπλές ημερήσιες δόσεις ομεπραζόλης δεν μετέβαλε σημαντικά την AUC_{0-INF} και τη C_{max} της σελπερακτινίμης όταν το Retsevimό χορηγήθηκε μαζί με τροφή.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα μεταφορέων

Η σελπερακτινίμη αναστέλλει τον νεφρικό μεταφορέα-πρωτεΐνη εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών 1 (MATE1). Μπορεί να προκύψουν *in vivo* αλληλεπιδράσεις της σελπερακτινίμης με κλινικά σχετικά υποστρώματα της MATE1, όπως η κρεατινίνη (βλ. παράγραφο 5.2).

Η σελπερακτινίμη είναι ένας *in vitro* αναστολέας της P-gp και της BCRP. *In vivo*, η σελπερακτινίμη αύξησε τη C_{max} και την AUC της δαβιγατράνης, ενός υποστρώματος P-gp, κατά 43 % και 38 %, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση ενός ευαίσθητου υποστρώματος της P-gp (π.χ. φεξοφενιδίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, κολχικίνη, σαξαγλιπτίνη), και ιδιαίτερα εκείνων με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. διγοξίνη) (βλ. παράγραφο 5.2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικά όταν χορηγούνται με σελπερακτινίμη

Η σελπερακτινίμη θα μπορούσε να αναστείλει τη D2 δεϊωδινάση και έτσι να μειώσει τη μετατροπή της λεβοθυροξίνης (T4) σε τριωδοθυρονίνη (T3). Οι ασθενείς θα μπορούσαν επομένως να έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στην υποκατάσταση με λεβοθυροξίνη και συμπληρωματική χορήγηση με λιοθυρονίνη μπορεί να χρειαστεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν μία ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της σελπερακτινίμης. Οι άνδρες που έχουν γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη

διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της σελπερκατινίμης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της σελπερκατινίμης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Retsevmo δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σελπερκατινίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Retsevmo και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της σελπερκατινίμης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Με βάση τα ευρήματα από μελέτες σε ζώα, η γονιμότητα ανδρών και γυναικών μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από τη θεραπεία με το Retsevmo (βλ. παράγραφο 5.3). Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες θα πρέπει να αναζητήσουν συμβουλές σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας πριν από τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Retsevmo μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να επιδεικνύουν προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων σε περίπτωση που εμφανίσουν κόπωση ή ζάλη στη διάρκεια της θεραπείας με το Retsevmo (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ($\geq 1,0$ %) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADRs) είναι πνευμονία (6,6 %), αιμορραγία (3,2 %), κοιλιακό άλγος (2,9 %), διάρροια (2,0 %), υπερευαισθησία (1,9 %), έμετος (1,8 %), αυξημένη κρεατινίνη αίματος (1,6 %), αυξημένη ALT (1,3 %), αυξημένη AST (1,3 %), πυρεξία (1,3 %), κόπωση (1,2 %), ναυτία (1,2 %), κεφαλαλγία (1,1 %), χυλοθώρακας (1,0 %) και υπέρταση (1,0 %).

Οριστική διακοπή του Retsevmo λόγω εμφανιζόμενων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξαρτήτως της απόδοσής τους στο φάρμακο, σημειώθηκε στο 9,6 % των ασθενών. Στις πιο συχνές ADRs που προκάλεσαν την οριστική διακοπή του φαρμάκου (3 ή περισσότεροι ασθενείς) ήταν η αυξημένη ALT (0,7 %), η κόπωση (0,6 %), η αυξημένη AST (0,5 %), η αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (0,4 %), η πνευμονία (0,4 %), η θρομβοπενία (0,4 %) και η αιμορραγία (0,4 %).

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ADRs που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τη σελπερκατινίμη παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Οι ADRs ταξινομούνται σύμφωνα με το MedDRA ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα.

Οι ομάδες συχνότητας εμφάνισης καθορίζονται με τη χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως

< 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ο διάμεσος χρόνος θεραπείας με σελπερκατινίμη ήταν 30,09 μήνες.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε ασθενείς που λάμβαναν σελπερκατινίμη ως μονοθεραπεία (LIBRETTO-001, N=837)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Προτιμώμενος όρος κατά MedDRA	Συχνότητα όλων των Βαθμών	Συχνότητα Βαθμού ≥ 3
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία ^α	Πολύ Συχνή	Συχνή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος ^β	Υπερευαισθησία ^γ	Συχνή	Συχνή
Ενδοκρινικές διαταραχές	Υποθυρεοειδισμός	Πολύ Συχνή	-
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη	Πολύ Συχνή	Όχι Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ^δ	Πολύ Συχνή	Συχνή
	Ζάλη ^ε	Πολύ Συχνή	Όχι Συχνή
Καρδιακές διαταραχές	Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT ^{στ}	Πολύ Συχνή	Συχνή
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση ^ζ	Πολύ Συχνή	Πολύ Συχνή
	Αιμορραγία ^η	Πολύ Συχνή	Συχνή
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Διάμεση πνευμονοπάθεια/ πνευμονίτιδα ^θ	Συχνή	Όχι Συχνή
	Χυλοθώρακας	Συχνή	Όχι Συχνή
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια ^ι	Πολύ Συχνή	Συχνή
	Ξηροστομία ^κ	Πολύ Συχνή	-
	Κοιλιακό άλγος ^λ	Πολύ Συχνή	Συχνή
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ Συχνή	Όχι Συχνή
	Ναυτία	Πολύ Συχνή	Συχνή
	Έμετος ^μ	Πολύ Συχνή	Συχνή
	Χυλώδης ασκίτης ^ν	Συχνή	Όχι Συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα ^ξ	Πολύ Συχνή	Όχι Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Οίδημα ^ο	Πολύ Συχνή	Συχνή
	Κόπωση ^π	Πολύ Συχνή	Συχνή
	Πυρεξία	Πολύ Συχνή	Όχι Συχνή
Διερευνήσεις ^ρ	Αυξημένη AST	Πολύ Συχνή	Πολύ Συχνή
	Αυξημένη ALT	Πολύ Συχνή	Πολύ Συχνή
	Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων	Πολύ Συχνή	Πολύ Συχνή
	Αυξημένη κρεατινίνη	Πολύ Συχνή	Συχνή
	Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων	Πολύ Συχνή	Συχνή
	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση	Πολύ Συχνή	Συχνή
	Μειωμένα αιμοπετάλια	Πολύ Συχνή	Συχνή

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Προτιμώμενος όρος κατά MedDRA	Συχνότητα όλων των Βαθμών	Συχνότητα Βαθμού ≥ 3
	Μειωμένο μαγνήσιο	Πολύ Συχνή	Όχι Συχνή
	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	Πολύ Συχνή	Συχνή
	Αυξημένη ολική χολερυθρίνη	Πολύ Συχνή	Συχνή
	Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	Πολύ Συχνή	Συχνή

- ^α Η πνευμονία περιλαμβάνει την πνευμονία, τη λοίμωξη του πνεύμονα, την πνευμονία από εισρόφηση, το εμπύημα, την πνευμονική πύκνωση, τη λοίμωξη του υπεζωκότα, τη βακτηριακή πνευμονία, την πνευμονία από σταφυλόκοκκο, την άτυπη πνευμονία, το πνευμονικό απόστημα, την πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, την πνευμονία από πνευμονιόκοκκο και την πνευμονία από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό.
- ^β Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας χαρακτηρίζονται από κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, πριν από το οποίο συχνά εμφανιζόταν πυρετός με συνοδές αρθραλγίες/μυαλγίες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας του ασθενούς (τυπικά μεταξύ των Ημερών 7-21).
- ^γ Η υπερευαισθησία περιλαμβάνει την υπερευαισθησία στο φάρμακο και την υπερευαισθησία.
- ^δ Η κεφαλαλγία περιλαμβάνει την κεφαλαλγία, την κεφαλαλγία από παραρρίνιους κόλπους και την κεφαλαλγία τάσεως.
- ^ε Η ζάλη περιλαμβάνει τη ζάλη, τον ίλιγγο, την προσυγκοπή και την ορθοστατική ζάλη.
- ^{στ} Το ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT περιλαμβάνει το ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT και το μη φυσιολογικό διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.
- ^ζ Η υπέρταση περιλαμβάνει την υπέρταση και την αυξημένη αρτηριακή πίεση.
- ^η Η αιμορραγία περιλαμβάνει την επίσταξη, την αιμόπτυση, τους μώλωπες, την αιματοουρία, την αιμορραγία του ορθού, την κοιλιακή αιμορραγία, την εγκεφαλική αιμορραγία, το τραυματικό αιμάτωμα, την παρουσία αίματος στα ούρα, την αιμορραγία του επιπεφυκότα, την εκχύμωση, την αιμορραγία των ούλων, την αιματοχεσία, τις πετέχειες, την αιματηρή φυσαλίδα, το αυτόματο αιμάτωμα, το αιμάτωμα κοιλιακού τοιχώματος, την αιμορραγία από τον πρωκτό, την αιμορραγική πομφολυγώδη στοματίτιδα, τη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, την αιμορραγία από τον οφθαλμό, τη γαστρορραγία, την αιμορραγία γαστρεντερικού, την ενδοκρανιακή αιμορραγία, την υποδόρια αιμορραγία, την αιμορραγία στις αιμορροΐδες, το ηπατικό αιμάτωμα, την ενδο-κοιλιακή αιμορραγία, την αιμορραγία από το στόμα, την αιμορραγία του οισοφάγου, το πυελικό αιμάτωμα, το περικογχικό αιμάτωμα, την περικογχική αιμορραγία, την αιμορραγία του φάρυγγα, την κάκωση του πνεύμονα με μώλωπες, την πορφύρα, το οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα, την αιμορραγία του δέρματος, την υπαραχνοειδή αιμορραγία, την αιμορραγία από εκκόλπωμα του εντέρου, το αιμάτωμα του ματιού, την αιματέμεση, την αιμορραγία, το αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την ηπατική αιμορραγία, την αιμορραγία από το λάρυγγα, την αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, τη μέλαινα, τη μηνορραγία, τη θετική δοκιμασία μη εμφανούς αιμορραγίας στα κόπρανα, την αιμορραγία μετά από επέμβαση, τη μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία, την αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, την αιμορραγία του σκληρού, την υποσκληρίδιο αιμορραγία, τον τραυματικό αιμοθώρακα, την αιμορραγία του όγκου, την αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, την αιμορραγία της μήτρας και το αιμάτωμα στη θέση παρακέντησης αγγείου.
- ^θ Η διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα περιλαμβάνει την πνευμονίτιδα, την πνευμονίτιδα από ακτινοβολία, την περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, την κυψελιδίτιδα, τη βρογχιολίτιδα, την ιστιοκυττάρωση κυττάρων Langerhans και την πνευμονική βλάβη από ακτινοβολία.
- ^ι Η διάρροια περιλαμβάνει τη διάρροια, την πρωκτική ακράτεια, την επιτακτική αφόδευση, τις συχνές εντερικές κινήσεις και τη γαστρεντερική υπερκινητικότητα.
- ^κ Η ξηροστομία περιλαμβάνει την ξηροστομία και την ξηρότητα του βλεννογόνου.
- ^λ Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το κοιλιακό άλγος στην άνω κοιλία, την κοιλιακή δυσφορία, το κοιλιακό άλγος στην κάτω κοιλία και το άλγος από το γαστρεντερικό.
- ^μ Ο έμετος περιλαμβάνει τον έμετο, την τάση για έμετο και την παλινδρόμηση.
- ^ν Ο χυλώδης ασκίτης περιλαμβάνει το χυλώδη ασκίτη και τον ασκίτη χυλώδη (MedDRA LLTs).
- ^ξ Το εξάνθημα περιλαμβάνει το εξάνθημα, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, τη δερματίτιδα, την αποφολιδώση δέρματος, το κηλιδώδες εξάνθημα, το ερυθρηματώδες εξάνθημα, την κνίδωση, την αλλεργική δερματίτιδα, το

αποφολιδώτικο εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το εξάνθημα τύπου ιλαράς, το κνησμώδες εξάνθημα, το φυσαλλιδώδες εξάνθημα, το εξάνθημα δίκην πεταλούδας, το θυλακιδώδες εξάνθημα, το γενικευμένο εξάνθημα και το φλυκταινώδες εξάνθημα.

- ο Το οίδημα περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, το οίδημα προσώπου, το περικογχικό οίδημα, το οίδημα του προσώπου, το εντοπισμένο οίδημα, το περιφερικό οίδημα, το γενικευμένο οίδημα, το οίδημα του βλεφάρου, το οίδημα του οφθαλμού, το λεμφοίδημα, το οίδημα γεννητικών οργάνων, τη διόγκωση οσχέου, το αγγειοοίδημα, το οίδημα οφθαλμού, το οίδημα, το οίδημα οσχέου, το οίδημα του δέρματος, τη διόγκωση, το οίδημα του κόγχου, τη διόγκωση όρχεος και την αιδιοκολπική διόγκωση.
- π Η κόπωση περιλαμβάνει την κόπωση, την εξασθένηση και το αίσθημα κακουχίας.
- ρ Βάσει εργαστηριακών αξιολογήσεων. Το ποσοστό υπολογίζεται με βάση τον αριθμό των ασθενών με ένα αποτέλεσμα κατά την ένταξη στη μελέτη και τουλάχιστον ένα μετά την ένταξη στη μελέτη ως παρονομαστή, που ήταν 806 για τον μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων, 830 για το μειωμένο μαγνήσιο, 814 για το μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων και 834 για τις άλλες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξήσεις αμινοτρανσφερασών (αυξημένες AST / ALT)

Με βάση την εργαστηριακή αξιολόγηση, αυξήσεις των ALT και AST αναφέρθηκαν σε 56,7 % και 61,3 % των ασθενών, αντίστοιχα. Βαθμού 3 ή 4 αυξήσεις των ALT ή AST αναφέρθηκαν σε 12,2 % και 10,4 % των ασθενών, αντίστοιχα.

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν: αύξηση της AST 4,7 εβδομάδες (εύρος: 0,7, 227,9), αύξηση της ALT 4,4 εβδομάδες (εύρος: 0,9, 186,1).

Τροποποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν αυξήσεις της ALT ή της AST Βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Παράταση του διαστήματος QT

Σε 837 ασθενείς που είχαν ΗΚΓ, η επιθεώρηση των δεδομένων κατέδειξε ότι το 8,1 % των ασθενών είχαν μέγιστη τιμή QTcF μετά την ένταξη στη μελέτη > 500 msec και ότι το 21,6 % των ασθενών εμφάνισαν μέγιστη αύξηση των διαστημάτων QTcF > 60 msec από την ένταξη στη μελέτη. Κατά τη χρονική στιγμή της τελευταίας μέτρησης μετά την ένταξη στη μελέτη, αναφέρθηκε αύξηση της τιμής QTc > 60 msec σε 2,0 % των ασθενών.

Δεν υπήρξαν αναφορές εμφάνισης πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (*Torsade de pointes*), αιφνίδιου θανάτου, κοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακής μαρμαρυγής ή κοιλιακού πτερυγισμού σχετιζόμενες με την σελπερκατινίμη. Ένας ασθενής (0,1 %) διέκοψε τη θεραπεία λόγω παράτασης του διαστήματος QT. Η δοσολογία του Retsevmto μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί ή να τροποποιηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Υπέρταση

Σε 837 ασθενείς που υπήρχαν διαθέσιμες μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, η διάμεση μέγιστη αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης από την ένταξη στη μελέτη ήταν 32 mm Hg (εύρος: -15, +100). Μόνο το 10,3 % των ασθενών διατήρησαν τον αρχικό βαθμό βαρύτητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ στο 40,7 % των ασθενών σημειώθηκε άνοδος κατά 1 βαθμό, στο 38,5 % κατά 2 βαθμούς και στο 9,8 % κατά 3 βαθμούς. Η υπέρταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια, εμφανιζόμενη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αναφέρθηκε στο 44,8 % των ασθενών με ιστορικό υπέρτασης (28,2 % με βαθμού 3, 4) και στο 41,7 % των ασθενών χωρίς ιστορικό υπέρτασης (14,1 % με βαθμού 3, 4). Συνολικά, το 19,8 % των ασθενών παρουσίασαν εμφανιζόμενη κατά τη διάρκεια της θεραπείας υπέρταση Βαθμού 3 (η οποία ορίζεται ως μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση άνω των 160 mm Hg). Επείγουσα θεραπεία για υπέρταση Βαθμού 4 αναφέρθηκε στο 0,1 % των ασθενών. Τα αποτελέσματα της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοια, αλλά οι αυξήσεις ήταν μικρότερου μεγέθους. Δύο ασθενείς (0,2 %) διέκοψαν οριστικά τη θεραπεία λόγω υπέρτασης. Τροποποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.2). Η χορήγηση της σελπερκατινίμης θα πρέπει να διακοπεί οριστικά, εάν η ιατρικά σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί με αντιυπερτασική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπερευαισθησία

Τα σημεία και συμπτώματα της υπερευαισθησίας περιελάμβαναν πυρετό, εξάνθημα και αρθραλγίες ή μυαλγίες με ταυτόχρονη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή αύξηση των αμινοτρανσφερασών.

Στη μελέτη LIBRETTO-001, 24,0 % (201/837) των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε σελπερκατινίμη είχαν προηγουμένως λάβει ανοσοθεραπεία με αντι-PD-1/PD-L1. Υπερευαισθησία εμφανίστηκε συνολικά στο 5,7 % (48/837) των ασθενών που λάμβαναν σελπερκατινίμη, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας Βαθμού 3 στο 1,9 % (16/837) των ασθενών.

Από τους 48 ασθενείς με υπερευαισθησία, το 54,2 % (26/48) είχαν NSCLC και είχαν προηγουμένως λάβει ανοσοθεραπεία με αντι-PD-1/PD-L1.

Υπερευαισθησία Βαθμού 3 εμφανίστηκε στο 3,5 % (7/201) των ασθενών που είχαν προηγουμένως λάβει ανοσοθεραπεία με αντι-PD-1/PD-L1.

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 1,9 εβδομάδες (εύρος: 0,7 έως 203,9 εβδομάδες): 1,7 εβδομάδες σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει ανοσοθεραπεία με αντι-PD-1/PD-L1 και 4,4 εβδομάδες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ανοσοθεραπεία με αντι-PD-1/PD-L1.

Η δόση του Retsevmo μπορεί να χρειαστεί διακοπή ή τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Αιμορραγίες

Αιμορραγικά επεισόδια Βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκαν στο 3,5 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με σελπερκατινίμη, συμπεριλαμβανομένων 4 (0,5 %) ασθενών με θανατηφόρα αιμορραγικά επεισόδια: δύο περιστατικά εγκεφαλικής αιμορραγίας και από ένα περιστατικό αιμορραγίας στη θέση της τραχειοστομίας και αιμόπτυσης. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 34,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1 εβδομάδες έως 234,6 εβδομάδες).

Η χορήγηση της σελπερκατινίμης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή ή υποτροπιάζουσα σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικοί ασθενείς

Υπήρχαν 3 ασθενείς ηλικίας < 18 ετών (εύρος: 15-17) με MTC με μετάλλαξη του γονιδίου RET στη μελέτη LIBRETTO-001. Υπήρχαν 8 ασθενείς ηλικίας < 18 ετών (εύρος: 12-17) με θετικό για σύντηξη του γονιδίου RET καρκίνο του θυρεοειδούς στη μελέτη LIBRETTO-121. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί μοναδικά ευρήματα ασφάλειας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Από τους ασθενείς που λάμβαναν σελπερκατινίμη, 24,7 % ήταν ηλικίας ≥ 65 -74 ετών, 8,6 % ήταν 75-84 ετών και 1,0 % ήταν ≥ 85 ετών. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ήταν υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 -74 ετών (58,0 %), 75-84 ετών (62,5 %) και ≥ 85 ετών (100,0 %) σε σχέση με τους ασθενείς < 65 ετών (46,7 %).

Η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της σελπερκατινίμης ήταν υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 -74 ετών (10,1 %), 75-84 ετών (19,4 %) και ≥ 85 ετών (37,5 %) σε σχέση με τους ασθενείς < 65 ετών (7,6 %).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν καθοριστεί συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, αντινεοπλασματικά φάρμακα, αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01EX22

Μηχανισμός δράσης

Η σελπερκατινίμη είναι ένας αναστολέας του rearranged during transfection (*RET*) υποδοχέα τυροσινικής κινάσης. Η σελπερκατινίμη ανέστειλε τον *RET* άγριου τύπου και πολλαπλές μεταλλαγμένες ισομορφές του *RET*, καθώς και τους *VEGFR1* και *VEGFR3* με τιμές *IC50* που κυμαίνονταν από 0,92 nM έως 67,8 nM. Σε άλλες ενζυμικές αναλύσεις, η σελπερκατινίμη ανέστειλε επίσης τους *FGFR 1, 2* και *3* σε υψηλότερες συγκεντρώσεις που εξακολουθούσαν να είναι κλινικά επιτεύξιμες. Σε μία δοκιμασία πρόσδεσης στη συγκέντρωση 1 μM σελπερκατινίμης, παρατηρήθηκε σημαντική δραστηριότητα ανταγωνιστικής πρόσδεσης (>50 %) για τον μεταφορέα 5-HT (σεροτονίνη) (70,2 % ανταγωνιστής) και τον α2C αδρενεργικό υποδοχέα (51,7% ανταγωνιστής). Η συγκέντρωση του 1 μM είναι περίπου 7 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη μη δεσμευμένη συγκέντρωση στο πλάσμα της αποτελεσματικής δόσης της σελπερκατινίμης.

Ορισμένες σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο *RET* ή χρωμοσωμιακές αναδιατάξεις που περιλαμβάνουν συντήξεις κοινού πλαισίου (*in-frame*) του *RET* με διάφορα γονίδια εταίρους μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή ιδιοσυστασιακά ενεργοποιημένων χιμαιρικών πρωτεϊνών σύντηξης *RET* που μπορούν να δράσουν ως οδηγοί ογκογένεσης, προάγοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυτταρικών σειρών. Σε *in vitro* και *in vivo* μοντέλα όγκου, η σελπερκατινίμη επέδειξε αντικαρκινική δράση σε κύτταρα που φέρουν ιδιοσυστασιακά ενεργοποιημένη πρωτεΐνη *RET*, η οποία έχει προκληθεί από συντήξεις και μεταλλάξεις γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων των *CCDC6-RET*, *KIF5B-RET*, *RET V804M* και *RET M918T*. Επιπλέον, η σελπερκατινίμη επέδειξε αντικαρκινική δράση σε ποντικούς στους οποίους είχε εμφυτευθεί ενδοκρανιακά θετικός για σύντηξη *RET* όγκος προερχόμενος από ασθενή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Σε μία ενδεδειγμένη μελέτη του διαστήματος QT με θετικό μάρτυρα σε 32 υγιείς συμμετέχοντες, δεν ανιχνεύθηκε οποιαδήποτε μεγάλη μεταβολή (δηλ. > 20 ms) στο διάστημα QTcF σε συγκεντρώσεις σελπερκατινίμης παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε θεραπευτικό δοσολογικό πρόγραμμα. Μία ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης υπέδειξε ότι οι υπερθεραπευτικές συγκεντρώσεις θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μία αύξηση του QTc > 20 ms.

Σε ασθενείς που λάμβαναν σελπερκατινίμη αναφέρθηκε παράταση του διαστήματος QT. Συνεπώς, μπορεί να απαιτηθεί διακοπή ή τροποποίηση της δόσης των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Retsevmo αξιολογήθηκε σε ενηλίκους ασθενείς με προχωρημένο θετικό για σύντηξη *RET* NSCLC και θετικό για σύντηξη *RET* καρκίνο του θυρεοειδούς και σε ενηλίκους και εφήβους ασθενείς με MTC με μετάλλαξη *RET* σε μία φάσης 1/2, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους κλινική μελέτη: Μελέτη LIBRETTO-001. Αυτή η μελέτη αποτελούνταν από δύο μέρη: τη φάση 1 (κλιμάκωση της δόσης) και τη φάση 2 (επέκταση της δόσης). Ο κύριος αντικειμενικός σκοπός του μέρους φάσης 1 ήταν ο προσδιορισμός της συνιστώμενης στη φάση 2 δόσης της σελπερκατινίμης. Ο κύριος αντικειμενικός σκοπός του μέρους φάσης 2 ήταν η αξιολόγηση της αντικαρκινικής δράσης της σελπερκατινίμης μέσω του προσδιορισμού του ORR, όπως αξιολογείται από μία ανεξάρτητη επιτροπή επιθεώρησης. Εντάχθηκαν ασθενείς με μετρήσιμη ή μη μετρήσιμη νόσο, όπως καθορίζεται από τα κριτήρια RECIST 1.1, με ενδείξεις παραλλαγής του γονιδίου *RET* στον όγκο και στους οποίους η πρότυπη θεραπεία είχε αποτύχει ή είχαν δυσανεξία σε αυτή. Οι ασθενείς με μεταστάσεις στο ΚΝΣ ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη, εάν ήταν σταθεροποιημένοι, ενώ οι ασθενείς με συμπτωματικό πρωτοπαθή όγκο στο ΚΝΣ, μεταστάσεις, λεπτομηνιγγική καρκινωμάτωση ή συμπίεση νωτιαίου μυελού αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι

ασθενείς με κύρια γνωστή παραλλαγή / μετάλλαξη-οδηγό, εκτός του RET, κλινικά σημαντική ενεργή καρδιαγγειακή νόσο ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, διάστημα QTcF > 470 msec αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Οι ασθενείς στο μέρος φάσης 2 της μελέτης έλαβαν Retsevmo 160 mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή εξέλιξης της νόσου. Η ταυτοποίηση παραλλαγής στο γονίδιο RET προσδιορίστηκε προοπτικά σε τοπικά εργαστήρια με τη χρήση των μεθόδων αλληλούχησης επόμενης γενιάς (NGS), αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ή φθορίζοντος in situ υβριδισμού (FISH). Η κύρια παράμετρος έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 όπως αξιολογήθηκε από μία Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Επιθεώρησης (IRC). Δευτερεύουσες παράμετροι αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS).

Θετικός για σύντηξη RET μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα χωρίς προηγούμενη θεραπεία

Από τους 362 θετικούς για σύντηξη RET ασθενείς με NSCLC που εντάχθηκαν στην μελέτη LIBRETTO-001, οι 69 δεν είχαν λάβει θεραπεία. Η διάμεση ηλικία ήταν 63 έτη (εύρος 23 έτη έως 92 έτη). Το 62,3 % των ασθενών ήταν γυναίκες. Το 69,6 % των ασθενών ήταν Λευκοί, το 18,8 % ήταν Ασιάτες, το 5,8 % ήταν Μαύροι και το 69,6 % δεν ήταν ποτέ καπνιστές. Οι περισσότεροι ασθενείς (98,6 %) είχαν μεταστατική νόσο κατά την ένταξη στην μελέτη και το 23,2 % είχαν μετάσταση στο ΚΝΣ κατά την ένταξη στην μελέτη, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή. Η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG αναφέρθηκε ως 0-1 (94,2 %) ή 2 (5,8 %). Το πιο συχνό γονίδιο-εταίρος σύντηξης ήταν το KIF5B (69,6 %), ακολουθούμενο από το CCDC6 (14,5 %) και μετά το NCOA4 (1,4 %). Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για ασθενείς με NSCLC, θετικούς για σύντηξη RET, χωρίς προηγούμενη θεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Αντικειμενική ανταπόκριση και διάρκεια της ανταπόκρισης

	Ασθενείς κατάλληλοι για αξιολόγηση αποτελεσματικότητας αξιολόγηση IRC
N	69
Αντικειμενική ανταπόκριση (CR + PR)	
% (95 % CI)	82,6 (71,6, 90,7)
Πλήρης ανταπόκριση n (%)	5 (7,2)
Μερική ανταπόκριση n (%)	52 (75,4)
Διάρκεια της ανταπόκρισης (μήνες)*	
Διάμεση τιμή, 95 % CI	20,23 (15,4, 29,5)
Ποσοστό (%) των ασθενών με διάρκεια της ανταπόκρισης	
≥ 6 μήνες (95 % CI)	87,5 (75,5, 93,8)
≥ 12 μήνες (95 % CI)	66,7 (52,4, 77,6)

*Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 37,09 μήνες (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο: 24,0, 45,1) Ημερομηνία διακοπής δεδομένων: 13 Ιανουαρίου 2023

Θετικός για σύντηξη RET μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα - προηγουμένως αντιμετωπισθείς

Συνολικά 247 ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Η διάμεση ηλικία ήταν 61 έτη (εύρος 23 έτη έως 81 έτη). Το 56,7 % των ασθενών ήταν γυναίκες. Το 43,7 % των ασθενών ήταν Λευκοί, το 47,8 % ήταν Ασιάτες, το 4,9 % ήταν Μαύροι και το 66,8 % δεν ήταν ποτέ καπνιστές. Οι περισσότεροι ασθενείς (98,8 %) είχαν μεταστατική νόσο κατά την ένταξη στη μελέτη και το 31,2 % είχαν μετάσταση στο ΚΝΣ κατά την ένταξη στη μελέτη, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή. Η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG αναφέρθηκε ως 0-1 (97,1 %) ή 2 (2,8 %). Το πιο συχνό γονίδιο-εταίρος σύντηξης ήταν το KIF5B (61,9 %), ακολουθούμενο από το CCDC6 (21,5 %) και μετά το NCOA4 (2,0 %). Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων συστηματικών θεραπειών ήταν 2 (εύρος 1–15) και το 43,3 % (n = 107/247) έλαβε 3 ή περισσότερα προηγούμενα σχήματα συστηματικής θεραπείας. Οι προηγούμενες θεραπείες περιλάμβαναν αντι PD1/PD L1 θεραπεία

(58,3 %), αναστολέα πολλαπλών κινασών (MKI) (31,6 %) και ταξάνες (34,8 %). Το 41,3 % είχε λάβει άλλη συστηματική θεραπεία. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τον προηγούμενος αντιμετωπισθέντα θετικό για σύντηξη RET NSCLC, συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Αντικειμενική ανταπόκριση και διάρκεια της ανταπόκρισης

	Ασθενείς κατάλληλοι για αξιολόγηση αποτελεσματικότητας αξιολόγηση IRC
N	247
Αντικειμενική ανταπόκριση (CR + PR)	
% (95 % CI)	61,5 (55,2, 67,6)
Πλήρης ανταπόκριση n (%)	20 (8,1)
Μερική ανταπόκριση n (%)	132 (53,4)
Διάρκεια της ανταπόκρισης (μήνες)*	
Διάμεση τιμή, 95 % CI	31,6 (20,4, 42,3)
Ποσοστό (%) των ασθενών με διάρκεια της ανταπόκρισης	
≥ 6 μήνες (95 % CI)	87,0 (80,4, 91,5)
≥ 12 μήνες (95 % CI)	73,0 (65,0, 79,5)

*Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 39,52 μήνες (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο: 24,6, 45,0) Ημερομηνία διακοπής δεδομένων: 13 Ιανουαρίου 2023

Ανταπόκριση του ΚΝΣ στον θετικό για σύντηξη RET μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα
Το ORR στο ΚΝΣ που αξιολογήθηκε από την IRC ήταν 84,6 % (22/26, 95 % CI: 65,1, 95,6) σε 26 ασθενείς με μετρήσιμη νόσο. Πλήρης ανταπόκριση (CR) παρατηρήθηκε σε 7 (26,9 %) ασθενείς και μερική ανταπόκριση (PR) σε 15 (57,5 %) ασθενείς. Η διάμεση DOR στο ΚΝΣ ήταν 9,36 μήνες (95 % CI: 7,4, 15,3).

Θετικός για σύντηξη του γονιδίου RET καρκίνος του θυρεοειδούς χωρίς προηγούμενη συστηματική θεραπεία

Από τους ασθενείς με θετικό για σύντηξη του γονιδίου RET καρκίνο του θυρεοειδούς που δεν είχαν λάβει συστηματική θεραπεία εκτός από ραδιενεργό ιώδιο, και που εντάχθηκαν στη μελέτη LIBRETTO-001, 24 ασθενείς είχαν τη δυνατότητα να τεθούν υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 6 μήνες και θεωρήθηκαν κατάλληλοι να συμπεριληφθούν στις αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 60,5 έτη (εύρος 20 έως 84 έτη). Το 58,3 % των ασθενών ήταν άνδρες. Το 75 % των ασθενών ήταν Λευκοί. Η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG αναφέρθηκε ως 0-1 (95,8 %) ή 2 (4,2 %). Το 100 % των ασθενών είχαν ιστορικό μεταστατικής νόσου. 22 από τους 24 ασθενείς (91,7 %) έλαβαν ραδιενεργό ιώδιο πριν από την ένταξη στη μελέτη και ως εκ τούτου θεωρήθηκαν ανθεκτικοί στο ραδιενεργό ιώδιο. Οι διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι που παρουσιάστηκαν σε 24 ασθενείς περιλάμβαναν: το θηλώδες καρκίνωμα (n = 23) και το πτωχά διαφοροποιημένο καρκίνωμα (n = 1). Το πιο συχνό γονίδιο-έταυρος σύντηξης ήταν το CCDC6 (45,8 %) ακολουθούμενο από το NCOA4 (20,8 %). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για ασθενείς με θετικό για σύντηξη του γονιδίου RET καρκίνο του θυρεοειδούς χωρίς προηγούμενη θεραπεία συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6 Αντικειμενική ανταπόκριση και διάρκεια της ανταπόκρισης

	Ασθενείς κατάλληλοι για αξιολόγηση αποτελεσματικότητας αξιολόγηση IRC
N	24
Αντικειμενική ανταπόκριση (CR + PR)	
% (95 % CI)	95,8 (78,9, 99,9)
Πλήρης ανταπόκριση n (%)	5 (20,8)
Μερική ανταπόκριση n (%)	18 (75,0)
Διάρκεια της ανταπόκρισης (μήνες)*	
Διάμεση τιμή (95 % CI)	NE (42,8, NE)
Ποσοστό (%) των ασθενών με διάρκεια της ανταπόκρισης	
≥ 12 μήνες (95 % CI)	100,0 (NE, NE)
≥ 24 μήνες (95 % CI)	90,9 (50,8, 98,7)

NE = δεν μπορεί να εκτιμηθεί

*Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 17,81 μήνες (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο: 9,2, 42,3)
 Ημερομηνία διακοπής δεδομένων: 13 Ιανουαρίου 2023

Προηγουμένως αντιμετωπισθείς θετικός για σύντηξη RET καρκίνος του θυρεοειδούς

Από τους ασθενείς με θετικό για σύντηξη RET καρκίνωμα του θυρεοειδούς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με συστηματική θεραπεία, εκτός από ραδιενεργό ιώδιο, και εντάχθηκαν στη μελέτη LIBRETTO-001, 41 ασθενείς είχαν τη δυνατότητα να τεθούν υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 6 μήνες και θεωρήθηκαν κατάλληλοι να συμπεριληφθούν στις αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 58 έτη (εύρος 25 έως 88 έτη). Το 43,9 % των ασθενών ήταν άνδρες. Το 58,5 % των ασθενών ήταν Λευκοί, ενώ το 29,3 % ήταν Ασιάτες και το 7,3 % ήταν Μαύροι. Η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG αναφέρθηκε ως 0-1 (92,7 %) ή 2 (7,3 %). Το 100 % των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς είχαν λάβει έναν διάμεσο αριθμό 3 προηγούμενων συστηματικών θεραπειών (εύρος: 1-7). Οι πιο συχνές προηγούμενες θεραπείες περιλάμβαναν το ραδιενεργό ιώδιο (73,2 %) και τους MKI (85,4 %). Το 9,8 % των ασθενών είχαν λάβει άλλη συστηματική θεραπεία. Οι διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι που παρουσιάστηκαν στους 41 ασθενείς περιλάμβαναν: το θηλώδες καρκίνωμα (n = 31), το πτωχά διαφοροποιημένο καρκίνωμα (n = 5), το αναπλαστικό καρκίνωμα (n = 4) και το καρκίνωμα εκ κυττάρων Hurthle (n = 1). Το πιο συχνό γονίδιο-εταίρος σύντηξης ήταν το CCDC6 (61,0 %) ακολουθούμενο από το NCOA4 (19,5 %). Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τον προηγουμένως αντιμετωπισθέντα θετικό για σύντηξη RET καρκίνο του θυρεοειδούς συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7 Αντικειμενική ανταπόκριση και διάρκεια της ανταπόκρισης

	Ασθενείς κατάλληλοι για αξιολόγηση αποτελεσματικότητας αξιολόγηση IRC
N	41
Αντικειμενική ανταπόκριση (CR + PR)	
% (95 % CI)	85,4 (70,8, 94,4)
Πλήρης ανταπόκριση n (%)	5 (12,2)
Μερική ανταπόκριση n (%)	30 (73,2)
Διάρκεια της ανταπόκρισης (μήνες)*	
Διάμεση τιμή (95 % CI)	26,7 (12,1, NE)
Ποσοστό (%) ασθενών με διάρκεια της ανταπόκρισης	
≥ 12 μήνες (95 % CI)	71,7 (52,4, 84,2)
≥ 24 μήνες (95 % CI)	50,7 (30,4, 67,8)

NE = δεν μπορεί να εκτιμηθεί

*Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 33,87 μήνες (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο: 12,9, 44,8)

Ημερομηνία διακοπής δεδομένων: 13 Ιανουαρίου 2023

Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς με μετάλλαξη RET χωρίς προηγούμενη θεραπεία με βανδετανίμπη και καμποζαντινίβη

Από τους 324 θετικούς για μετάλλαξη RET ασθενείς με MTC που εντάχθηκαν στην μελέτη LIBRETTO-001, οι 143 δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με καμποζαντινίβη και βανδετανίμπη. Από αυτούς τους ασθενείς, οι 116 δεν είχαν λάβει καμία άλλη συστηματική θεραπεία και οι 27 είχαν λάβει προηγουμένως άλλη συστηματική θεραπεία. Μεταξύ των ασθενών που δεν είχαν λάβει καμποζαντινίβη και βανδετανίμπη, η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη (εύρος 15 έως 87 έτη). Δύο ασθενείς (1,4 %) ήταν < 18 ετών. Το 58,0 % των ασθενών ήταν άνδρες. Το 86,7 % των ασθενών ήταν Λευκοί, το 5,6 % ήταν Ασιάτες και το 1,4 % ήταν Μαύροι. Οι περισσότεροι ασθενείς (97,9 %) είχαν μεταστατική νόσο κατά την ένταξη στη μελέτη. Η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG αναφέρθηκε ως 0-1 (95,9 %) ή 2 (4,2 %). Η πιο συχνή μετάλλαξη ήταν η M918T (60,1 %), ακολουθούμενη από μεταλλάξεις στην εξωκυττάρια κυστεΐνη (23,8 %). Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για ασθενείς με MTC με μετάλλαξη RET χωρίς προηγούμενη θεραπεία με καβοζαντινίμπη και βανδετανίμπη συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8 Αντικειμενική ανταπόκριση και διάρκεια της ανταπόκρισης

	Ασθενείς κατάλληλοι για αξιολόγηση αποτελεσματικότητας αξιολόγηση IRC
N	143
Αντικειμενική ανταπόκριση (CR + PR)	
% (95 % CI)	82,5 (75,3, 88,4)
Πλήρης ανταπόκριση n (%)	34 (23,8)
Μερική ανταπόκριση n (%)	84 (58,7)
Διάρκεια της ανταπόκρισης (μήνες)*	
Διάμεση τιμή (95 % CI)	NE (51,3, NE)
Ποσοστό (%) με διάρκεια της ανταπόκρισης	
≥ 12 μήνες (95 % CI)	91,4 (84,6, 95,3)
≥ 24 μήνες (95 % CI)	84,1 (75,9, 89,7)

NE = δεν μπορεί να εκτιμηθεί,

*Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 39,4 μήνες (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο: 32,3, 45,4)

Ημερομηνία διακοπής δεδομένων: 13 Ιανουαρίου 2023

Προηγούμενος αντιμετωπισθέν μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς με μετάλλαξη RET

Από τους ασθενείς με MTC με μετάλλαξη RET που εντάχθηκαν στη μελέτη LIBRETTO-001, οι 152 είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με καμποζαντινίβη ή/και βανδετανίμπη και θεωρήθηκαν κατάλληλοι να συμπεριληφθούν στις αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 58 έτη (εύρος 17 έτη έως 90 έτη). Ένας ασθενής (0,7 %) ήταν < 18 ετών. Το 63,8 % των ασθενών ήταν άνδρες. Το 90,1 % των ασθενών ήταν Λευκοί, ενώ το 1,3 % ήταν Ασιάτες και το 1,3 % ήταν Μαύροι. Η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG αναφέρθηκε ως 0-1 (92,7 %) ή 2 (7,2 %). Το 98,0 % των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο. Η πιο συχνή μετάλλαξη ήταν η M918T (65,1 %), ακολουθούμενη από μεταλλάξεις στην εξωκυττάρια κυστεΐνη (15,8 %). Το 100 % (n = 152) των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία με έναν διάμεσο αριθμό 2 προηγούμενων συστηματικών σχημάτων και το 27,6 % (n = 42) είχαν λάβει 3 ή περισσότερα προηγούμενα συστηματικά σχήματα.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για το προηγούμενος αντιμετωπισθέν MTC με μετάλλαξη RET συνοψίζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9 Αντικειμενική ανταπόκριση και διάρκεια της ανταπόκρισης

	Ασθενείς κατάλληλοι για αξιολόγηση αποτελεσματικότητας αξιολόγηση IRC
N	152
Αντικειμενική ανταπόκριση (CR + PR)	
% (95% CI)	77,6 (70,2, 84,0)
Πλήρης ανταπόκριση n (%)	19 (12,5)
Μερική ανταπόκριση n (%)	99 (65,1)
Διάρκεια της ανταπόκρισης (μήνες)*	
Διάμεση τιμή (95% CI)	45,3 (33,6, NE)
Ποσοστό (%) με διάρκεια της ανταπόκρισης	
≥ 12 μήνες (95% CI)	83,0 (74,6, 88,8)
≥ 24 μήνες (95% CI)	66,4 (56,3, 74,7)

NE = δεν μπορεί να εκτιμηθεί

*Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 38,3 μήνες (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο: 23,0, 46,1).

Ημερομηνία διακοπής δεδομένων: 13 Ιανουαρίου 2023

Παιδιατρικός πληθυσμός

Από τις 13 Ιανουαρίου 2023, 10 ασθενείς με θετικό για σύντηξη του γονιδίου RET καρκίνο του θυρεοειδούς ηλικίας 12 έως ≤ 21 ετών, έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στην LIBRETTO-121, μια μελέτη φάσης ½ που είναι σε εξέλιξη με παιδιατρικούς ασθενείς με προχωρημένο συμπαγή ή πρωτοπαθή όγκο του ΚΝΣ που φέρει μια ενεργή μεταλλαγή του RET. Από αυτούς τους 10 ασθενείς οι 8 ήταν ηλικίας κάτω των 18 ετών. Από τους 10 ασθενείς, οι 4 είχαν προηγούμενος υποβληθεί σε θεραπεία μόνο με ραδιενεργό ιώδιο, οι 2 είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία που δεν περιελάμβανε ραδιενεργό ιώδιο και οι 4 δεν είχαν προηγούμενος υποβληθεί σε συστηματική θεραπεία. Και για τους 10 ασθενείς, ανά IRC, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 60,0 % (95 % CI: 26,2, 87,8). 3 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη πλήρη ανταπόκριση, ενώ 3 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών της σελπερκατινίμπης σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και κάτω με συμπαγείς όγκους (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη σελπερκατινίμπη σε ένα ή περισσότερα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού με υποτροπιάζοντες / ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένων των συμπαγών όγκων, με θετικό για σύντηξη γονιδίου RET, των μυελοειδών

καρκινωμάτων του θυρεοειδούς με μεταλλαγμένο το γονίδιο RET και άλλων όγκων με παραλλαγή / ενεργοποίηση του RET (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της σελπερκατινίμης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένους ή μεταστατικούς συμπαγείς όγκους, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 160 mg δύο φορές ημερησίως, εκτός εάν αναφέρεται κάτι διαφορετικό. Η AUC και η C_{max} σταθερής κατάστασης της σελπερκατινίμης αυξήθηκαν με έναν γραμμικό με την αύξηση δοσο-εξαρτώμενο τρόπο για δοσολογικό εύρος από 20 mg μία φορά ημερησίως έως 240 mg δύο φορές ημερησίως.

Η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε περίπου στις 7 ημέρες και ο διάμεσος λόγος συσσώρευσης μετά από χορήγηση 160 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 3,4. Η μέση C_{max} σταθερής κατάστασης [συντελεστής διακύμανσης (CV%)] της σελπερκατινίμης ήταν 2.980 (53 %) ng/mL και η AUC_{0-24h} ήταν 51.600 (58 %) ng*h/mL.

Μελέτες *in vivo* υποδηλώνουν ότι η σελπερκατινίμη είναι ένας ήπιος αναστολέας της P-gp.

In vitro μελέτες υποδηλώνουν ότι η σελπερκατινίμη δεν αναστέλλει ή επάγει τα ένζυμα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

In vitro μελέτες υποδηλώνουν ότι η σελπερκατινίμη αναστέλλει τους μεταφορείς MATE1 και BCRP, αλλά δεν αναστέλλει τους μεταφορείς OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP και MATE2-K σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η σελπερκατινίμη μπορεί να αυξήσει την κρεατινίνη ορού, μειώνοντας την έκκριση κρεατινίνης από τα νεφρικά σωληνάκια μέσω της αναστολής του MATE1.

Απορρόφηση

Μετά από μία δόση 160 mg από το στόμα, το Retsevmo απορροφήθηκε ταχέως, με T_{max} περίπου 2 ώρες. Ο γεωμετρικός μέσος της απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας από το στόμα ήταν 73,2 % (εύρος: 60,2-81,5 %).

Επίδραση της τροφής

Σε σύγκριση με την AUC και τη C_{max} της σελπερκατινίμης σε κατάσταση νηστείας, η AUC της σελπερκατινίμης αυξήθηκε κατά 9 % και η C_{max} μειώθηκε κατά 14 % μετά από χορήγηση από το στόμα μίας εφάπαξ δόσης 160 mg σε υγιείς συμμετέχοντες που είχαν καταναλώσει γεύμα υψηλών λιπαρών. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Συνεπώς, η σελπερκατινίμη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Ο μέσος (CV%) όγκος κατανομής (V_{ss}/F) της σελπερκατινίμης, υπολογισμένος μέσω της ανάλυσης Φαρμακοκινητικής (ΦΚ) Πληθυσμού, είναι 191 (69 %) L μετά από χορήγηση της σελπερκατινίμης από το στόμα σε ενήλικους ασθενείς. Η σελπερκατινίμη συνδέεται κατά 96 % με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες στο πλάσμα *in vitro* και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης. Ο λόγος συγκέντρωσης αίματος προς πλάσμα είναι 0,7.

Βιομετασχηματισμός

Η σελπερκατινίμη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το CYP3A4. Μετά από χορήγηση από το στόμα μίας εφάπαξ [¹⁴C] ραδιοσημασμένης δόσης σελπερκατινίμης 160 mg σε υγιείς συμμετέχοντες, η αμετάβλητη σελπερκατινίμη αποτέλεσε το 86 % των μετρηθέντων ραδιενεργών συστατικών στο πλάσμα.

Αποβολή

Η μέση (CV%) κάθαρση (CL/F) της σελπερκατινίμης είναι 6,0 (49 %) L/h και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 22 ώρες μετά από χορήγηση της σελπερκατινίμης από το στόμα σε ενήλικους ασθενείς. Μετά από χορήγηση από το στόμα μίας εφάπαξ [¹⁴C] ραδιοσημασμένης δόσης σελπερκατινίμης 160 mg σε υγιείς συμμετέχοντες, 69 % (14 % αμετάβλητη) της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και 24 % (11,5 % αμετάβλητη) ανακτήθηκε στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία, φύλο και σωματικό βάρος

Η ηλικία (εύρος: 15 ετών έως 90 ετών) ή το φύλο δεν είχαν καμία κλινικά ουσιαστική επίδραση στη φαρμακοκινητική του Retsevmo. Οι ασθενείς με σωματικό βάρος < 50 kg θα πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με Retsevmo με μία δόση 120 mg δύο φορές ημερησίως, ενώ οι ασθενείς ≥ 50 kg θα πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με Retsevmo με μία δόση 160 mg δύο φορές την ημέρα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η AUC_{0-∞} της σελπερκατινίμης αυξήθηκε κατά 7 % σε ασθενείς με ήπια και 32 % σε ασθενείς με μέτρια ταξινόμηση κατά Child-Pugh. Συνεπώς, η έκθεση στη σελπερκατινίμη (AUC) σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A και B κατά Child-Pugh) είναι συγκρίσιμη με την έκθεση σε υγιείς συμμετέχοντες, όταν χορηγείται μία δόση 160 mg.

Η AUC_{0-∞} της σελπερκατινίμης αυξήθηκε κατά 77 % σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για την ασφάλεια της σελπερκατινίμης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, τροποποίηση της δόσης συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (παράγραφος 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη κλινικής φαρμακολογίας με τη χρήση εφάπαξ δόσης σελπερκατινίμης 160 mg, η έκθεση (AUC) ήταν αμετάβλητη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (eGFR <15 ml/min) και ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής, η C_{max} και η AUC ήταν παρόμοιες σε εφήβους ασθενείς, ηλικίας 12-18 ετών και σε ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων διεξήχθησαν σε νεαρούς και έφηβους/ενήλικες αρουραίους και έφηβους/ενήλικες μικρούς χοίρους για τον χαρακτηρισμό της τοξικότητας. Τα όργανα-στόχοι της τοξικότητας που ήταν κοινά μεταξύ των αρουραίων και των μικρών χοίρων ήταν το αιμοποιητικό σύστημα, οι λεμφικοί ιστοί, η γλώσσα, το πάγκρεας, η γαστρεντερική οδός, οι επιφυσιακές αυξητικές πλάκες και οι αναπαραγωγικοί ιστοί του αρρένου. Γενικά, οι τοξικότητες σε αυτά τα όργανα ήταν αναστρέψιμες. Εξαιρέσεις αποτελούσαν η τοξικότητα στους όρχεις στα έφηβα/ενήλικα και νεαρά ζώα και οι αλλαγές στις αυξητικές πλάκες στους νεαρούς αρουραίους. Αναστρέψιμη τοξικότητα παρατηρήθηκε στις ωθήκες μόνο στους μικρούς χοίρους. Σε υψηλές δόσεις, η γαστρεντερική τοξικότητα προκάλεσε νοσηρότητα στους μικρούς χοίρους σε εκθέσεις που ήταν γενικά χαμηλότερες από εκείνες στις οποίες εκτέθηκαν οι άνθρωποι με τη συνιστώμενη δόση. Σε μία μελέτη σε μικρούς χοίρους, στα θηλυκά καταδείχθηκε ελαφρά, αναστρέψιμη αύξηση της παράτασης του διαστήματος QTc περίπου 12 % σε σύγκριση με τους μάρτυρες ελέγχου και 7 % σε σύγκριση με τις τιμές πριν από

τη χορήγηση της δόσης. Τα όργανα-στόχοι της τοξικότητας που παρατηρήθηκαν μόνο στους αρουραίους ήταν οι κοπήρες οδόντες, το ήπαρ, ο κόλπος, οι πνεύμονες, οι αδένες του Brunner και επιμετάλλωση πολλαπλών ιστών σχετιζόμενη με υπερφωσφαταιμία. Αυτές οι τοξικότητες που εμφανίστηκαν μόνο σε αυτά τα όργανα στους αρουραίους ήταν αναστρέψιμες.

Νεανική Τοξικότητα

Η έκθεση σε σελπερκατινίμη περίπου 0,5-2 φορές πολλαπλάσια της έκθεσης σε ενήλικες ανθρώπους προκάλεσε θνησιμότητα σε αρουραίους ηλικίας μικρότερης των 21 ημερών. Συγκρίσιμη έκθεση ήταν ανεκτή σε αρουραίους ηλικίας 21 ημερών και άνω.

Νεαροί και έφηβοι/ενήλικες αρουραίοι και έφηβοι/ενήλικες μικροί χοίροι με ανοιχτές επιφυσιακές πλάκες στους οποίους χορηγήθηκε σελπερκατινίμη, εμφάνισαν μικροσκοπικές αλλαγές υπερτροφίας, υπερπλασίας και δυσπλασίας του χόνδρου της αυξητικής πλάκας (επιφυσιακής πλάκας). Σε αρουραίους νεαρής ηλικίας, η δυσπλασία στις αυξητικές πλάκες ήταν μη αναστρέψιμη και συσχετίστηκε με μειωμένο μήκος του μηριαίου οστού και μειώσεις στην οστική πυκνότητα. Σκελετικές αλλαγές παρατηρήθηκαν σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση των 160 mg δύο φορές την ημέρα.

Νεαροί αρσενικοί αρουραίοι στους οποίους χορηγήθηκε σελπερκατινίμη και αφήθηκαν να φτάσουν στην αναπαραγωγική ηλικία μετά τη διακοπή της χορήγησης, εμφάνισαν μειωμένη αναπαραγωγική απόδοση όταν ζευγάρωσαν με θηλυκούς αρουραίους που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία. Μειωμένοι δείκτες γονιμότητας και συνουσίας, αυξημένες απώλειες πριν και μετά την εμφύτευση και μειωμένος αριθμός βιώσιμων εμβρύων, παρατηρήθηκαν σε έκθεση περίπου 3,4 φορές μεγαλύτερη από την αποτελεσματική έκθεση στους ενήλικες.

Γονοτοξικότητα

Η σελπερκατινίμη δεν είναι γονοτοξική σε θεραπευτικές δόσεις. Σε μία *in vivo* δοκιμασία μικροκυρήνων σε αρουραίους, η σελπερκατινίμη ήταν θετική σε συγκεντρώσεις > 7 φορές τη C_{max} με την ανθρώπινη δόση των 160 mg δύο φορές ημερησίως. Σε μία *in vitro* δοκιμασία μικροκυρήνων σε λεμφοκύτταρα ανθρώπινου περιφερικού αίματος, παρατηρήθηκε μία αβέβαιη ανταπόκριση σε συγκέντρωση περίπου 485 φορές τη C_{max} της ανθρώπινης δόσης.

Μεταλλαξιγένεση

Η σελπερκατινίμη δεν προκάλεσε μεταλλάξεις σε μία δοκιμασία βακτηριακής μεταλλαξιγένεσης.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες για την αξιολόγηση του καρκινογόνου δυναμικού της σελπερκατινίμης.

Εμβρυοτοξικότητα / Τερατογένεση

Με βάση δεδομένα από μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα και του μηχανισμού δράσης της, η σελπερκατινίμη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε μία έγκυο γυναίκα. Η χορήγηση της σελπερκατινίμης σε κυοφορούντες αρουραίους κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης σε εκθέσεις της μητέρας που ήταν περίπου ίσες με εκείνες που παρατηρούνται με τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 160 mg δύο φορές ημερησίως, προκάλεσε θνησιμότητα και δυσμορφίες στο έμβryo.

Αναπαραγωγική Τοξικότητα

Τα αποτελέσματα από τις μελέτες που διεξήχθησαν σε αρουραίους και μικρούς χοίρους υποδηλώνουν ότι η σελπερκατινίμη θα μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα ανδρών και γυναικών.

Σε μία μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν δόσο-εξαρτώμενη ένδεια γεννητικών κυττάρων και κατακράτηση σπερματίδων σε υποκλινικά επίπεδα έκθεσης με βάση την AUC (0,2 φορές σε σχέση με την κλινική έκθεση με τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Οι επιδράσεις αυτές σχετίστηκαν με ελαττωμένο βάρος οργάνων, μειωμένη κινητικότητα σπερματοζωαρίων και αύξηση στον αριθμό των μη φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων σε επίπεδα έκθεσης με βάση την AUC περίπου δύο φορές σε σχέση με την κλινική έκθεση με τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Μικροσκοπικά ευρήματα στη μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς αρουραίους συνάδουν με τις επιδράσεις σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και μικρούς χοίρους, στις οποίες η δόσο-εξαρτώμενη, μη αναστρέψιμη εκφύλιση των όρχεων σχετίστηκε με μειωμένο αριθμό αυλικών σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα σε υποκλινικά με βάση την AUC επίπεδα έκθεσης (0,1 έως 0,4 φορές σε σχέση με την κλινική έκθεση με τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση).

Σε μία μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυικής περιόδου σε θηλυκούς αρουραίους, παρατηρήθηκε μία μείωση του αριθμού οιστρικών κύκλων, καθώς και στη θνησιμότητα του εμβρύου σε επίπεδα έκθεσης με βάση την AUC περίπου ίσα με την κλινική έκθεση με τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σημειώθηκε αναστρέψιμη βλεννογόνος μετατροπή των κυττάρων του κοιλιακού επιθηλίου με κερατινοποίηση μεμονωμένων κυττάρων και διαταραχή των οιστρικών κύκλων σε κλινικά σημαντικά επίπεδα βάσει της AUC έκθεσης. Στους μικρούς χοίρους, παρατηρήθηκαν μειωμένοι αριθμοί ωχρών σωματίων ή/και ωχρινικών κύστεων σε υποκλινικά βασισμένα στην AUC επίπεδα κλινικής έκθεσης (0,07 έως 0,3 φορές την κλινική έκθεση με τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Άνυδρο πυριτίου κολλοειδές

Περίβλημα καψακίου

Retsevmo 40 mg σκληρά καψάκια
Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο (E172)

Retsevmo 80 mg σκληρά καψάκια
Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Κυανό FCF (E133)

Σύνθεση μαύρου μελανιού καψακίου

Κόμμα λακκάς
Αιθανόλη (96 %),
Ισοπροπυλική αλκοόλη
Βουτανόλη
Προπυλενογλυκόλη
Ύδωρ κεκαθαρμένο
Διάλυμα αμμωνίας, συμπυκνωμένο
Καλίου υδροξείδιο
Σιδήρου οξείδιο μέλαν

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πλαστική φιάλη

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιάλη HDPE με πλαστικό βιδωτό καπάκι.

Retsevmo 40 mg σκληρά καψάκια

Τα σκληρά καψάκια Retsevmo 40 mg παρέχονται σε μία φιάλη HDPE που περιέχει 60 καψάκια.

Retsevmo 80 mg σκληρά καψάκια

Τα σκληρά καψάκια Retsevmo 80 mg παρέχονται σε φιάλη HDPE που περιέχει 60 καψάκια και σε φιάλη HDPE που περιέχει 120 καψάκια.

Συσκευασία κυψέλης

Retsevmo 40 mg σκληρά καψάκια

Διατίθενται σε συσκευασίες κυψέλης από PCTFE/PVC σφραγισμένες με φύλλο αλουμινίου σε κάρτα συσκευασίας κυψέλης, σε συσκευασίες των 14, 42, 56 ή 168 σκληρών καψακίων.

Retsevmo 80 mg σκληρά καψάκια

Διατίθενται σε συσκευασίες κυψέλης από PCTFE/PVC σφραγισμένες με φύλλο αλουμινίου σε κάρτα συσκευασίας κυψέλης, σε συσκευασίες των 14, 28, 56 ή 112 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528BJ Utrecht
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1527/001
EU/1/20/1527/002
EU/1/20/1527/003

EU/1/20/1527/004
EU/1/20/1527/005
EU/1/20/1527/006
EU/1/20/1527/007
EU/1/20/1527/008
EU/1/20/1527/009
EU/1/20/1527/010
EU/1/20/1527/011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Φεβρουαρίου 2021
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 05 Ιανουαρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Lilly, S.A.
Avda. de la Industria, 30
28108 Alcobendas, Madrid
Ισπανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α (4) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Για την περαιτέρω επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σελπερκατινίμης στη θεραπεία ασθενών με θετικό για σύντηξη RET μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει την αναφορά της κλινικής μελέτης για τη μελέτη Φάσης 3 J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) της σελπερκατινίμης σε σύγκριση με θεραπεία με βάση την πλατίνα και πεμετρεξίδιο με ή χωρίς πεμπρολιζουμάμπη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, θετικό για σύντηξη RET, NSCLC ιστολογικού τύπου μη πλακωδών κυττάρων. Η αναφορά της κλινικής μελέτης (CSR) θα πρέπει να κατατεθεί έως	31 Δεκεμβρίου 2024
Για την περαιτέρω επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σελπερκατινίμης στη θεραπεία ασθενών με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς με μετάλλαξη RET, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει την αναφορά της κλινικής μελέτης για τη μελέτη Φάσης 3 J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531), η οποία συνέκρινε τη σελπερκατινίμη με καμποζαντινίβη ή βανδετανίμη, ανάλογα με την επιλογή του γιατρού, σε ασθενείς με εξελισσόμενο, προχωρημένο MTC με μετάλλαξη RET που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα κινάσης. Η αναφορά της κλινικής μελέτης (CSR) θα πρέπει να κατατεθεί έως	30 Σεπτεμβρίου 2025
Για την περαιτέρω επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σελπερκατινίμης στη θεραπεία ασθενών με θετικό για σύντηξη του γονιδίου RET καρκίνο του θυρεοειδούς, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει τα τελικά δεδομένα από την μελέτη LIBRETTO-121.	30 Ιουνίου 2025
Για την περαιτέρω επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σελπερκατινίμης στη θεραπεία ασθενών με θετικό για σύντηξη του γονιδίου RET καρκίνο του θυρεοειδούς χωρίς προηγούμενη θεραπεία, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει τα τελικά δεδομένα από την κούρτη 2 της βασικής μελέτης LIBRETTO-001.	31 Δεκεμβρίου 2025

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΦΙΑΛΗ - ΚΟΥΤΙΑ ΓΙΑ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 40 MG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Retsevmo 40 mg σκληρά καψάκια
σελπερκατινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 40 mg σελπερκατινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Τα μη χρησιμοποιηθέντα περιεχόμενα θα πρέπει να απορρίπτονται με κατάλληλο τρόπο.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Ολλανδία.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1527/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΦΙΑΛΗ - ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 40 ΜG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Retsevmo 40 mg σκληρά καψάκια
σελπερκατινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 40 mg σελπερκατινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Εάν η εσωτερική σφράγιση είναι ανοιγμένη, μη χρησιμοποιείτε το προϊόν.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Τα μη χρησιμοποιηθέντα περιεχόμενα θα πρέπει να απορρίπτονται με κατάλληλο τρόπο.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο της Lilly

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1527/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ - ΚΟΥΤΙΑ ΓΙΑ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 40 ΜG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Retsevmo 40 mg σκληρά καψάκια
σελπερκατινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 40 mg σελπερκατινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 σκληρά καψάκια
42 σκληρά καψάκια
56 σκληρά καψάκια
168 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Τα μη χρησιμοποιηθέντα περιεχόμενα θα πρέπει να απορρίπτονται με κατάλληλο τρόπο.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Ολλανδία.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1527/004 (14 σκληρά καψάκια)
EU/1/20/1527/005 (42 σκληρά καψάκια)
EU/1/20/1527/006 (56 σκληρά καψάκια)
EU/1/20/1527/007 (168 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ – ΚΑΡΤΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΥΨΕΛΗΣ ΓΙΑ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 40 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Retsevmo 40 mg σκληρά καψάκια
σελπερκατινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

πρωί

απόγευμα

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ – ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΕΝΤΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΤΑΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΥΨΕΛΗΣ ΓΙΑ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 40 ΜG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Retsevmo 40 mg
σελπεκατινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΦΙΑΛΗ - ΚΟΥΤΙΑ ΓΙΑ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 80 MG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Retsevmo 80 mg σκληρά καψάκια
σελπερκατινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 80 mg σελπερκατινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια
120 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Τα μη χρησιμοποιηθέντα περιεχόμενα θα πρέπει να απορρίπτονται με κατάλληλο τρόπο.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Ολλανδία.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1527/002 (60 σκληρά καψάκια)

EU/1/20/1527/003 (120 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΦΙΑΛΗ - ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 80 MG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Retsevmo 80 mg σκληρά καψάκια
σελπερκατινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 80 mg σελπερκατινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια
120 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Εάν η εσωτερική σφράγιση είναι ανοιγμένη, μη χρησιμοποιείτε το προϊόν.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Τα μη χρησιμοποιηθέντα περιεχόμενα θα πρέπει να απορρίπτονται με κατάλληλο τρόπο.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο της Lilly

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1527/002 (60 σκληρά καψάκια)
EU/1/20/1527/003 (120 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ - ΚΟΥΤΙΑ ΓΙΑ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 80 MG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Retsevmo 80 mg σκληρά καψάκια
σελπερκατινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 80 mg σελπερκατινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 σκληρά καψάκια
28 σκληρά καψάκια
56 σκληρά καψάκια
112 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Τα μη χρησιμοποιηθέντα περιεχόμενα θα πρέπει να απορρίπτονται με κατάλληλο τρόπο.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Ολλανδία.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1527/008 (14 σκληρά καψάκια)
EU/1/20/1527/009 (28 σκληρά καψάκια)
EU/1/20/1527/010 (56 σκληρά καψάκια)
EU/1/20/1527/011 (112 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ – ΚΑΡΤΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΥΨΕΛΗΣ ΓΙΑ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 80 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Retsevmo 80 mg σκληρά καψάκια
σελπερκατινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

πρωί

απόγευμα

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ – ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΕΝΤΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΤΑΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΥΨΕΛΗΣ ΓΙΑ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 80 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Retsevmo 80 mg
σελπεκατινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Retsevmo 40 mg σκληρά καψάκια Retsevmo 80 mg σκληρά καψάκια σελπερκατινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Αυτό το φύλλο οδηγιών έχει γραφτεί σαν να το διαβάζει το άτομο που παίρνει το φάρμακο. Εάν δίνετε το φάρμακο αυτό στο παιδί σας, παρακαλείστε να αντικαταστήσετε παντού το «εσείς» με «το παιδί σας».

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Retsevmo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Retsevmo
3. Πώς να πάρετε το Retsevmo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Retsevmo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Retsevmo και ποια είναι η χρήση του

Το Retsevmo είναι ένα φάρμακο κατά του καρκίνου, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία σελπερκατινίμη.

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ακόλουθων καρκίνων που προκαλούνται από συγκεκριμένες παθολογικές μεταβολές του γονιδίου RET και οι οποίοι έχουν εξαπλωθεί ή/και δεν μπορούν να αφαιρεθούν μέσω χειρουργικής επέμβασης:

- Ένα τύπο καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα του *RET*.
- Καρκίνο του θυρεοειδούς (οποιοδήποτε τύπου) σε ενήλικες και εφήβους 12 ετών και άνω εάν η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, όταν είναι κατάλληλη, έχει αποτύχει να ελέγξει τον καρκίνο σας.
- Ένας σπάνιος τύπος καρκίνου του θυρεοειδούς που ονομάζεται μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

Ο γιατρός θα πραγματοποιήσει μία εξέταση για να ελέγξει εάν ο καρκίνος σας φέρει μία μεταβολή στο γονίδιο RET για να βεβαιωθεί ότι το Retsevmo είναι κατάλληλο για εσάς.

Τρόπος δράσης του Retsevmo

Σε ασθενείς με καρκίνο που φέρει μεταβολή στο γονίδιο RET, η μεταβολή του γονιδίου προκαλεί τη σύνθεση μίας μη φυσιολογικής πρωτεΐνης RET από τον οργανισμό, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μη ελεγχόμενη κυτταρική ανάπτυξη και καρκίνο. Το Retsevmo εμποδίζει τη δράση της μη φυσιολογικής

πρωτεΐνης RET και με αυτόν τον τρόπο μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την ανάπτυξη του καρκίνου. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στη συρρίκνωση του καρκίνου.

Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τον τρόπο δράσης του Retsevmo ή τον λόγο για τον οποίο συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο για εσάς, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Retsevmo

Μην πάρετε το Retsevmo

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σελπερκατινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Retsevmo:

- Εάν έχετε προβλήματα στους πνεύμονες ή στην αναπνοή εκτός από καρκίνο του πνεύμονα.
- Εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Εάν έχετε ενημερωθεί ότι εμφανίζετε μία ανωμαλία στην καταγραφή της καρδιακής λειτουργίας σας μετά από ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), γνωστή ως παρατεταμένο διάστημα QT.
- Εάν έχετε προβλήματα με το θυρεοειδή σας ή με τα επίπεδα της θυρεοειδικής ορμόνης.
- Το Retsevmo μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα σε γυναίκες και άνδρες, επηρεάζοντας την ικανότητά σας να αποκτήσετε παιδιά. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν σας απασχολεί αυτό το θέμα.
- Εάν έχετε πρόσφατο ιστορικό σημαντικής αιμορραγίας.

Το Retsevmo μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως πυρετό, εξάνθημα και πόνο. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτές τις αντιδράσεις, απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Αφού ελέγξει τα συμπτώματά σας, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να πάρετε κορτικοστεροειδή μέχρι να βελτιωθούν τα συμπτώματά σας.

Όταν παίρνετε το Retsevmo, μπορεί να συμβεί γρήγορη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων (σύνδρομο λύσης όγκου, ΣΛΟ). Αυτό μπορεί να προκαλέσει ακανόνιστο καρδιακό παλμό, νεφρική ανεπάρκεια ή μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό νεφρικών προβλημάτων ή χαμηλής αρτηριακής πίεσης, επειδή αυτό μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους που σχετίζονται με το ΣΛΟ.

Ανατρέξτε στην παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες», και απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε σύμπτωμα.

Τι θα ελέγξει ο γιατρός σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας

- Το Retsevmo μπορεί να προκαλέσει σοβαρή, απειλητική για τη ζωή, ή θανατηφόρα φλεγμονή των πνευμόνων. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Retsevmo για συμπτώματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα προβλημάτων στους πνεύμονες, όπως λαχάνιασμα, βήχα και αυξημένη θερμοκρασία.
- Το Retsevmo μπορεί να επηρεάσει την αρτηριακή πίεσή σας. Η αρτηριακή σας πίεση θα μετριέται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Retsevmo.
- Το Retsevmo μπορεί να επηρεάσει την ηπατική λειτουργία σας. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αναπτύξετε συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών), ανορεξία, ναυτία ή έμετος, ή πόνος στην άνω δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου σας.
- Η χρήση του Retsevmo μπορεί να οδηγήσει σε μη φυσιολογικά ΗΚΓ. Θα υποβάλλεστε σε ΗΚΓ πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Retsevmo. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε λιποθυμία, καθώς μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα ενός μη φυσιολογικού ΗΚΓ.

- Το Retsevmo μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο λειτουργίας του θυρεοειδούς σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη λειτουργία του θυρεοειδούς σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Retsevmo.
- Θα υποβάλλεστε σε τακτικές εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Retsevmo, για να ελέγχονται η ηπατική λειτουργία και οι ηλεκτρολύτες σας (όπως νάτριο, κάλιο, μαγνήσιο και ασβέστιο) στο αίμα σας.
- Εάν είστε 12-18 ετών, ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθεί την ανάπτυξή σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Retsevmo δεν προορίζεται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών στον καρκίνο του πνεύμονα.

Οι ενδείξεις του καρκίνου του θυρεοειδούς (συμπεριλαμβανομένου του μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς) δεν καλύπτουν τα παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Άλλα φάρμακα και Retsevmo

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Retsevmo εάν παίρνετε τα ακόλουθα:

- φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση του Retsevmo στο αίμα:
 - Κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
 - Ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
 - Αταζαναβίρη, ριτοναβίρη, κομπισιστάτη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία HIV λοιμώξεων / AIDS)
- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Retsevmo:
 - Καρβαμαζεπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων, νευρικού πόνου, διπολικής διαταραχής)
 - Ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB) και κάποιων άλλων λοιμώξεων)
 - Βότανο St. John (ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ήπιας κατάθλιψης και άγχους)
 - Ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη ή άλλοι αναστολείς αντλίας πρωτονίων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του αισθήματος καύσου, των ελκών και της παλινδρόμησης οξέων. Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, πάρτε το Retsevmo με ένα πλήρες γεύμα
 - Ρανιτιδίνη, φαμοτιδίνη ή άλλοι αποκλειστές H2 που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ελκών και της παλινδρόμησης οξέων. Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, θα πρέπει να το παίρνετε 2 ώρες μετά το Retsevmo
- φάρμακα των οποίων η συγκέντρωση στο αίμα μπορεί να αυξηθεί από το Retsevmo:
 - Ρεπαγλινίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 και τον έλεγχο της γλυκόζης αίματος)
 - Δασαμπουβίρη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
 - Σελεξιπάγη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης)
 - Διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών διαταραχών)
 - Λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης)
 - Δαβιγατράνη (χρησιμοποιείται για την πρόληψη και την αντιμετώπιση θρόμβων αίματος)
- φάρμακα που μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικά όταν λαμβάνονται με το Retsevmo:
 - Λεβοθυροξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του υποθυρεοειδισμού)

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Retsevmo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς η επίδραση του Retsevmo στο αγέννητο βρέφος δεν είναι γνωστή.

Θηλασμός

Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Retsevmo, καθώς το Retsevmo θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη σε ένα βρέφος που θηλάζει. Δεν είναι γνωστό εάν το Retsevmo περνά στο μητρικό γάλα. Δεν θα πρέπει να θηλάζετε για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Retsevmo.

Αντισύλληψη

Συνιστάται οι γυναίκες να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη και οι άνδρες να μην αποκτούν παιδί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Retsevmo, καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο μωρό. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα το άτομο που παίρνει αυτό το φάρμακο να μείνει έγκυος ή να αποκτήσει παιδί, θα πρέπει να χρησιμοποιεί επαρκή αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Retsevmo.

Γονιμότητα

Το Retsevmo μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να αποκτήσετε παιδιά. Συζητήστε με το γιατρό σας πριν από τη θεραπεία προκειμένου να ζητήσετε συμβουλές σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Θα πρέπει να δίνετε ιδιαίτερη προσοχή κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων, καθώς μπορεί να αισθάνεστε ασυνήθιστη κούραση ή ζάλη ενώ παίρνετε το Retsevmo.

3. Πώς να πάρετε το Retsevmo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας, στη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόση ποσότητα να πάρετε

Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει τη σωστή δόση για εσάς. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι:

- Σωματικό βάρος λιγότερο από 50 kg: 120 mg δύο φορές ημερησίως.
- Σωματικό βάρος 50 kg και άνω: 160 mg δύο φορές ημερησίως.

Το Retsevmo λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, κατά προτίμηση το πρωί και το απόγευμα.

Εάν εμφανίσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε το Retsevmo, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση ή να διακόψει τη θεραπεία σας προσωρινά ή και οριστικά.

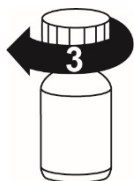
Μπορείτε να παίρνετε τα καψάκια με ή χωρίς τροφή. Θα πρέπει να καταπίνετε το καψάκιο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Μη μασάτε, συνθλίβετε ή διαιρείτε το καψάκιο πριν από την κατάποση.

Το Retsevmo είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες κυψέλης και σε φιάλες. Η φιάλη είναι προστατευμένη με ένα πλαστικό βιδωτό καπάκι:

Για να ανοίξετε τη φιάλη, πιέστε το πλαστικό βιδωτό καπάκι προς τα κάτω, γυρνώντας το ταυτόχρονα με φορά αντίθετη από αυτή των δεικτών του ρολογιού, όπως παρουσιάζεται στην εικόνα.



Για να κλείσετε τη φιάλη, γυρίστε το καπάκι με τη φορά των δεικτών του ρολογιού και κλείστε το σφιχτά.



Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Retsevmo από την κανονική

Εάν πάρετε υπερβολικά πολλά καψάκια, ή εάν κάποιος άλλος πάρει το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή ένα νοσοκομείο για να σας δοθούν οι κατάλληλες συμβουλές. Μπορεί να χρειαστεί ιατρική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Retsevmo

Εάν κάνετε έμετο μετά τη λήψη της δόσης ή εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε ή που αποβάλατε μέσω του εμέτου.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Retsevmo

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Retsevmo, εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Προβλήματα στους πνεύμονες ή στην αναπνοή εκτός από καρκίνο του πνεύμονα με συμπτώματα όπως λαχάνιασμα, βήχα και αυξημένη θερμοκρασία (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
- Ηπατικά προβλήματα (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα και μπορεί να σχετίζονται με παθολογικές τιμές στις ηπατικές εξετάσεις αίματος, όπως αυξημένα ηπατικά ένζυμα), συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος), σκουρόχρωμα ούρα, ανορεξία, ναυτία ή έμετος, ή πόνος στην άνω δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου σας
- Αλλεργική αντίδραση, η οποία χαρακτηρίζεται τυπικά από πυρετό και πόνο στους μύες και στις αρθρώσεις και συνοδεύεται από εξάνθημα (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
- Αιμορραγία με συμπτώματα όπως η αιμόπτυση

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (για παράδειγμα, λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα κτλ.)
- Κατακράτηση υγρών που μπορεί να προκαλέσει πρήξιμο των χεριών ή των αστραγάλων (οίδημα)
- Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στις εξετάσεις αίματος, τα οποία μπορεί να υποδεικνύουν ότι οι νεφροί δεν λειτουργούν σωστά (νεφρικές διαταραχές)
- Διάρροια
- Κόπωση ή κούραση
- Ξηροστομία
- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, ο οποίος μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία και μώλωπες
- Εξάνθημα
- Πόνος στην κοιλιά
- Χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα
- Δυσκοιλιότητα
- Ναυτία (τάση για έμετο)
- Χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αναιμία
- Κεφαλαλγία
- Έμετος
- Μειωμένη όρεξη
- Ζάλη
- Μη φυσιολογικό ΗΚΓ
- Πυρετός ή υψηλή θερμοκρασία
- Μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς
- Συμπτώματα αιμορραγίας

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα)

- Λεμφικό υγρό μπορεί να συσσωρευτεί στο περίβλημα των πνευμόνων σας ή στην κοιλότητα του στομάχου σας, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει αναπνευστικά προβλήματα ή μεγέθυνση του στομάχου

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Retsevmo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης ή στην κάρτα συσκευασίας κυψέλης και στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η εσωτερική σφράγιση είναι σπασμένη ή παρουσιάζει σημάδια εξωτερικής παρέμβασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Retsevmo

Η δραστική ουσία είναι η σελπερκατινίμη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 40 ή 80 mg σελπερκατινίμης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Περιεχόμενα καψακίου: άνυδρο πυριτίου κολλοειδές, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική.
- Περίβλημα καψακίου 40 mg: ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171) και σιδήρου οξείδιο (E172).
- Περίβλημα καψακίου 80 mg: ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171) και κυανό FCF (E133).
- Μαύρο μελάνι: Κόμμεα λάκκας, αιθανόλη (96 %), ισοπροπυλική αλκοόλη, βουτανόλη, προπυλενογλυκόλη, ύδωρ κεκαθαμένο, διάλυμα αμμωνίας (συμπυκνωμένο), καλίου υδροξείδιο, σιδήρου οξείδιο μέλαν

Εμφάνιση του Retsevmo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Retsevmo 40 mg παρέχεται με τη μορφή αδιαφανούς σκληρού καψακίου ζελατίνης γκρι χρώματος, στο οποίο αναγράφονται με μαύρο χρώμα τα «Lilly», «3977» και «40 mg».

Το Retsevmo 80 mg παρέχεται με τη μορφή αδιαφανούς σκληρού καψακίου ζελατίνης μπλε χρώματος, στο οποίο αναγράφονται με μαύρο χρώμα τα «Lilly», «2980» και «80 mg».

Το Retsevmo διατίθεται σε λευκή αδιαφανή φιάλη με πλαστικό βιδωτό καπάκι, η οποία περιέχει είτε 60 σκληρά καψάκια των 40 mg και είτε 60 ή 120 σκληρά καψάκια των 80 mg. Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη.

Το Retsevmo διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης των 14, 42, 56 ή 168 σκληρών καψακίων των 40 mg και των 14, 28, 56 ή 112 σκληρών καψακίων των 80 mg.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Ολλανδία.

Παρασκευαστής

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom (Northern Ireland)
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>