

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 40 mg selperkatinibu.

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 80 mg selperkatinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly.

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly

Šedá nepriehľadná kapsula, 6 x 18 mm (veľkosť 2), s nápisom „Lilly“, „3977“ a „40 mg“ čiernou farbou.

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly

Modrá nepriehľadná kapsula, 8 x 22 mm (veľkosť 0), s nápisom „Lilly“, „2980“ a „80 mg“ čiernou farbou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Retsevmo v monoterapii je indikované na liečbu dospelých:

- s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) pozitívnym na *RET* fúzie, ktorí vyžadujú systémovú liečbu po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platiny
- s pokročilým karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET* fúzie, ktorí vyžadujú systémovú liečbu po predchádzajúcej liečbe sorafenibom a/alebo lenvatinibom

Retsevmo v monoterapii je indikované na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s pokročilým *RET*-mutantným medulárnym karcinómom štítnej žľazy (medullary thyroid cancer, MTC), ktorí vyžadujú systémovú liečbu po predchádzajúcej liečbe kabozantinibom a/alebo vandetanibom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Retsevdom sa má začať a má byť kontrolovaná lekármi, ktorí majú skúsenosti s protirakovinovou liečbou.

Testovanie RET

Prítomnosť fúzie *RET* génu (NSCLC a nemedulárny karcinóm štítnej žľazy) alebo jeho mutácie (MTC) majú byť potvrdené platným testom ešte pred začiatkom liečby Retsevdom.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Retsevma v závislosti od telesnej hmotnosti je:

- menej ako 50 kg: 120 mg dvakrát denne.
- 50 kg alebo viac: 160 mg dvakrát denne.

Ak pacient vyvracia alebo vynechá jednu dávku, je potrebné ho poučiť, aby ďalšiu dávku užil v stanovenom čase; náhradná dávka sa užiť nemá.

V liečbe sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Aktuálna dávka seliperkatinibu sa má znížiť o 50 % vtedy, ak sa užíva súbežne so silným inhibítorom CYP3A. Ak dôjde k ukončeniu liečby inhibítorom CYP3A, dávka seliperkatinibu sa má zvýšiť (po 3-5 polčasoch inhibítora) na dávku, ktorá sa užívala pred začiatkom liečby inhibítorom.

Úprava dávky

Zvládanie niektorých nežiaducich účinkov môže vyžadovať prerušenie užívania a/alebo zníženie dávky. Úpravy dávky Retsevma sú zhrnuté v tabuľke č. 1.

Tabuľka č. 1 Odporúčané úpravy dávok Retsevma v závislosti od telesnej hmotnosti pri nežiaducich účinkoch

| Úprava dávky | Dospelí a dospelievajúci ≥ 50 kg | Dospelí a dospelievajúci < 50 kg |
|-----------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Počiatková dávka | 160 mg perorálne dvakrát denne | 120 mg perorálne dvakrát denne |
| Prvé zníženie dávky | 120 mg perorálne dvakrát denne | 80 mg perorálne dvakrát denne |
| Druhé zníženie dávky | 80 mg perorálne dvakrát denne | 40 mg perorálne dvakrát denne |
| Tretie zníženie dávky | 40 mg perorálne dvakrát denne | neaplikovateľné |

Tabuľka č. 2 Odporúčaná úprava dávky pri nežiaducich účinkoch

| Nežiaduca reakcia na liek (ADR) | | Úprava dávky |
|---------------------------------|-------------------------|--|
| Zvýšená ALT alebo AST | stupeň 3 alebo stupeň 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Prerušte podávanie dávky dovtedy, kým toxicita neustúpi na východiskové hodnoty (pozri časti 4.4 a 4.8). Pokračujte s dávkou zníženou o 2 stupne. • Ak bude najmenej po 2 nasledujúce týždne selperkatínib tolerovaný bez opakovaného nárastu ALT alebo AST, zvýšte dávkovanie o 1 dávkovací stupeň. • Ak bude selperkatínib tolerovaný bez opakovaného výskytu nežiaducich účinkov najmenej po 4 nasledujúce týždne, zvýšte užívanie na dávku, ktorá sa užívala pred začiatkom zvýšenia AST alebo ALT na stupeň 3 alebo 4. • Natrvalo ukončíte podávanie selperkatínibu vtedy, ak sa zvýšenie ALT alebo AST stupňa 3 alebo 4 napriek úprave dávky opakuje. |
| Precitlivosť | všetky stupne | <ul style="list-style-type: none"> • Prerušte podávanie dávky lieku dovtedy, kým toxicita neustúpi a začnite podávať kortikosteroidy v dávke 1 mg/kg (pozri časti 4.4 a 4.8). Pokračujte v liečbe selperkatínibom v dávke 40 mg dvakrát denne počas ďalšej liečby steroidmi. Pri opakovanom výskyte precitlivosti užívanie selperkatínibu ukončíte. • Ak bude najmenej po 7 dní selperkatínib tolerovaný bez opakovaného výskytu precitlivosti, postupne dávku selperkatínibu zvyšujte každý týždeň o 1 dávkovací stupeň dovtedy, kým nedosiahnete dávku podávanú pred vznikom precitlivosti. Ak bude finálna dávka selperkatínibu tolerovaná najmenej 7 dní, začnite znižovať dávku steroidov . |
| Predĺženie QT intervalu | stupeň 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Pri QTcF intervaloch > 500 ms prerušte podávanie dávky dovtedy, kým sa QTcF nevráti na < 470 ms alebo na východiskové hodnoty (pozri časť 4.4). • Pokračujte v podávaní selperkatínibu na najbližšom nižšom dávkovacom stupni. |
| | stupeň 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Natrvalo ukončíte podávanie selperkatínibu vtedy, ak predĺženie QT ostane po dvoch zníženiach dávky nekontrolované alebo ak má pacient prejavy či príznaky závažnej arytmie. |

| | | |
|-----------------------|-------------------------|---|
| Hypertenzia | stupeň 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Pred začiatkom liečby má byť pacientov krvný tlak kontrolovaný. • Podávanie selperkatinibu sa má dočasne prerušiť pri klinicky závažnej hypertenzii dovtedy, kým nebude kontrolovaná antihypertenzívnou liečbou. Podávanie lieku na najbližšej nižšej dávke sa má obnoviť vtedy, ak to bude klinicky indikované (pozri časti 4.4 a 4.8). |
| | stupeň 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Podávanie selperkatinibu sa má natrvalo ukončiť vtedy, ak sa klinicky závažná hypertenzia nedá kontrolovať. |
| Hemoragické príhody | stupeň 3 alebo stupeň 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Podávanie selperkatinibu sa má prerušiť až do návratu do východiskového stavu. • Pri závažných alebo život ohrozujúcich hemoragických príhodách sa má podávanie selperkatinibu ukončiť. |
| Iné nežiaduce reakcie | stupeň 3 alebo stupeň 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Podávanie selperkatinibu sa má prerušiť až do návratu do východiskového stavu. • Pri závažných alebo život ohrozujúcich príhodách sa má podávanie selperkatinibu ukončiť. |

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

U pacientov neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v nežiaducich udalostiach vznikajúcich pri liečbe alebo v účinnosti selperkatinibu medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími. Obmedzené údaje máme k dispozícii u pacientov vo veku ≥ 75 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou, stredne závažnou ani závažnou poruchou funkcie obličiek. Nemáme k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s konečným štádiom ochorenia obličiek ani o pacientoch na dialýze (časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Dôležité je dôkladné sledovanie pacientov s poruchou funkcie pečene. Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou (Child-Pughova trieda A) alebo stredne závažnou (Child-Pughova trieda B) poruchou funkcie pečene. Pacientom so závažnou (Child-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene sa má podávať dávka 80 mg selperkatinibu dvakrát denne (časť 5.2).

Pediatrická populácia

Retsevmo nemajú užívať deti mladšie ako 12 rokov.

Nemáme údaje o deťoch ani dospelých s NSCLC alebo s karcinómom štítnej žľazy pozitívnymi na RET fúzie. Retsevmo je určené na užívanie pri liečbe pacientov starších ako 12 rokov s RET-mutantným MTC (pozri časť 5.1). Čo sa týka RET-mutantného MTC, máme k dispozícii iba veľmi obmedzené údaje o deťoch alebo dospelých mladších ako 18 rokov. Pacientom sa má podávať dávka v závislosti od ich telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).

Spôsob podávania

Retsevmo je určené na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehĺtať vcelku (pacienti nemajú kapsulu pred prehĺtnutím otvárať, drviť ani žuvať) a môžu sa užívať s jedlom aj bez jedla.

Pacienti majú užívať dávku každý deň v približne rovnakom čase.
Retsevmo sa musí užívať spolu s jedlom vtedy, ak je podávané súbežne s inhibítorom protónovej pumpy (pozri časť 4.5).
Retsevmo sa má podávať 2 hodiny pred alebo 10 hodín po antagonistoch H₂ receptora (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na selperkatínib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT) /aspartátaminotransferázy (AST)

U pacientov užívajúcich selperkatínib boli hlásené zvýšenia ALT stupňa ≥ 3 a zvýšenia AST stupňa ≥ 3 (pozri časť 4.8). ALT a AST sa majú sledovať pred začiatkom liečby selperkatínibom, každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov liečby, raz mesačne v priebehu ďalších 3 mesiacov liečby a okrem toho podľa klinickej indikácie. Na základe úrovne zvýšenia ALT alebo AST môže podávanie selperkatínibu vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.2).

Hypertenzia

U pacientov užívajúcich selperkatínib bola hlásená hypertenzia (pozri časť 4.8). Krvný tlak pacienta má byť kontrolovaný pred začiatkom liečby selperkatínibom, sledovaný v priebehu liečby selperkatínibom a liečený podľa potreby štandardnou antihypertenzívnou liečbou. Podľa hladiny zvýšeného krvného tlaku môže selperkatínib vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.2). Podávanie selperkatínibu sa má natrvalo ukončiť vtedy, ak sa klinicky závažná hypertenzia nedá kontrolovať antihypertenzívnou liečbou.

Predĺženie QT intervalu

U pacientov užívajúcich selperkatínib bolo hlásené predĺženie QT intervalu (pozri časť 5.1). Selperkatínib sa má u pacientov s takými ochoreniami, ako je napríklad vrodený syndróm dlhého QT či získaný syndróm dlhého QT alebo s inými klinickými stavmi, ktoré sú predispozíciou pre arytmie, používať s opatrnosťou.
Pred začiatkom liečby selperkatínibom majú pacienti mať QTcF interval ≤ 470 ms a sérové elektrolyty majú byť v normálnom rozsahu. U všetkých pacientov sa má po 1 týždni liečby selperkatínibom sledovať elektrokardiogram a sérové elektrolyty najmenej raz mesačne počas prvých 6 mesiacov a okrem toho podľa klinickej indikácie, s úpravou frekvencie na základe rizikových faktorov vrátane hnačky, vracania a/alebo nevoľnosti. Pred začiatkom liečby selperkatínibom a počas liečby sa má upraviť hypokalémia, hypomagneziémia aj hypokalcémia. Častejšie sledujte QT interval s EKG u pacientov, ktorí vyžadujú liečbu súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval. Selperkatínib môže vyžadovať prerušenie alebo úpravu dávkovania (pozri časť 4.2).

Silné induktory CYP3A4

Je potrebné vyvarovať sa súbežného podávania silných induktorov CYP3A4 kvôli riziku zníženia účinnosti selperkatínibu (pozri časť 4.5).

Ženy v reprodukčnom veku/ženská a mužská antikoncepcia

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke selperkatínibu používať vysoko účinnú antikoncepciu. Muži s partnerkami v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke selperkatínibu (pozri časť 4.6).

Fertilita

Na základe predklinických zistení týkajúcich sa bezpečnosti môže byť mužská a ženská fertilita liečbou Retsevmmom narušená (pozri časti 4.6 a 5.3). Muži i ženy by mali pred liečbou vyhľadať poradenstvo týkajúce sa zachovania fertility.

Precitlivenosť

U pacientov užívajúcich selperkatinib bola hlásená precitlivenosť, kde väčšina udalostí bola pozorovaná u pacientov s NSCLC, ktorí boli predtým liečení anti PD-1/PD-L1 imunoterapiou (pozri časť 4.8). K prejavom a príznakom precitlivenosti patrí horúčka, vyrážka a artralgia či myalgia so súbežným poklesom množstva krvných doštičiek alebo zvýšenou hladinou aminotransferáz. Ak sa objaví precitlivenosť, prerušte podávanie selperkatinibu a nasadte kortikosteroidovú liečbu. Podľa stupňa reakcií z precitlivenosti môže selperkatinib vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.2). S podávaním steroidov sa má pokračovať dovtedy, kým pacient nedosiahne cieľovú dávku a potom sa má ich dávka postupne znižovať. V prípade opakovaného výskytu precitlivenosti, ukončíte podávanie selperkatinibu natrvalo.

Krvácania

U pacientov, ktorým bol podávaný selperkatinib, boli hlásené prípady závažného krvácania, vrátane fatálnych hemoragických príhod (pozri časť 4.8).

U pacientov so závažným alebo život ohrozujúcim krvácaním ukončíte podávanie selperkatinibu natrvalo (pozri časť 4.2).

Syndróm rozpadu nádoru (TLS, tumour lysis syndrome)

U pacientov liečených selperkatinibom boli pozorované prípady TLS. Rizikové faktory pre TLS zahŕňajú vysokú nádorovú záťaž, už existujúcu chronickú renálnu nedostatočnosť, oligúriu, dehydratáciu, hypotenziu a kyslý moč. Títo pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečení podľa klinickej indikácie a má sa zvážiť vhodná profylaxia vrátane hydratácie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku selperkatinibu

Metabolizmus selperkatinibu sa uskutočňuje prostredníctvom CYP3A4. Preto môžu lieky, ktoré majú vplyv na aktivitu enzýmu CYP3A4, pozmeniť farmakokinetiku selperkatinibu.

Selperkatinib je substrát P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie u rakoviny prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) *in vitro*, avšak nezdá sa, že tieto transportéry obmedzujú perorálnu absorpciu selperkatinibu, keďže jeho perorálna biologická dostupnosť je 73 % a jeho expozícia sa súbežným podávaním rifampicínu, inhibítora P-gp, zvýšila len minimálne (AUC₀₋₂₄ zvýšenie o približne 6,5 % a 19 % pre C_{max} selperkatinibu).

Látky, ktoré môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie selperkatinibu

Súbežné podanie jednorazovej 160 mg dávky selperkatinibu s itrakonazolom, silným inhibítorm CYP3A, zvýšilo C_{max} selperkatinibu o 30 % a AUC o 130 %, v porovnaní s podaním samotného selperkatinibu. Ak sa musia podávať silné inhibítory CYP3A a/alebo inhibítory P-gp vrátane, ale nielen ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, ritonaviru, saquinaviru, telitromycínu, posakonazolu a nefazodonu, dávka selperkatinibu by sa mala znížiť (pozri časť 4.2).

Látky, ktoré môžu znižovať plazmatické koncentrácie selperkatinibu

Súbežné podávanie rifampicínu, silného induktora CYP3A4, malo za následok zníženie o približne 87 % v AUC a o 70 % v C_{max} selperkatinibu, v porovnaní s podaním samotného selperkatinibu, preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4 vrátane, ale nielen

karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu, rifabutínu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

Účinky selperkatínibu na farmakokinetiku iných liekov (nárast plazmatických koncentrácií)

Senzitívne substráty CYP2C8

Selperkatínib zvyšoval C_{max} repaglinidu (substrát CYP2C8) približne o 91 % a jeho AUC o 188 %. Preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu lieku so senzitívnymi substrátmi CYP2C8 (napr. odiaquínom, cerivastatínom, enzalutamidom, paklitaxelom, repaglinidom, torasemidom, sorafenibom, rosiglitazónom, buprenorfinom, selexipagom, dasabuvirom a montelukastom).

Senzitívne substráty CYP3A4

Selperkatínib zvyšoval C_{max} midazolamu (substrát CYP3A4) o približne 39 % a AUC midazolamu o približne 54 %. Preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu senzitívnych substrátov CYP3A4 (napr. alfentanilu, avanafilu, buspironu, konivaptanu, darifenacínu, darunaviru, ebastínu, lomitapidu, lovastatínu, midazolamu, naloxegolu, nisoldipínu, saquinaviru, simvastatínu, tipranaviru, triazolamu, vardenafilu).

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré ovplyvňujú pH žalúdka

Selperkatínib má od pH závislú rozpustnosť a zníženú rozpustnosť pri vyššom pH. Ak bol selperkatínib súbežne podávaný s viacnásobnými dennými dávkami ranitidínu (antagonista H_2 receptora) podávanými 2 hodiny po užití dávky selperkatínibu, neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike selperkatínibu.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú inhibítormi protónovej pumpy

Súbežné podávanie s viacnásobnými dennými dávkami omeprazolu (inhibitor protónovej pumpy) znižovalo AUC_{0-INF} selperkatínibu a jeho C_{max} vtedy, ak bol selperkatínib podávaný nalačno. Súbežné užívanie s viacnásobnými dennými dávkami omeprazolu významne nezmenilo AUC_{0-INF} selperkatínibu ani jeho C_{max} vtedy, ak sa Retsevmo podávalo s jedlom.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú substrátmi transportérov

Selperkatínib inhibuje renálne transportéry proteínu 1 extrúzie viacerých liekov a toxínov (multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1). Môžu sa objaviť interakcie *in vivo* selperkatínibu s klinicky významnými substrátmi MATE1, ako napríklad s kreatinínom (pozri časť 5.2).

Selperkatínib je inhibitor P-pg a BCRP *in vitro*.

Pri používaní substrátov P-pg (napr. fexofenadín, dabigatran etexilát, digoxín, kolchicín, saxagliptín) je potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/ženská a mužská antikoncepcia

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a ešte najmenej jeden týždeň po poslednej dávke selperkatínibu používať vysoko účinnú antikoncepciu. Muži s partnerkami v reprodukčnom veku majú

počas liečby a ešte najmenej jeden týždeň po poslednej dávke selperkatinibu používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o užívaní selperkatinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Retsevmo sa neodporúča počas gravidity ani u tých žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Počas gravidity sa má užívať iba v prípade, ak potenciálny prínos prevýši nad potenciálnym rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa selperkatinib vylučuje do ľudského materského mlieka. Nemožno vylúčiť riziko pre dojčených novorodencov/dojčatá. Počas liečby Retsevmom a ešte najmenej jeden týždeň po podaní poslednej dávky sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku selperkatinibu na ľudskú fertilitu. Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže liečba Retsevmom ohrozovať mužskú a ženskú fertilitu (pozri časť 5.3). Muži aj ženy by mali pred liečbou vyhľadať poradenstvo týkajúce sa zachovania plodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Retsevmo môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti počas liečby Retsevmom pociťujú únavu alebo závrat, je potrebné upozorniť ich, aby boli opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami (ADR) sú hypertenzia (0,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) (1,6 %) a zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT) (1,6 %). Trvalé prerušenie liečby Retsevmom kvôli nežiaducim príhodám vzniknutým v priebehu liečby, bez ohľadu na súvislosť s liečbou, sa vyskytlo u 6,0 % pacientov. ADR vedúce k trvalému ukončeniu liečby (u 2 alebo viac pacientov) zahŕňali zvýšenú ALT (0,4 %), zvýšenú AST (0,3 %), precitlivosť (0,4 %) a trombocytopéniu (0,3 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií lieku

ADR hlásené u 746 pacientov liečených selperkatinibom sú uvedené v tabuľke č. 3.

ADR sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov MedDRA.

Frekvenčné skupiny sú definované podľa tejto konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov nemožno stanoviť).

V rámci každej frekvenčnej skupiny sú nežiaduce účinky uvádzané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Medián času liečby selperkatinibom bol 11,07 mesiaca.

Tabuľka č. 3 Nežiaduce reakcie u pacientov užívajúcich selperkatinib v monoterapii (LIBRETTO-001)

| Trieda orgánových systémov | ADR | Selperkatinib (N=746) | |
|--|---|--|---|
| | | Toxicita všetkých stupňov (%) | Toxicita stupňa 3, 4 (%) |
| Poruchy imunitného systému ^a | <i>časté</i> precitlivenosť ^c | 5,2 | 1,7* |
| Poruchy metabolizmu a výživy | <i>veľmi časté</i> znížená chuť do jedla | 14,1 | 0,1* |
| Poruchy nervového systému | <i>veľmi časté</i> bolesť hlavy ^c závrat ^c | 24 14,6 | 1,5* 0,1* |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | <i>veľmi časté</i> predĺžený QT interval na elektrokardiograme ^c | 18,1 | 4,0 |
| Poruchy ciev | <i>veľmi časté</i> hypertenzia ^c | 37,4 | 19,4 |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | <i>veľmi časté</i> bolesť brucha ^c hnačka ^c nevoľnosť vracanie zápcha sucho v ústach ^c | 25,5 39,0 23,5 16,2 27,1 40,3 | 1,9* 3,5* 0,7* 0,9* 0,5* 0 |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | <i>veľmi časté</i> vyrážka ^c | 28,7 | 0,7* |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | <i>veľmi časté</i> pyrexia únava ^c edém ^c | 14,3 38,2 38,7 | 0,1* 2,3* 0,5* |

| | | | |
|---|--|------|------|
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia ^b | <i>veľmi časté</i> | | |
| | zvýšenie ALT | 49,5 | 10,6 |
| | zvýšenie AST | 55,0 | 9 |
| | znížený počet krvných doštičiek | 34,5 | 3,0 |
| | znížený počet lymfocytov | 46,2 | 16,1 |
| | pokles hladiny horčička | 25,6 | 0,5 |
| | zvýšený kreatinín | 39,1 | 1,2 |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | <i>veľmi časté</i> krvácenie ^d | 16,6 | 2,4 |

^a Reakcie z precitlivosti boli charakterizované makulopapulárnou vyrážkou, ktorej často predchádzala horúčka s pridruženými artralgiami/myalgiami v priebehu prvého cyklu liečby pacienta (obvykle medzi 7.-21. dňom).

^b Na základe laboratórných vyšetrení. Zahrnutí sú iba pacienti s počiatočným výsledkom a najmenej jedným výsledkom po začiatku liečby.

^c Konsolidované pojmy

^d Pre ďalšiu charakterizáciu pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií.

* Zahŕňa iba nežiaduce reakcie stupňa 3.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenie hladiny aminotransferáz (zvýšená AST / ALT)

Na základe laboratórných vyšetrení boli zvýšená ALT hlásená u 49,5% pacientov a zvýšená AST u 55% pacientov. Zvýšená ALT bola hlásená u 10,6% pacientov a zvýšená AST stupňa 3 alebo 4 u 9,0% pacientov.

Medián času do prvého výskytu bol: zvýšená AST 4,1 týždňa (rozsah: 0,7; 108,1), zvýšená ALT 4,1 týždňa (rozsah: 0,9; 111,1).

Úprava dávky sa odporúča pacientom, u ktorých sa vyvinie zvýšenie ALT či AST stupňa 3 alebo 4 (pozri časť 4.2).

Predĺženie QT intervalu

Kontrola údajov z EKG ukázala, že u 6,2 % pacientov bola najvyššia hodnota QTcF po začiatku liečby > 500 msec a u 17,5 % pacientov bol najvyšší nárast QTcF intervalov od počiatočnej hodnoty > 60 msec. V čase posledného merania po začiatku liečby bolo u 2,6 % pacientov hlásené zvýšenie hodnoty QTc > 60 msec.

Neboli hlásené žiadne *Torsade de pointes*, náhle úmrtie, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia ani ventrikulárny flutter. Žiadny pacient neukončil liečbu kvôli predĺženiu QT intervalu. Retsevmu môže vyžadovať prerušenie podávania lieku alebo úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hypertenzia

U pacientov užívajúcich selperkatínib bol stredný maximálny nárast systolického krvného tlaku od východiskových hodnôt 29 mm Hg (rozsah: -11, +96). Iba 13% pacientov si počas liečby zachovalo svoj počiatočný stupeň, u 45 % pacientov došlo k nárastu o 1 stupeň, u 32,7 % o 2 stupne a u 8,3 % o 3 stupne. Hypertenzia bola hlásená u 41,9 % pacientov s hypertenziou v anamnéze (26,9 % so stupňom 3) a u 34,2 % pacientov bez hypertenzie v anamnéze (14,1 % so stupňom 3, 4).

V súhrne celkovo 19,4 % pacientov vykazovalo hypertenziu stupňa 3 vzniknutú počas liečby (definovanú ako maximálny systolický krvný tlak vyšší ako 160 mm Hg). Výsledné hodnoty diastolického krvného tlaku boli podobné, ale zvýšenia mali nižšiu magnitúdu.

Žiadny pacient neukončil natrvalo liečbu z dôvodu hypertenzie. Úprava dávky sa odporúča pacientom, u ktorých sa vyvinula hypertenzia (pozri časť 4.2). Podávanie selperkatínibu sa má natrvalo ukončiť vtedy, ak sa klinicky závažná hypertenzia nedá kontrolovať antihypertenzívnou liečbou (pozri časť 4.4).

Precitlivenosť

K prejavom a príznakom precitlivenosti patrí horúčka, vyrážka a artralgie či myalgie so súčasne zníženým počtom krvných doštičiek alebo aminotransféráz.

V štúdiu LIBRETTO-001 dostávalo 24,7 % (184/746) pacientov anti PD-1/PD-L1 imunoterapiu pred liečbou selperkatinibom. Precitlivenosť sa vyskytla celkovo u 5,2 % (39/746) pacientov užívajúcich selperkatinib, vrátane precitlivenosti stupňa 3 u 1,7 % (13/746) pacientov.

Z 39 pacientov s precitlivenosťou malo 64,1 % (25/39) NSCLC a predtým dostalo anti PD-1/PD-L1 imunoterapiu.

Precitlivenosť stupňa 3 sa vyskytla u 3,8 % (7/184) pacientov po predchádzajúcej anti PD-1/PD-L1 imunoterapii.

Medián času do nástupu bol 1,9 týždňov (rozmedzie: 0,9 až 77 týždňov): 1,7 týždňov u pacientov s predchádzajúcou anti PD-1/PD-L1 imunoterapiou a 8,9 týždňov u pacientov bez predchádzajúcej anti PD-1/PD-L1 imunoterapie.

Liečba Retsevmodom môže vyžadovať prerušenie alebo úpravu dávky (pozri časť 4.2).

Krvácania

Hemoragické príhody stupňa ≥ 3 sa objavili u 2,4 % pacientov liečených selperkatinibom vrátane 3 (0,4 %) pacientov s fatálnymi hemoragickými príhodami, po jednom prípade z krvácania do mozgu, krvácania v mieste tracheostómie a hemoptýzy. Medián času do nástupu bol 12,8 týždňa (rozpätie: 0,1 týždňa až 124,3 týždňov).

Liečba selperkatinibom sa má u pacientov so závažným alebo život ohrozujúcim krvácaním natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov

Pediatrickí pacienti

V štúdiu LIBRETTO-001 boli 3 pacienti vo veku < 18 rokov (rozsah: 15-17). Bezpečnosť selperkatinibu u detí mladších ako 18 rokov ešte nebola stanovená.

Starší pacienti

Z pacientov užívajúcich selperkatinib bolo 24,5 % vo veku ≥ 65 -74 rokov, 8,2 % vo veku 75-84 rokov a 1,07 % vo veku ≥ 85 rokov. Frekvencia hlásených závažných nežiaducich príhod bola vyššia u pacientov vo veku ≥ 65 -74 rokov (43,2 %), 75-84 rokov (50,8 %) a vo veku ≥ 85 rokov (62,5%) než u pacientov vo veku < 65 rokov (29,8 %).

Frekvencia AE vedúcich k prerušeniu liečby selperkatinibom bola vyššia u pacientov vo veku ≥ 65 -74 rokov (6,0 %), 75-84 rokov (13,1 %) a vo veku ≥ 85 rokov (12,5 %) než u pacientov vo veku < 65 rokov (3,2 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania neboli stanovené. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má poskytnúť podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické a imunomodulačné látky, antineoplastické látky, inhibitory proteínkináz, ATC kód: L01EX22

Mechanizmus účinku

Selperkatinib je inhibítor tyrozínkinázy receptora RET (*RET*, rearranged during transfection). Selperkatinib inhiboval nemutovaný RET a viaceré zmutované izoformy RET ako aj VEGFR1 a VEGFR3 s hodnotami IC₅₀ v rozpätí od 0,92 nM do 67,8 nM. V iných enzýmových testoch selperkatinib tiež inhiboval FGFR 1, 2 a 3 pri vyšších koncentráciách, ktoré boli ešte stále klinicky dosiahnuteľné. Vo väzbovom teste pri koncentráciách 1 μM selperkatinibu bola pozorovaná významná väzbová aktivita antagonistu (> 50 %) u 5-HT (sérotónín) transportéra (70,2 % antagonistu) a α_{2C} adrenoreceptora (51,7 % antagonistu). Koncentrácia 1 μM je približne 7-násobne vyššia ako maximálne neviazané plazmatické koncentrácie v účinnej dávke selperkatinibu.

Určité bodové mutácie v RET alebo chromozomálne preskupenia vrátane rámcových (in-frame) fúzií RET s rôznymi partnermi môžu mať za následok konštitutívne aktívne chimérické RET-fúzie proteíny, ktoré môžu fungovať ako onkogénne drivery (ovládače) tak, že podporujú bunkovú proliferáciu línií nádorových buniek. V nádorových modeloch *in vitro* a *in vivo* selperkatinib prejavil protinádorovú aktivitu v bunkách nesúcich konštitutívnu aktiváciu RET proteínu, ktorý bol výsledkom génových fúzií a mutácií vrátane CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M a RET M918T. Okrem toho selperkatinib vykazoval protinádorovú aktivitu u myši, ktorým bol intrakraniálne implantovaný od pacienta derivovaný nádor pozitívny na fúzie RET.

Farmakodynamické účinky

Srdcová elektrofyziológia

V dôkladnej QT štúdií s pozitívnou kontrolou u 32 zdravých osôb nebola zaznamenaná žiadna veľká zmena (t.j. > 20 ms) v QTcF intervale pri koncentráciách selperkatinibu podobných koncentráciám pozorovaným počas terapeutického dávkovacieho režimu. Analýza expozície a odpovede ukázala, že vyššie terapeutické koncentrácie môžu viesť k zvýšeniu QTc > 20 ms.

U pacientov, ktorým bol podávaný selperkatinib bolo pozorované predĺženie QT intervalu. Preto sa u pacientov môže vyžadovať prerušenie liečby alebo úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Retsevma sa hodnotila u dospelých pacientov s pokročilým NSCLC pozitívnym na RET fúzie a pacientov s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na fúzie RET a tiež u dospelých a dospievajúcich pacientov s RET-mutantným MTC zaradených do fázy 1/2 multicentrického, otvoreného, klinického skúšania s jedným ramenom liečby: štúdia LIBRETTO-001. Táto štúdia mala dve časti: fázu 1 (zvyšovanie dávky) a fázu 2 (expansion dávky). Primárnym cieľom fázy 1 bolo stanoviť odporúčanú dávku selperkatinibu pre fázu 2. Primárnym cieľom pre fázu 2 bolo vyhodnotiť protinádorovú aktivitu selperkatinibu určením ORR, ako to stanovila nezávislá revízna komisia. Zaradení boli pacienti s merateľným alebo nemerateľným ochorením podľa RECIST 1.1, s dokázanou zmenou génu RET v nádore, ktorých liečba zlyhala alebo ktorí netolerovali štandardnú starostlivosť. Pacienti s metastázami CNS prichádzali do úvahy, ak boli stabilní, ale pacienti so symptomatickým primárnym nádorom CNS, metastázami, leptomeningéálnou karcinomatózou či kompresiou miechy boli vylúčení. Pacienti so známou primárnou driver alteráciou inou ako RET, klinicky významným aktívnym kardiovaskulárnym ochorením alebo infarktomyokardu v anamnéze alebo s QTcF intervalom > 470 msec boli vylúčení.

Pacienti vo fáze 2 štúdie dostávali Retsevmo 160 mg perorálne dvakrát denne až do neprijateľnej toxicity alebo progresie ochorenia. Identifikácia zmeny génu RET bola prospektívne stanovená v miestnych laboratóriách pomocou sekvenovania ďalšej generácie (NGS, next generation sequencing), polymerázovej reťazovej reakcie (PCR, polymerase chain reaction) alebo fluorescenčnej

hybridizácie in situ (FISH, fluorescence in situ hybridization). Hlavným meradlom výsledku účinnosti boli celková miera odpovede (ORR, overall response rate) a trvanie odpovede (DOR, duration of response), ako to určila zaslepená nezávislá revízná komisia (IRC) podľa RECIST v1.1.

Nemalobunkový karcinóm pľúc pozitívny na fúziu RET– s predchádzajúcou liečbou

Z pacientov s NSCLC pozitívnym na fúziu *RET*, ktorí dostali predchádzajúcu liečbu chemoterapiou na báze platiny a boli zaradení do LIBRETTO-001, 218 pacientov bolo možné sledovať po dobu najmenej 6 mesiacov a boli považovaní za vhodných na hodnotenie účinnosti. Primárne hodnotenie účinnosti pri NSCLC s pozitivitou na fúzie *RET* vychádzalo z prvých 105 z 218 postupne zaradovaných pacientov. Pacienti zaradení do LIBRETTO-001 mali pokročilý NSCLC s fúziou génu *RET*. Väčšina pacientov mala neskvamózny NSCLC a jeden pacient mal skvamózny NSCLC. U populácie z primárnej analýzy bol stredný vek 61 rokov (rozpätie 23 rokov až 81 rokov). 41,0 % z pacientov tvorili muži. 52,4 % pacientov bolo belochov, zatiaľ čo 38,1 % bolo ázijcov, 4,8 % bolo černochoch, 3,8 % hispáncov/latinoameričanov a 71,4 % pacientov nikdy nefajčilo. Väčšina pacientov (98 %) mala pri zaradovaní metastatické ochorenie a 80 % malo diagnostikovanú fázu 4. Stav výkonnosti ECOG bol hlásený ako 0-1 (98,1 %) alebo 2 (1,9 %). 98,1 % pacientov malo metastatické ochorenie. 100 % (n = 105) pacientov dostalo predchádzajúcu systémovú liečbu s mediánom 3 predchádzajúcich systémových režimov (rozsah 1–15) a 56,2 % (n = 59) dostalo 3 alebo viac prechádzajúcich systémových režimov. Predchádzajúce liečby zahŕňali anti-PD-1/PD-L1 liečbu (55,2 %), multikinázový inhibítor (MKI) (47,6 %) a taxány (35,2 %). 49,2 % dostalo inú systémovú liečbu. Najčastejším partnerom fúzie bol KIF5B (56,2 %), nasledoval CCDC6 (22,9 %) a potom NCOA4 (1,9 %). Výsledky účinnosti pre NSCLC s predchádzajúcou liečbou pozitívny na fúziu *RET* sú zhrnuté v tabuľke č. 4.

Tabuľka č. 4 Objektívna odpoveď a trvanie odpovede

| | Súbor primárnej analýzy IRC hodnotenie | Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie |
|-------------------------------------|---|---|
| n | 105 | 218 |
| Objektívna odpoveď (CR + PR) | | |
| n (%) | 63,8 | 56,9 |
| 95% CI | (53,9; 73) | (50,0; 63,6) |
| Úplná odpoveď n (%) | 2 (1,9) | 9 (4,1) |
| Čiastková odpoveď n (%) | 65 (61,9) | 115 (52,8) |
| Trvanie odpovede (mesiace)* | | |
| Medián | 17,5 | 17,5 |
| 95% CI | 12,1; NE | 12,5; NE |

NE = nehodnotiteľné

* Priemerné trvanie následného sledovania bolo 15,67 mesiaca (25., 75. percentil: 12,1; 18,2) u prvých 105 pacientov a 11,9 mesiaca (25., 75. percentil: 7,4; 15,9) u 218 pacientov s hodnotiteľnou účinnosťou.

CNS odpoveď u NSCLC pozitívneho na fúziu RET

Spomedzi 253 pacientov s NSCLC pozitívnym na fúziu *RET* (nezávisle od súboru pre analýzu), 96 malo CNS metastázy a 23 malo merateľné CNS lézie podľa hodnotenia IRC. ORR u hodnotiteľných pacientov bola 87 % (20/23; 95% CI: 66,4; 97,2). DOR bolo 9,36 mesiacov (rozpätie: 2,8- 23,9+).

Karcinóm štítnej žľazy pozitívny na fúzie RET s predchádzajúcou liečbou

Spomedzi pacientov s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na fúzie *RET* s predchádzajúcou systémovou liečbou inou ako rádioaktívny jód, ktorí boli zaradení do LIBRETTO-001, 22 pacientov bolo možné sledovať najmenej 6 mesiacov a boli považovaní za pacientov s hodnotiteľnou účinnosťou. Primárne hodnotenie účinnosti vychádzalo z prvých 19 z 22 postupne zaradovaných pacientov. U populácie z primárnej analýzy bol priemerný vek 54 rokov (rozpätie 25 až 88 rokov). 47,4 % pacientov tvorili muži. 73,7 % pacientov bolo belochov, kým 10,5 % bolo ázijcov, 5,3 % bolo černochoch a 5,3% bolo hispáncov/latinoameričanov. Stav výkonnosti ECOG bol hlásený ako 0-1 (89,5%) alebo 2 (10,5 %). 100 % pacientov malo metastatické ochorenie. Pacienti podstúpili v

priemere 4 predchádzajúce systémové liečby (rozpätie: 1-7). Predchádzajúce liečby zahŕňali rádioaktívny jódom (84,2 %), MKI (78,9 %). 42,1 % pacientov dostalo inú systémovú liečbu. Rôzne histológie zastúpené u 19 pacientov zahŕňali: papilárne (n = 13), slabo diferencované (n = 3), anaplastické (n = 2) a karcinóm z Hurthleho buniek (n = 1). Najčastejším fúznym partnerom bol CCDC6 (47,4 %), po ktorom nasledoval NCOA4 (31,6 %).

Výsledky účinnosti pre karcinóm štítnej žľazy s predchádzajúcou liečbou pozitívny na fúzie RET sú zhrnuté v tabuľke č. 5.

Tabuľka č. 5 Objektívna odpoveď a trvanie odpovede

| | Súbor primárnej analýzy IRC hodnotenie | Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie |
|-------------------------------------|---|---|
| n | 19 | 22 |
| Objektívna odpoveď (CR + PR) | | |
| n (%) | 78,9 | 77,3 |
| 95 % CI | (54,4; 93,9) | 54,6; 92,2 |
| Úplná odpoveď n (%) | 2 (10,5) | 2 (9,1) |
| Čiastková odpoveď n (%) | 13 (68,4) | 15 (68,2) |
| Trvanie odpovede (mesiace)* | | |
| Medián | 18,4 | 18,4 |
| 95 % CI | (7,6; NE) | 10,1; NE |

NE = nehodnotiteľné

* Priemerné trvanie následného sledovania bolo 20,27 mesiaca (25., 75. percentil: 12,9; 25,4) u prvých 19 pacientov a 20,27 mesiaca (25., 75. percentil: 12,6; 25,4) u 22 pacientov s hodnotiteľnou účinnosťou.

RET-mutantný medulárny karcinóm štítnej žľazy-s predchádzajúcou liečbou

Spomedzi pacientov s RET-mutantným MTC s predchádzajúcou liečbou kabozantinibom a/alebo vandetanibom, ktorí boli zaradení do LIBRETTO-001, 143 pacientov bolo možné sledovať najmenej 6 mesiacov a boli považovaní za pacientov s hodnotiteľnou účinnosťou. Primárne hodnotenie účinnosti pri RET-mutantnom MTC vychádzalo z 55 zo 143 postupne zaraďovaných pacientov. U populácie z primárnej analýzy bol priemerný vek 57 rokov (rozpätie 17 rokov až 84 rokov); 1 pacient (1,3 %) bol vo veku < 18 rokov. 65,5 % pacientov tvorili muži. 89,1 % pacientov bolo belochov, kým 0 % bolo ázijcov, 1,8 % bolo černochoch a 7,3 % bolo hispáncoch/ latinoameričanov. Stav výkonnosti ECOG bol hlásený ako 0-1 (95,0 %) alebo 2 (5,5 %). 98,2 % pacientov malo metastatické ochorenie. Najčastejšou mutáciou bolo M918T (60 %), potom nasledovali extracelulárne cysteínové mutácie (12,7 %). 100 % (n = 55) pacientov dostalo predchádzajúcu systémovú liečbu s mediánom 2 predchádzajúcich systémových režimov a 32,7 % (n = 18) dostalo 3 alebo viac predchádzajúcich systémových režimov.

Výsledky účinnosti pre RET-mutantný MTC s predchádzajúcou liečbou sú zhrnuté v tabuľke č. 6.

Tabuľka č. 6 Objektívna odpoveď a trvanie odpovede

| | Súbor primárnej analýzy IRC hodnotenie | Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie |
|-------------------------------------|---|---|
| n | 55 | 143 |
| Objektívna odpoveď (CR + PR) | | |
| n (%) | 69,1 | 69,2 |
| 95% CI | (55,2%; 80,9%) | (61,0; 76,7) |
| Úplná odpoveď n (%) | 6 (10,9) | 6 (4,2) |
| Čiastková odpoveď n (%) | 32 (58,2) | 93 (65,0) |
| Trvanie odpovede (mesiace)* | | |
| Medián | NE | NE |
| 95% CI | (19,1; NE) | (19,1; NE) |

NE = nehodnotiteľné

* Priemerné trvanie následného sledovania bolo 17,45 mesiaca (25., 75. percentil: 12,9; 22,0) u prvých 55 pacientov a 10,05 mesiaca (25., 75. percentil: 5,9; 15,9) u 143 pacientov s hodnotiteľnou účasťou.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so selperkatinibom u pacientov mladších ako 6 mesiacov s solídnym tumorom (pozri informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2)

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so selperkatinibom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s relabujúcimi/refraktérnymi solídnymi tumorami vrátane pozitívnych na *RET* fúzie, *RET*-mutantný medulárny karcinómom štítnej žľazy a iných nádorov so zmenou/aktiváciou *RET* (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika selperkatinibu bola hodnotená u pacientov s lokálne pokročilými alebo metastatickými solídnymi nádormi s dávkou 160 mg dvakrát denne, pokiaľ nie je uvedené inak. AUC a C_{max} selperkatinibu v rovnovážnom stave sa zvyšovali lineárne až nadlineárne úmerne dávke v rozmedzí dávok 20 mg jedenkrát denne až 240 mg dvakrát denne.

Rovnovážny stav sa dosiahol približne do 7 dní a medián indexu akumulácie po podávaní 160 mg dvakrát denne bol 3,4-násobný. Priemerný C_{max} selperkatinibu [koeficient variácie (CV %)] v rovnovážnom stave bol 2980 (53 %) ng/ml a AUC 0-24h bola 51 600 (58 %) ng*h/ml.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že selperkatinib v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že selperkatinib v klinicky relevantných koncentráciách inhibuje MATE1, P-gp a BCRP, ale neinhibuje OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP ani MATE2-K. Selperkatinib môže zvyšovať sérový kreatinín znížením renálnej tubulárnej sekrécie kreatinínu prostredníctvom inhibície MATE1.

Absorpcia

Po perorálnej dávke 160 mg sa Retsevmo rýchlo absorbuje, pričom T_{max} je približne 2 hodiny. Geometrický priemer absolútnej perorálnej biologickej dostupnosti bol 73,2 % (rozpätie: 60,2-81,5 %).

Účinok stravy

V porovnaní s AUC a C_{max} selperkatinibu nalačno sa AUC selperkatinibu zvýšila o 9 % a C_{max} sa znížilo o 14 % po perorálnom podaní jednorazovej 160 mg dávky zdravým osobám spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky relevantné. Preto sa selperkatinib môže užívať s jedlom aj bez jedla.

Distribúcia

Priemerný (CV %) objem distribúcie selperkatinibu (V_{ss}/F), podľa odhadu na základe populačnej analýzy FK, je po perorálnom podaní selperkatinibu dospelým pacientom 191 (69 %) litrov.

Selperkatinib je *in vitro* z 96 % viazaný na ľudské plazmatické proteíny a väzba je nezávislá od koncentrácie. Pomer koncentrácie krvi k plazme je 0,7.

Biotransformácia

Selperkatinib sa metabolizuje prevažne pomocou CYP3A4. Po perorálnom podaní jednorazovej [¹⁴C] rádioaktívne označenej 160 mg dávky selperkatinibu zdravým osobám nezmenený selperkatinib predstavoval 86 % nameraných rádioaktívnych zložiek v plazme.

Eliminácia

Stredná hodnota (CV %) klírens (CL/F) selperkatinibu je 6,0 (49 %) l/h a počas je po perorálnom podaní selperkatinibu dospelým pacientom 22 hodín. Po perorálnom podaní jednorazovej [¹⁴C] rádioaktívne označenej 160 mg dávky selperkatinibu zdravým osobám, 69 % (14 % nezmenenej) podanej rádioaktivity sa zistilo v stolici a 24 % (11,5 % nezmenenej) sa zistilo v moči.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a telesná hmotnosť

Vek (rozpätie: 15 rokov až 90 rokov) ani pohlavie nemali žiaden klinicky významný účinok na farmakokinetiku Retsevma. Pacienti s telesnou hmotnosťou ≤ 50 kg by mali začať s liečbou Retsevmmom s dávkou 120 mg dvakrát denne, zatiaľ čo pacienti > 50 kg by mali začať s liečbou Retsevmmom s dávkou 160 mg dvakrát denne.

Porucha funkcie pečene

AUC_{0-∞} selperkatinibu sa zvýšila o 7 % u pacientov s miernou a o 32 % u pacientov so stredne závažnou poruchou podľa Child-Pughovej klasifikácie. Takže expozícia (AUC) selperkatinibu u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda A a B) je porovnateľná s expozíciou u zdravých osôb pri podávaní dávky 160 mg.

AUC_{0-∞} selperkatinibu sa zvýšila o 77 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda C). Máme k dispozícii len obmedzené klinické údaje o bezpečnosti selperkatinibu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Preto sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene odporúča úprava dávky (časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

V klinickej farmakologickej štúdií s užívaním jednorazovej dávky selperkatinibu 160 mg bola expozícia (AUC) u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nezmenená. Pacienti v konečnom štádiu ochorenia obličiek (eGFR < 15 ml/min) a pacienti na dialýze neboli hodnotení.

Pediatrická populácia

Na základe obmedzených farmakokinetických údajov boli údaje C_{max} a AUC podobné u dospievajúcich vo veku 12-18 rokov a u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Za účelom charakterizácie toxicity sa uskutočnili štúdie s opakovanou dávkou u potkanov a miniprasiatok. Cieľovými orgánmi toxicity spoločnými pre potkana aj miniprasiatko boli krvotvorný systém, lymfoidné tkanivá, jazyk, pankreas, epifýzová rastová platnička a samčie reprodukčné tkanivá. Vo všeobecnosti boli toxicity v týchto orgánoch reverzibilné. Výnimkou bola testikulárna toxicita. Reverzibilná toxicita vo vaječníkoch a gastrointestinálnom trakte bola pozorovaná iba u miniprasiatok. Pri vysokých dávkach spôsobovala gastrointestinálna toxicita morbiditu pri takých expozíciách u miniprasiatok, ktoré boli obvykle nižšie než expozície stanovené v odporúčanej dávke u ľudí. V jednej štúdií s miniprasiatkami sa u samíc prejavil mierny reverzibilný nárast predĺženia QTc o približne 12 % v porovnaní s kontrolnými hodnotami a o 7 % v porovnaní s hodnotami pred podaním dávky. Cieľovými orgánmi toxicity pozorovanými iba u potkanov boli rezáky, pečeň, vagína,

pľúca, Brunnerova žľaza a multitkanivová mineralizácia súvisiaca s hyperfosfatémiou. Tieto toxicity vyskytujúce sa v týchto orgánoch iba u potkanov boli reverzibilné.

Genotoxicita

Selperkatinib v terapeutických dávkach nie je genotoxický. V mikronukleovom teste *in vivo* u potkanov bol selperkatinib pozitívny v koncentráciách > 7-krát vyšších ako C_{max} v ľudskej dávke 160 mg dvakrát denne. V mikronukleovom teste *in vitro* v ľudských periférnych krvných lymfocytoch bola pozorovaná nejednoznačná odpoveď pri koncentrácii približne 485-krát vyššej ako C_{max} v ľudskej dávke.

Mutagenéza

V bakteriálnom teste na mutagenitu selperkatinib nespôsobil mutácie.

Karcinogenéza

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na hodnotenie karcinogénneho potenciálu selperkatinibu.

Embryotoxicita / Teratogenita

Na základe údajov z reprodukčných štúdií na zvieratách a mechanizmu ich pôsobenia môže selperkatinib pri podávaní gravidným ženám spôsobovať poškodenia plodu. Podávanie selperkatinibu brezivým potkanom počas organogenézy pri maternálnych expozíciách, ktoré boli približne rovnaké ako expozície pozorované pri odporúčanej ľudskej dávke 160 mg dvakrát denne, mali za následok embryoletalitu a malformácie.

Reprodukčná toxicita

Výsledky štúdií uskutočnených u potkanov a miniprasiatok naznačujú, že selperkatinib by mohol narúšať fertilitu u samcov aj samíc.

V štúdiu skúmajúcej fertilitu u samcov potkanov bola pozorovaná od dávky závislá vyčerpanosť zárodočných buniek a retencia spermatidov na subklinických úrovniach AUC expozície (0,2-násobok klinickej expozície pri odporúčanej ľudskej dávke). Tieto účinky súviseli so zníženou hmotnosťou orgánov, zníženou motilitou spermii a so zvýšeným počtom abnormálnych spermii na úrovniach AUC expozície približne dvakrát vyšších ako klinická expozícia pri odporúčanej ľudskej dávke. Mikroskopické nálezy v štúdiu skúmajúcej fertilitu u samcov potkanov boli zhodné s účinkami v štúdiách s opakovanou dávkou u potkanov a miniprasiatok, v ktorých od dávky závislá nereverzibilná testikulárna degenerácia súvisela so zníženým počtom spermii v luminálnej tekutine v nadsemenníku na subklinických úrovniach AUC expozície (0,1 až 0,4-násobok klinickej expozície pri odporúčanej ľudskej dávke).

V štúdiu skúmajúcej fertilitu a skoré embryonálne štádium u samíc potkanov bolo pozorované zníženie počtu estrálnych cyklov ako aj embryoletalita na úrovniach AUC expozície, ktoré boli približne rovnaké ako klinická expozícia pri odporúčanej ľudskej dávke. V štúdiách s opakovanou dávkou u potkanov boli zaznamenané reverzibilné vaginálne mucifikácie s kornifikáciou jednotlivých buniek a zmenou estrálnych cyklov pri klinicky relevantných úrovniach AUC expozícií. U miniprasiatok bolo pozorované zníženie počtu žltých teliesok a/alebo cysty žltého telieska na subklinických AUC úrovniach klinických expozícií (0,07 až 0,3-násobok klinickej expozície pri odporúčanej ľudskej dávke).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal kapsuly

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E171)
oxid železitý (E172)

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E171)
brilantná modrá FCF (E133)

Zloženie čierneho farbiva kapsuly

šelak
etanol (96 percentný),
izopropylalkohol
butanol
propylénglykol
purifikovaná voda
koncentrovaný roztok amoniaku
hydroxid draselný
čierny oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Plastová fľaša

Každé balenie obsahuje 1 HDPE fľašku s plastovým skrutkovacím vrchnákom.

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly
Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly sa dodávajú v HDPE fľaši po 60 kapsúl.

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly
Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly sa dodávajú v HDPE fľaši po 60 kapsúl a v HDPE fľaši po 120 kapsúl.

Blistrové balenia

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly

Dodávajú sa ako PCTFE/PVC blistre uzavreté hliníkovou fóliou v blisterových kartónoch, v balení po 14, 42, 56 alebo 168 tvrdých kapsúl.

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly

Dodávajú sa ako PCTFE/PVC blistre uzavreté hliníkovou fóliou v blisterových kartónoch, v balení po 14, 28, 56 alebo 112 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. februára 2021
Dátum posledného predĺženia: 16. decembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports - PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a ods. 4 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

| Popis | Termín vykonania |
|---|-------------------------|
| Za účelom ďalšieho potvrdenia účinnosti a bezpečnosti selperkatinibu pri liečbe pacientov s NSCLC pozitívnym na RET fúzie, pokročilým karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na RET fúzie a RET-mutantným MTC, musí MAH predložiť finálne údaje z pivotnej štúdie LIBRETTO-001 do | 31. december 2023 |
| Za účelom ďalšieho potvrdenia účinnosti a bezpečnosti selperkatinibu pri liečbe pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc pozitívnym na fúzie RET musí MAH predložiť správu o klinickom skúšaní fázy 3 zo štúdie J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) skúmajúcej porovnanie selperkatinibu s liečbou na základe platiny a pemetrexedu s pembrolizumabom alebo bez neho u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim neskvamóznym NSCLC pozitívnym na fúzie RET. Správa o klinickom skúšaní musí byť predložená do | 31. december 2024 |
| Za účelom ďalšieho potvrdenia účinnosti a bezpečnosti selperkatinibu v liečbe pacientov s RET-mutantným medulárnym karcinómom štítnej žľazy musí MAH predložiť správu o klinickom skúšaní fázy 3 zo štúdie J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) porovnávajúcej selperkatinib s kabozantinibom alebo vandetanibom podľa lekárovej voľby u pacientov s progresívnym, pokročilým, doteraz inhibítorom kináz neliečeným, RET-mutantným MTC. Správa o klinickom skúšaní musí byť predložená do | 30. september 2025 |

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PLASTOVÉ FľaŠE - ŠKATULE PRE 40 MG TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly
selperkatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 40 mg selperkatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah zlikvidujte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1527/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Retsevmo 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
PLASTOVÉ FľaŠE - ŠTÍTOK PRE 40 MG TVRDÉ KAPSULY**

1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly
selperkatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 40 mg selperkatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepoužívajte, ak je vnútorné tesnenie porušené.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý obsah zlikvidujte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly logo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1527/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

BLISTROVÉ BALENIA - ŠKATULE PRE 40 MG TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly
selperkatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 40 mg selperkatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl
42 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
168 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah zlikvidujte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1527/004 (14 tvrdých kapsúl)
EU/1/20/1527/005 (42 tvrdých kapsúl)
EU/1/20/1527/006 (56 tvrdých kapsúl)
EU/1/20/1527/007 (168 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Retsevmo 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIA - BLISTROVÝ KARTÓN PRE 40 MG TVRDÉ KAPSULY**

1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly
selperkatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ráno

večer

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

**BLISTROVÉ BALENIA - BLISTRE VNÚTRI BLISTROVÉHO KARTÓNU PRE 40 MG
TVRDÉ KAPSULY**

1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo 40 mg
selperkatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PLASTOVÉ FľaŠE - ŠKATULE PRE 80 MG TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly
selperkatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 80 mg selperkatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl
120 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah zlikvidujte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1527/002 (60 tvrdých kapsúl)

EU/1/20/1527/003 (120 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Retsevmo 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
PLASTOVÉ FľaŠE - ŠTÍTOK PRE 80 MG TVRDÉ KAPSULY**

1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly
selperkatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 80 mg selperkatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl
120 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepoužívajte, ak je porušené vnútorné tesnenie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý obsah zlikvidujte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly logo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1527/002(60 tvrdých kapsúl)

EU/1/20/1527/003(120 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

BLISTROVÉ BALENIA - ŠKATULE PRE 80 MG TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly
selperkatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 80 mg selperkatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl
28 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
112 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah zlikvidujte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1527/008(14 tvrdých kapsúl)
EU/1/20/1527/009 (28 tvrdých kapsúl)
EU/1/20/1527/010 (56 tvrdých kapsúl)
EU/1/20/1527/011 (112 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Retsevmo 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
BLISTROVÉ BALENIA - BLISTROVÝ KARTÓN PRE 80 MG TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly
selperkatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ráno

večer

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

**BLISTROVÉ BALENIA - BLISTRE VNÚTRI BLISTROVÉHO KARTÓNU PRE 80 MG
TVRDÉ KAPSULY**

1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo 80 mg
selperkatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly selperkatinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Táto informácia je napísaná tak, aby to mohla čítať osoba, ktorá užíva tento liek. Ak tento liek dávate svojmu dieťaťu, nahraďte si v celom texte výraz „vy“ výrazom „vaše dieťa“.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Retsevmo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Retsevmo
3. Ako užívať Retsevmo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Retsevmo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Retsevmo a na čo sa používa

Retsevmo je protinádorový liek obsahujúci liečivo selperkatinib.

Používa sa na liečbu nasledujúcich typov rakoviny, ktoré sú spôsobené určitými abnormálnymi zmenami v géne RET a ktoré sa už rozšírili a/alebo sa nedajú chirurgicky odstrániť:

- druh nádorového ochorenia pľúc u dospelých, ktorý sa volá nemalobunkový karcinóm pľúc.
- nádorové ochorenie (akékoľvek) štítnej žľazy u dospelých.
- zriedkavý typ nádorového ochorenia štítnej žľazy, ktorý sa volá medulárny karcinóm štítnej žľazy, u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších.

Retsevmo sa môže predpísať vtedy, ak pri kontrole vášho nádorového ochorenia pľúc alebo štítnej žľazy predchádzajúce liečby zlyhali.

Lekár vám urobí test na zistenie, či má vaše nádorové ochorenie zmenu v géne RET, aby sa ubezpečil, že Retsevmo je pre vás vhodné.

Ako Retsevmo účinkuje

U pacientov, u ktorých nádorové ochorenie zmenilo gén RET, zmena v géne spôsobuje, že telo si vytvára abnormálnu RET bielkovinu, čo môže viesť k nekontrolovanému deleniu buniek a rastu rakoviny. Retsevmo blokuje činnosť abnormálnej RET bielkoviny, a tým môže spomaliť alebo zastaviť rakovinový rast. Môže tiež pomôcť nádor zmenšiť.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, aké má Retsevmo účinky alebo prečo vám tento liek predpísali, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Retsevmo

Neužívajte Retsevmo

- ak ste alergický na selperkatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Retsevmo, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte vysoký krvný tlak
- ak vám po elektrokardiograme (EKG) povedali, že máte poruchu srdcového rytmu, známu ako predĺžený QT interval.
- Retsevmo môže mať vplyv na plodnosť žien aj mužov, čo môže mať vplyv na vašu schopnosť mať deti. Ak sa vás to týka, porozprávajte sa so svojím lekárom.
- ak sa u vás v nedávnej minulosti objavilo závažné krvácanie.

Retsevmo môže spôsobovať reakcie z precitlivenosti, ako napríklad horúčku, vyrážku a bolesť. Ak sa u vás vyskytne niektorá z týchto reakcií, povedzte to svojmu lekárovi. Po vyšetrení príznakov vás môže lekár požiadať, aby ste užívali kortikosteroidy dovtedy, kým sa vám príznaky nezlepšia.

Keď užívate Retsevmo, môže dôjsť k rýchlemu rozpadu rakovinových buniek (syndróm rozpadu nádoru, tumour lysis syndrome, TLS). To môže spôsobiť nepravidelný srdcový tep, zlyhanie obličiek alebo nezvyčajné výsledky krvných testov. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak ste v minulosti mali problémy s obličkami alebo nízky krvný tlak, pretože to môže zvýšiť riziká spojené s TLS.

Pozri časť 4, „Možné vedľajšie účinky“ a ak máte nejaké príznaky, obráťte sa na svojho lekára.

Čo bude váš lekár kontrolovať pred liečbou a počas nej

- Retsevmo môže mať vplyv na váš krvný tlak. Pred liečbou Retsevmom a počas tejto liečby vám budú merať krvný tlak.
- Retsevmo môže mať vplyv na to, ako pracuje vaša pečeň. Okamžite informujte lekára v prípade, ak sa u vás objavia príznaky ťažkostí s pečeňou vrátane: žltacky (žlté sfarbenie kože a očí), straty chuti do jedla, nevoľnosti, vracania alebo bolesti v pravej hornej oblasti brucha.
- Retsevmo môže mať za následok abnormálne EKG. Pred liečbou Retsevmom a počas tejto liečby vám budú robiť EKG. Ak sa u vás objavia mdloby, povedzte to lekárovi, lebo to môže byť príznak abnormálneho EKG.
- Pred liečbou Retsevmom a počas tejto liečby vám budú pravidelne robiť krvné testy za účelom kontroly funkcie vašej pečene a elektrolytov (akými sú sodík, draslík, horčík a vápnik) v krvi.

Deti a dospelí

Retsevmo nie je určené pre pacientov, ktorí majú menej ako 18 rokov a majú rakovinu pľúc alebo štítnej žľazy inú ako je medulárna rakovina štítnej žľazy.

Indikácia medulárnej rakoviny štítnej žľazy sa nevzťahuje na deti, ktoré majú menej ako 12 rokov.

Iné lieky a Retsevmo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hlavne svojmu lekárovi alebo lekárnikovi pred začiatkom užívania Retsevma povedzte, či užívate:

- lieky, ktoré môžu zvyšovať koncentráciu Retsevma v krvi:
 - o klaritromycín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií)
 - o irakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (používané na liečbu plesňových infekcií)
 - o atazanavir, ritonavir, kobicistat (používané na liečbu infekcií HIV /AIDS)

- lieky, ktoré môžu znižovať účinnosť Retsevma:
 - o karbamazepín (používaný na liečbu epileptických záchvatov, nervovej bolesti, bipolárnej poruchy)
 - o rifampicín (používaný na liečbu tuberkulózy (TBC) a niektorých ďalších infekcií)
 - o ľubovník bodkovaný (bylinný produkt používaný na liečbu slabej depresie a úzkosti)
 - o repaglinid (používaný na liečbu cukrovky 2. typu a na kontrolu hladiny cukru v krvi)
 - o dasabuvir (používaný na liečbu hepatitídy typu C)
 - o selexipag (používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie)
 - o digoxín (používaný na liečbu srdcových ochorení)
 - o omeprazol, lansoprazol alebo iné inhibítory protónovej pumpy používané na liečbu pálenia záhy, vredov a refluxu žalúdočnej kyseliny. Ak užívate niektoré z týchto liekov, užívajte Retsevmo s väčším jedlom.
 - o ranitidín, famotidín alebo iné H2 blokátory používané na liečbu vredov a refluxu žalúdočnej kyseliny. Ak užívate niektoré z týchto liekov, musíte ich užívať 2 hodiny po užití Retsevma.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Retsevmo sa nemá užívať počas tehotenstva, pretože účinok Retsevma na ešte nenarodené dieťa nie je ešte známy.

Dojčenie

Počas liečby Retsevmom nedojčite, lebo Retsevmo môže dojčené dieťa poškodiť. Nie je známe, či Retsevmo prechádza do materinského mlieka. Nemali by ste dojčiť najmenej jeden týždeň po vašej poslednej dávke Retsevma.

Antikoncepcia

Odporúča sa, aby sa ženy vyhýbali otehotneniu a muži splodeniu dieťaťa počas liečby Retsevmom, lebo tento liek môže dieťa poškodiť. Ak existuje akákoľvek možnosť, že osoba užívajúca tento liek môže otehotnieť alebo môže splodiť dieťa, musí počas liečby Retsevmom a najmenej ešte jeden týždeň po poslednej dávke Retsevma používať vhodnú antikoncepčnú metódu.

Plodnosť

Retsevmo môže ovplyvniť vašu schopnosť mať deti. Pred liečbou sa poraďte so svojim lekárom a požiadajte o radu o ochrane plodnosti.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov musíte byť mimoriadne opatrný/á, pretože počas užívania Retsevma sa môžete cítiť unavený/á alebo môžete mať závrat.

3. Ako užívať Retsevmo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal ošetrojúci lekár alebo lekárnik, v dávke, ktorá vám bola predpísaná. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

Koľko užívať

Ošetrojúci lekár vám predpíše pre vás správnu dávku. Najvyššie odporúčané dávky sú nasledovné:

- telesná hmotnosť do 50 kg: 120 mg dvakrát denne
- telesná hmotnosť 50 kg a viac: 160 mg dvakrát denne

Retsevmo sa užíva dvakrát denne približne každý deň v tom istom čase, najlepšie ráno a večer.

Ak sa u vás počas užívania Retsevma objavia nejaké vedľajšie účinky, lekár vám môže znížiť dávku alebo užívanie lieku prerušiť či natrvalo ukončiť.

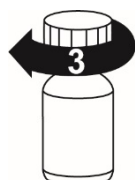
Kapsuly môžete užívať buď s jedlom alebo bez jedla. Kapsuly prehltnite vcelku a zapite pohárom vody. Pred prehltnutím kapsuly nežujte, nedrvtite ani nedeľte.

Fľaša je chránená poistným plastovým skrutkovacím uzáverom:

Fľašu otvoríte tak, že zatlačíte nadol plastový skrutkovací uzáver a otáčate ho proti smeru hodinových ručičiek, ako je to znázornené na obrázku.



Fľašu uzavrite zaskrutkovaním uzáveru v smere hodinových ručičiek nadoraz.



Ak užijete viac Retsevma, ako máte

Ak užijete príliš veľa kapsúl alebo ak niekto iný užije váš liek, obráťte sa na lekára alebo nemocnicu. Môže byť potrebné lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Retsevmo

Ak po užití dávky vraciate alebo ak ste dávku zabudli užiť, ďalšiu dávku užite v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Retsevmo

Neprestaňte Retsevmo užívať, pokiaľ vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Ihneď kontaktujte svojho lekára v prípade ktorejkoľvek z nasledujúcich možností:

- ťažkosti s pečeňou (ktoré sa môžu vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb a môžu súvisieť s takými odchýlkami v pečeňových krvných testoch, ako napríklad je zvýšené množstvo pečeňových enzýmov) vrátane: žltého farbenie kože a očí (žltáčka), tmavého moču, straty chuti do jedla, nevoľnosti či vracania alebo bolesti v pravej hornej časti žalúdočnej oblasti
- alergická reakcia s typickou horúčkou a svalovou/kĺbovou bolesťou sprevádzaná vyrážkou (ktorá sa môže vyskytnúť najviac u 1 z 10 osôb)
- vysoký krvný tlak (ktorý sa môže vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb)
- krvácanie s takými príznakmi ako je napríklad vykašliavanie krvi

Ak spozorujete ktorýkoľvek s nasledujúcich vedľajších účinkov, oznámte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté (vyskytujúce sa u viac ako 1 z 10 osôb)

- sucho v ústach
- hnačka
- vyčerpanosť alebo únava
- zápcha
- bolesť hlavy
- nevoľnosť (pocit na vracanie), bolesť brucha, vracanie
- znížená chuť do jedla
- zadržovanie tekutín, čo môže spôsobovať opuch rúk alebo členkov (edém)
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi, čo môže naznačovať, že obličky nepracujú správne (poruchy funkcie obličiek)
- odchýlky na EKG
- znížený počet krvných doštičiek, čo môže spôsobovať krvácanie a/alebo tvorbu podliatin
- príznaky krvácania
- horúčka alebo vysoká teplota
- vyrážka
- závrat
- znížený počet bielych krviniek
- nízka hladina horčíka v krvi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Retsevmo

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu fľaše alebo na blistrovom kartóne a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že vnútorné tesnenie je poškodené alebo vykazuje známky nedovolenej manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Retsevmo obsahuje

Liečivo je selperkatinib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 40 alebo 80 mg selperkatinibu.

Ďalšie zložky sú:

- obsah kapsuly: koloidný bezvodý oxid kremičitý, mikrokryštalická celulóza
- obal 40 mg kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171) a oxid železitý (E172).
- obal 80 mg kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171) a brilantná modrá FCF (E133).
- čierny atrament: šelak, etanol (96 percentný), izopropylalkohol, butanol, propylénglykol, čistená voda, koncentrovaný roztok amoniaku, hydroxid draselný, čierny oxid železitý

Ako vyzerá Retsevmo a obsah balenia

Retsevmo 40 mg sa dodáva ako šedá nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula s čiernym nápisom „Lilly“, „3977“ a „40 mg“.

Retsevmo 80 mg sa dodáva ako modrá nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula s čiernym nápisom „Lilly“, „2980“ a „80 mg“.

Retsevmo je dostupné v bielej nepriehľadnej plastovej fľaši obsahujúcej 60 kusov 40 mg tvrdých kapsúl alebo 60 či 120 kusov 80 mg tvrdých kapsúl. Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu.

Retsevmo je dostupné v blistrových baleniach po 14, 42, 56 či 168 kusov 40 mg tvrdých kapsúl alebo 14, 28, 56 či 112 kusov 80 mg tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

Príloha IV

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre selperkatinib dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Pri zvážení dostupných údajov o syndróme rozpadu nádoru (TLS), jedného hlásenia pozitívneho rechallenge (znovuobjavenie sa nežiaducej reakcie po opätovnom nasadení lieku), ťažko interpretovateľného kvôli pokročilému stavu ochorenia, TLS oficiálne uvádzaného pre niekoľko liekov tejto triedy, a vzhľadom na závažnosť udalosti, dospel výbor PRAC k záveru, že informácie o selperkatinibe sa majú zodpovedajúcim spôsobom doplniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre selperkatinib je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) selperkatinib je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii.