

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retsevmo 40 mg hårda kapslar

Retsevmo 80 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Retsevmo 40 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 40 mg selperkatinib.

Retsevmo 80 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 80 mg selperkatinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hårda kapslar.

Retsevmo 40 mg hårda kapslar

Grå ogenomskinlig kapsel, 6 x 18 mm (storlek 2), märkt med "Lilly", "3977" och "40 mg" i svart bläck.

Retsevmo 80 mg hårda kapslar

Blå ogenomskinlig kapsel, 8 x 22 mm (storlek 0), märkt med "Lilly", "2980" och "80 mg" i svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Retsevmo som monoterapi är avsett för behandling av vuxna med:

- *RET*-fusionspositiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC), som inte tidigare behandlats med *RET*-hämmare
- *RET*-fusionspositiv avancerad tyreoidcancer som kräver systemisk behandling, efter tidigare behandling med sorafenib och/eller lenvatinib.

Retsevmo som monoterapi är avsett för behandling av vuxna och ungdomar från 12 års ålder med *RET*-muterad avancerad medullär tyreoidcancer (MTC).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Retsevmo ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

RET-testning

Förekomsten av en *RET*-genfusion (NSCLC och icke-medullär tyreoideacancer) eller mutation (MTC) ska bekräftas med ett validerat test innan behandling med Retsevmo inleds.

Dosering

Den rekommenderade dosen Retsevmo baserad på kroppsvikt är:

- under 50 kg: 120 mg två gånger dagligen.
- 50 kg eller mer: 160 mg två gånger dagligen.

Om en patient kräks eller missar en dos ska patienten instrueras att ta nästa dos vid nästa planerade tillfälle. Ingen extra dos ska tas.

Behandlingen ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabla biverkningar.

Aktuell selperkatinihdos ska minskas med 50 % om läkemedlet samtidigt ges med en stark CYP3A-hämmare. Om behandlingen med CYP3A-hämmaren sätts ut ska selperkatinihdosen ökas (efter 3-5 halveringstider för hämmaren) till den dos som användes innan patienten började med hämmaren.

Dosjusteringar

För hantering av vissa biverkningar kan behandlingsuppehåll och/eller dosreduktion krävas. Justeringar av Retsevmodosen sammanfattas i tabell 1 och tabell 2.

Tabell 1 Rekommenderade dosjusteringar för Retsevmo vid biverkningar, baserat på kroppsvikt

Dosjustering	Vuxna och ungdomar ≥ 50 Kg	Vuxna och ungdomar < 50 Kg
Startdos	160 mg peroralt två gånger dagligen	120 mg peroralt två gånger dagligen
Första dosreduktionen	120 mg peroralt två gånger dagligen	80 mg peroralt två gånger dagligen
Andra dosreduktionen	80 mg peroralt två gånger dagligen	40 mg peroralt två gånger dagligen
Tredje dosreduktionen	40 mg peroralt två gånger dagligen	Ej relevant

Tabell 2 Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar

Biverkning		Dosjustering
Förhöjt ALAT eller ASAT	Grad 3 eller grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Gör uppehåll i behandlingen tills biverkan återgått till baslinjevärdet (se avsnitt 4.4 och 4.8). Återuppta behandlingen minskad med 2 dosnivåer. • Om selperkatiniib efter minst 2 veckor tolereras utan återkommande förhöjt ALAT eller ASAT, öka dosen med 1 dosnivå. • Om selperkatiniib tolereras utan att biverkningen återkommit under minst 4 veckor, öka till den dos som togs innan patienten fick förhöjt ASAT eller ALAT av grad 3 eller 4. • Sätt ut selperkatiniib permanent om förhöjt ALAT eller ASAT av grad 3 eller 4 återkommer trots dosjusteringar.
Överkänslighet	Alla grader	<ul style="list-style-type: none"> • Gör uppehåll i behandlingen tills biverkan gått tillbaka och sätt in kortikosteroider med dosen 1 mg/kg (se avsnitt 4.4 och 4.8). Återuppta selperkatiniib med dosen 40 mg två gånger dagligen samtidigt som steroidbehandlingen pågår. Sätt ut selperkatiniib vid återkommande överkänslighet. • Om selperkatiniib efter minst 7 dagar kan tolereras utan återkommande överkänslighetsreaktion, öka dosen stegvis med 1 dosnivå varje vecka tills den dos som användes före överkänslighetsreaktionen uppnåtts. Trappa ner steroiddosen när den slutliga selperkatiniibdosen har tolererats i minst 7 dagar.
Förlängt QT-intervall	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Gör uppehåll i behandlingen vid QTc-intervall på >500 ms tills QTc har återgått till <470 ms eller baslinjevärdet (se avsnitt 4.4). • Återuppta selperkatiniib med nästa lägre dosnivå.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Sätt ut selperkatiniib permanent om QT-förlängningen förblir okontrollerad efter två dosminskningar, eller om patienten uppvisar tecken och symtom på allvarlig arytm.

Hypertoni	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Patientens blodtryck ska kontrolleras innan behandling inleds. • Vid medicinskt signifikant hypertoni ska uppehåll med selperkatiniib göras tills blodtrycket är under kontroll med blodtryckssänkande läkemedel. Behandlingen ska återupptas med nästa lägre dosnivå om kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4 och 4.8).
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selperkatiniib ska sättas ut permanent om medicinskt signifikant hypertoni inte kan kontrolleras.
Blödningar	Grad 3 eller grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Gör uppehåll med selperkatiniib tills biverkan återgått till baslinjen. • Sätt ut selperkatiniib vid allvarliga eller livshotande blödningar.
Interstitiell lungsjukdom (ILD)/ Pneumoni	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Gör uppehåll med selperkatiniib tills biverkan har försvunnit. • Behandling ska återupptas med reducerad dos. • Sätt ut selperkatiniib vid återkommande ILD/pneumoni.
	Grad 3 eller grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Sätt ut selperkatiniib.
Övriga biverkningar	Grad 3 eller grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Gör uppehåll med selperkatiniib tills biverkan återgått till baslinjen. • Sätt ut selperkatiniib vid allvarliga eller livshotande biverkningar.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering baserat på ålder behövs (se avsnitt 5.2).

Man såg inga skillnader i behandlingsrelaterade biverkningar eller på selperkatiniibs effektivitet hos patienter som var ≥ 65 år och yngre patienter. Data på patienter ≥ 75 år är begränsade.

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras för patienter med lätt, måttlig eller grav njurfunktionsnedsättning. Det finns inga data på patienter med terminal njursjukdom eller på patienter som får dialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion måste övervakas noga. Dosen behöver inte justeras för patienter med lätt (Child–Pugh klass A) eller måttligt (Child–Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh klass C) ska behandlas med 80 mg selperkatiniib två gånger dagligen (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Retsevmo ska inte ges till barn under 12 år.

Det finns inga data på barn eller ungdomar med RET-fusionspositiv NSCLC eller tyreoideacancer. Retsevmo är avsett att användas från 12 års ålder för behandling av patienter med RET-muterad medullär tyreoideacancer (MTC) (se avsnitt 5.1). Data är mycket begränsad på RET-muterad MTC hos barn och ungdomar under 18 år. Dosen ska anpassas efter patientens kroppsvikt (se avsnitt 4.2). Baserat på resultat från en preklinisk studie (se avsnitt 5.3) bör öppna tillväxtplattor hos ungdomar

övervakas. Uppehåll eller utsättande av behandlingen bör övervägas och grunda sig i allvarlighetsgrad på eventuella avvikelser i tillväxtplattan samt en individuell risk/nytta-bedömning.

Administreringssätt

Retsevmo är avsett för oral användning.

Kapslarna ska sväljas hela (patienterna ska inte öppna, krossa eller tugga kapslarna innan de sväljs). De kan tas med eller utan föda.

Doserna ska tas vid ungefär samma tid varje dag.

Retsevmo måste tas i samband med måltid om det används tillsammans med en protonpumpshämmare (se avsnitt 4.5).

Retsevmo ska tas 2 timmar före, eller 10 timmar efter, samtidig behandling med H₂-receptorantagonist (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

Allvarliga, livshotande eller dödliga fall av ILD/pneumonit har rapporterats hos patienter som behandlats med selperkatiniib (se avsnitt 4.8). Övervaka patienter med avseende på lungsymtom som tyder på ILD/pneumonit. Patienter som uppvisar akuta eller förvärrade luftvägssymtom som kan tyda på ILD (t.ex. dyspné, hosta och feber) ska omedelbart undersökas för ILD. Gör uppehåll med selperkatiniib och behandla som medicinskt lämpligt. Baserat på svårighetsgraden av ILD/pneumonit ska dosen av selperkatiniib antingen sättas ut temporärt, minskas eller sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)/ aspartataminotransferas (ASAT)

Förhöjt ALAT grad ≥ 3 och ASAT grad ≥ 3 rapporterades hos patienter som fick selperkatiniib (se avsnitt 4.8). ALAT och ASAT ska kontrolleras innan selperkatiniibbehandling inleds, varannan vecka under de första 3 månaderna, en gång i månaden under de följande 3 månaderna, och i övrigt när kliniskt indicerat. Selperkatiniibdosen kan behöva justeras beroende på graden av ALAT- eller ASAT-förhöjning (se avsnitt 4.2).

Hypertoni

Hypertoni rapporterades hos patienter som fick selperkatiniib (se avsnitt 4.8). Patientens blodtryck ska kontrolleras innan selperkatiniibbehandling inleds, samt under behandlingen och behandlas efter behov med rutinmässig blodtryckssänkande behandling. Selperkatiniibdosen kan behöva justeras beroende på graden av blodtryckshöjning (se avsnitt 4.2). Selperkatiniib ska sättas ut permanent om medicinskt signifikant hypertoni inte kan kontrolleras med blodtryckssänkande läkemedel.

Förlängt QT-intervall

Förlängt QT-intervall rapporterades hos patienter som fick selperkatiniib (se avsnitt 5.1). Selperkatiniib ska användas med försiktighet till patienter med medfött långt QT-syndrom, förvärvat långt QT-syndrom, eller andra kliniska tillstånd som predisponerar för arytmier.

Innan behandling med selperkatiniib inleds ska patienterna ha ett QTc-intervall på ≤ 470 ms och serumelektrolyter inom det normala referensintervallet. Elektrokardiogram och serumelektrolyter ska kontrolleras hos alla patienter efter en veckas behandling med selperkatiniib, minst en gång i månaden under de första 6 månaderna och i övrigt när kliniskt indicerat, med frekvensen anpassad efter riskfaktorer som diarré, kräkningar och/eller illamående. Hypokalemi, hypomagnesemi och

hypokalcemi ska korrigeras innan selperkatiniib sätts in, samt under behandlingen. QT-intervallet ska kontrolleras med EKG mer frekvent hos patienter som samtidigt behöver behandling med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet.

Selperkatiniibdosen kan behöva justeras eller behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.2).

Hypotyreos

Hypotyreos rapporterades hos patienter som fick selperkatiniib (se avsnitt 4.8). Mätning av sköldkörtelfunktion rekommenderas för alla patienter före insättning av selperkatiniib. Patienter med hypotyreos bör behandlas enligt klinisk praxis innan behandlingsstart. Alla patienter bör observeras noggrant under behandling med selperkatiniib avseende tecken och symtom på sköldkörteldysfunktion, och tyrodeafunktionen bör undersökas regelbundet under behandlingen. Patienter som utvecklar sköldkörteldysfunktion bör behandlas enligt klinisk praxis. Patienter kan få ett otillräckligt svar på substitutionsbehandling med levotyroxin (T4) då selperkatiniib kan hämma omvandlingen av levotyroxin till liotyronin (T3) och tillskott med liotyronin kan behövas (se avsnitt 4.5).

Starka CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare ska undvikas på grund av risken för minskad effekt av selperkatiniib (se avsnitt 4.5).

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor och män

Fertila kvinnor måste använda ett högeffektivt preventivmedel under behandlingen och i minst en vecka efter den sista dosen selperkatiniib. Män vars partner är en fertil kvinna måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst en vecka efter den sista dosen selperkatiniib (se avsnitt 4.6).

Fertilitet

Baserat på icke-kliniska säkerhetsresultat kan såväl manlig som kvinnlig fertilitet försämrats av behandling med Retsevmo (se avsnitt 4.6 och 5.3). Både män och kvinnor bör söka rådgivning om fertilitetsbevarande åtgärder före behandlingen.

Överkänslighet

Överkänslighet rapporterades hos patienter som fick selperkatiniib. Majoriteten av dessa fall sågs hos patienter med NSCLS som tidigare behandlats med anti-PD-1- eller anti-PD-L1-behandling (se avsnitt 4.8). Tecken och symtom på överkänslighet inkluderade feber, hudutslag och artralgi eller myalgi, med samtidigt minskat antal trombocyter eller förhöjda aminotransferaser.

Gör uppehåll med selperkatiniib vid överkänslighet och sätt in behandling med kortikosteroider. Selperkatiniibdosen kan behöva justeras beroende på graden av överkänslighetsreaktion (se avsnitt 4.2). Steroidbehandlingen ska fortsätta tills patienten når måldosen och därefter trappas ned. Sätt ut selperkatiniib permanent vid återkommande överkänslighet.

Blödningar

Allvarliga och även dödliga blödningar har rapporterats hos patienter som får selperkatiniib (se avsnitt 4.8).

Sätt ut selperkatiniib permanent hos patienter med allvarlig eller livshotande blödning (se avsnitt 4.2).

Tumörlyssyndrom (TLS)

Fall av TLS har observerats hos patienter vilka behandlats med selperkatiniib. Riskfaktorer för TLS inkluderar hög tumörbörda, preexisterande kronisk njursvikt, oliguri, dehydrering, hypotoni och sur

urin. Dessa patienter bör övervakas noggrant och behandlas såsom kliniskt indicerat. Lämplig profylax inklusive hydrering bör övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på selperkatiniibs farmakokinetik

Selperkatiniib metaboliseras via CYP3A4. Läkemedel som kan påverka CYP3A4-enzymets aktivitet kan därför förändra selperkatiniibs farmakokinetik.

Selperkatiniib är ett substrat till P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP) *in vitro*, dock verkar inte dessa transportörer begränsa det orala upptaget av selperkatiniib eftersom dess orala biotillgänglighet är 73 % och exponeringen ökade minimalt vid samtidig administrering av P-gp-hämmaren rifampicin (en ökning av AUC_{0-24} för selperkatiniib med cirka 6,5 % och av C_{max} med cirka 19 %).

Substanser som kan öka plasmakoncentrationen av selperkatiniib

Samtidig administrering av en engångsdos selperkatiniib 160 mg och itrakonazol, en stark CYP3A-hämmare, ökade C_{max} för selperkatiniib med 30 % och AUC med 130 % jämfört med då enbart selperkatiniib administrerades. Om starka CYP3A- och/eller P-gp-hämmare, t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, posakonazol och nefazodon, måste ges samtidigt ska selperkatiniibdosen reduceras (se avsnitt 4.2).

Substanser som kan minska plasmakoncentrationen av selperkatiniib

Samtidig administrering av rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare, resulterade i en minskning av AUC för selperkatiniib med cirka 87 % och av C_{max} med cirka 70 % jämfört med då enbart selperkatiniib administrerades. Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare, t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*), ska därför undvikas.

Effekter av selperkatiniib på andra läkemedels farmakokinetik (ökad plasmakoncentration)

Känsliga CYP2C8-substrat

Selperkatiniib ökade C_{max} för repaglinid (ett substrat till CYP2C8) med cirka 91 % och AUC med cirka 188 %. Samtidig administrering av känsliga CYP2C8-substrat (t.ex. odiakvin, cerivastatin, enzalutamid, paklitaxel, repaglinid, torasemid, sorafenib, rosiglitazon, buprenorfin, selexipag, dasabuvir och montelukast) ska därför undvikas.

Känsliga CYP3A4-substrat

Selperkatiniib ökade C_{max} för midazolam (ett CYP3A4-substrat) med cirka 39 % och AUC med cirka 54 %. Samtidig användning av känsliga CYP3A4-substrat (t.ex. alfentanil, avanafil, buspiron, konivaptan, darifenacin, darunavir, ebastin, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloxegol, nisoldipin, sakvinavir, simvastatin, tipranavir, triazolam, vardenafil) ska därför undvikas.

Samtidig administrering med läkemedel som påverkar gastriskt pH

Selperkatiniibs löslighet är pH-beroende, med lägre löslighet vid högre pH-värden. Inga kliniskt signifikanta skillnader i selperkatiniibs farmakokinetik observerades när substansen administrerades samtidigt med multipla dagliga doser ranitidin (H_2 -receptorantagonist) som gavs 2 timmar efter selperkatiniibdosen.

Samtidig administrering med läkemedel som är protonpumpshämmare

Samtidig administrering med multipla dagliga doser omeprazol (en protonpumpshämmare) minskade AUC_{0-INF} och C_{max} när selperkatiniib gavs i fastande tillstånd. Samtidig administrering med multipla

dagliga doser omeprazol ledde inte till någon signifikant förändring av AUC_{0-12h} eller C_{max} för selperkatnib när Retsevmo gavs tillsammans med föda.

Samtidig administrering med läkemedel som är substrat till transportproteiner

Selperkatnib hämmar det renala transportproteinet MATE1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*). *In vivo* kan interaktioner mellan selperkatnib och kliniskt relevanta substrat till MATE1, t.ex. kreatinin, förekomma (se avsnitt 5.2).

Selperkatnib hämmar P-gp och BCRP *in vitro*. *In vivo* ökar selperkatnib C_{max} och AUC för dabigatran, ett P-gp substrat, med 43% respektive 38%. Därmed bör försiktighet iaktas vid behandling med ett känsligt P-gp-substrat (t.ex. fexofenadin, dabigatranetexilat, kolkicin, saxagliptin), framförallt de med smala terapeutiska index (t.ex. digoxin) (se avsnitt 5.2).

Läkemedel som kan vara mindre effektiva vid samtidig behandling med selperkatnib

Selperkatnib skulle kunna hämma D2-dejodinas och därigenom minska omvandlingen av levotyroxin (T4) till liotyronin (T3), varvid patienter kan få ett otillräckligt svar på substitution med levotyroxin och tillägg med liotyronin kan behövas (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor och män

Fertila kvinnor måste använda ett högeffektivt preventivmedel under behandlingen och i minst en vecka efter den sista dosen selperkatnib. Män vars partner är en fertil kvinna måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst en vecka efter den sista dosen selperkatnib.

Graviditet

Det finns inga data från användning av selperkatnib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Retsevmo rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Läkemedlet ska endast användas under graviditet om den potentiella fördelen för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om selperkatnib utsöndras i bröstmjolk. En risk för nyfödda barn/spädbarn som ammas kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Retsevmo och i minst en vecka efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av selperkatnib på människans fertilitet. Baserat på resultat från djurstudier kan såväl manlig som kvinnlig fertilitet försämrats av behandling med Retsevmo (se avsnitt 5.3). Både män och kvinnor bör söka rådgivning om fertilitetsbevarande åtgärder före behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Retsevmo kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska rekommenderas att vara försiktiga vid framförande av fordon eller användning av maskiner om de får symtom som trötthet eller yrsel under behandlingen med Retsevmo (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste allvarliga biverkningarna är buksmärta (2,5 %), överkänslighet (2,0 %), diarré (1,9 %), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (1,5 %), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (1,5 %). Retsevmo sattes ut permanent på grund av biverkningar under behandlingen, oavsett orsak, hos 8,0 % av patienterna. Biverkningar som resulterade i permanent utsättning (två eller fler patienter) var förhöjt ALAT (0,6 %), utmattning (0,6 %), förhöjt ASAT (0,5 %), överkänslighet (0,3, %) och trombocytopeni (0,3 %).

Tabell över biverkningar

De biverkningar som rapporterats hos 796 patienter som behandlats med selperkatiniib presenteras i tabell 3.

Biverkningarna är indelade efter MedDRA organsystem.

Frekvensgrupperna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Mediantiden för behandling med selperkatiniib var 21,3 månader.

Tabell 3 Biverkningar hos patienter behandlade med enbart selperkatiniib (LIBRETTO-001; N=796)

MedDRA organsystem	Biverkning		
		Frekvens alla grader	Frekvens Grad ≥ 3
Immunsystemet ^a	Överkänslighet ^c	Vanliga	Vanliga [*]
Endokrina systemet	Hypotyreos	Mycket vanliga	Mindre vanliga [*]
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit	Mycket vanliga	Mindre vanliga [*]
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^d	Mycket vanliga	Vanliga [*]
	Yrsel ^e	Mycket vanliga	Mindre vanliga [*]
Hjärtat	Förlängt QT-intervall på EKG ^f	Mycket vanliga	Vanliga [*]
Blodkärll	Blödning ⁿ	Mycket vanliga	Vanliga
	Hypertoni ^g	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit ^o	Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Buksmäta ^h	Mycket vanliga	Vanliga [*]
	Diarré ⁱ	Mycket vanliga	Vanliga [*]
	Illamående	Mycket vanliga	Vanliga [*]
	Kräkningar	Mycket vanliga	Vanliga [*]
	Förstoppning	Mycket vanliga	Mindre vanliga [*]
	Muntorrhet ^j	Mycket vanliga	-
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ^k	Mycket vanliga	Mindre vanliga [*]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Mycket vanliga	Mindre vanliga [*]
	Trötthet ^l	Mycket vanliga	Vanliga [*]
	Ödem ^m	Mycket vanliga	Mindre vanliga [*]
Undersökningar ^b	Förhöjt ASAT	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Förhöjt ALAT	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Minskat antal trombocyter	Mycket vanliga	Vanliga
	Minskat antal lymfocyter	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Minskat magnesiumvärde	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Förhöjt kreatinin	Mycket vanliga	Vanliga

* Inkluderar endast biverkningar av grad 3.

^a Överkänslighetsreaktioner visade sig som makulopapulärt utslag, ofta föregånget av feber med artralgi/myalgi under den första behandlingscykeln (oftast mellan dag 7 och 21).

^b Baserat på laboratorieanalyser. Procentandelen beräknas på antalet patienter med bedömning från baslinjen och minst en bedömning efter baslinjen som nämnare, vilket var 765 för minskat antal lymfocyter, 787 för minskat magnesium och 791 för de övriga.

^c Överkänslighet inkluderar läkemedelsöverkänslighet och överkänslighet

^d Huvudvärk inkluderar huvudvärk, sinuit och spänningshuvudvärk.

^e Yrsel inkluderar yrsel, svindel, presynkope och postural yrsel.

^f Elektrokardiogram QT förlängt inkluderar elektrokardiogram QT förlängt och Elektrokardiogram QT-intervall onormalt.

^g Hypertoni inkluderar högt blodtryck och förhöjt blodtryck.

^h Buksmäta inkluderar buksmärtor, övre buksmärtor, obehag i buken, nedre buksmärtor och magmärtor.

ⁱ Diarré inkluderar diarré, anal inkontinens, brådskanie avföring, frekventa tarm rörelser och gastrointestinal hypermotilitet.

^j Muntorrhet inkluderar muntorrhet och torrhet i slemhinnan.

^k Utslag inkluderar utslag, utslag makulopapulärt, erytematösa utslag, utslag på makula, pruritiska utslag, papulära utslag, morbilliforma utslag.

^l Trötthet inkluderar trötthet, asteni och sjukdomskänsla.

^m Ödem inkluderar perifert ödem, ansiktsödem, periorbitalt ödem, svullnad ansikte, perifer svullnad, lokaliserat ödem, ögonlocksödem, ögonsvullnad, lymfödem, orbitalt ödem, ögonödem, ödem, svullnad, scrotalödem och svullnad.

ⁿ Blödning inkluderar näsblod, hematuri, kontusion, hemopty, rektal blödning, hematochezi, ekkymos, petekier, vaginal blödning, förekomst av blodurin, gastrisk blödning, traumatiskt hematom, cerebral blödning, tandköttsblödning, blödning i mun, blödning i purpura, blodblåsor, intrakranial blödning, spontan blödning, subaraknoidal blödning, subdural blödning, hematom i bukväggen, anal blödning, angina bullosa haemorrhagica, konjunktival blödning, disseminerad intravaskulär koagulation, divertikel intestinal hemorragisk, ögonblödning, gastrointestinal blödning, hematemes, blödning, blödning subkutan, hemorragisk stroke, hemorrojdblödning, leverhematom, leverblödning, intraabdominal blödning, larynxblödning, nedre gastrointestinal blödning, melena, ockult blodpositiv, bäckenhematom, periorbitalt hematom, periorbitalt blödning, pharynxblödning, post-operativ blödning, menopausal blödning, lungkontusion, retinal blödning, retroperitonealt hematom, skleral blödning, hudblödning, övre gastrointestinala blödning, livmoderblödning och kärlpunkts hematom.

^o Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit inkluderar, pneumonit, strålningspneumonit, alveolit, bronkiolit och pulmonell strålningsskada.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjda aminotransferaser ASAT/ALAT

Baserat på laboratorieanalyser rapporterades förhöjt ALAT och ASAT hos 55,5 % respektive 58,9 % av patienterna. ALAT- eller ASAT-förhöjning av grad 3 eller 4 rapporterades hos 11,8 % respektive 10,6 % av patienterna.

Mediantiden till debut var: ASAT-förhöjning 4,3 veckor (intervall: 0,7-151,7), ALAT-förhöjning 4,3 veckor (intervall: 0,9-144,0).

Dosjustering rekommenderas för patienter som utvecklar ALAT- eller ASAT-förhöjning av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.2).

Förlängt QT-intervall

Bland de 792 patienter vilka hade en genomgång av EKG-data visade att 7,3 % av patienterna hade ett högsta QTc-värde efter baslinjen på >500 ms, och 19,8 % av patienterna hade en högsta förlängning av QTc-intervall från baslinjen på >60 ms. Vid den sista mätningen av värdet efter baslinjen rapporterades en förlängning av QTc-värdet med >60 ms hos 2,1 % av patienterna.

Inga rapporter om *torsades des pointes*, plötslig död, kammartakykardi, kammarflimmer eller kammarfladder relaterade till selperkatnib förekom. Ingen patient avbröt behandlingen på grund av QTc-förlängning.

Retsevmobehandlingen kan vid behov avbrytas eller dosjusteras (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hypertoni

Hos de 793 patienter som gjorde blodtrycksmätningar var den högsta ökningen av det systoliska blodtrycket från baslinjen i median 31 mmHg (intervall: -12, +96). Endast

10,8 % av patienterna hade samma blodtryck som vid baslinjen under hela behandlingstiden, 42,2 % fick en ökning med 1 grad, 37,1 % med 2 grader och 9,3 % med 3 grader. En behandlingsframkallad biverkan av hypertoni rapporterades hos 43,9 % av patienterna med anamnes på hypertoni (8,2 % med grad 3, 4) och 38,8 % av patienterna utan anamnes på hypertoni (13,7 % med grad 3 eller 4).

Grad 3 hypertoni (definierat som ett högsta systoliskt blodtryck överstigande 160 mmHg) inträffade hos totalt 19,6 % av patienterna. Grad 4 behandlingsframkallad hypertoni rapporterades hos 0,1 % av patienterna. Det diastoliska blodtrycket ökade på liknande sätt, dock inte i samma omfattning.

En patient avbröt behandlingen permanent på grund av hypertoni. Dosjustering rekommenderas för patienter som utvecklar hypertoni (se avsnitt 4.2). Selperkatnib ska sättas ut permanent om medicinskt signifikant hypertoni inte kan kontrolleras med blodtryckssänkande behandling (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet

Tecken och symtom på överkänslighet inkluderade feber, hudutslag och artralgi eller myalgi, med samtidigt minskat antal trombocyter eller förhöjda aminotransferaser.

I studie LIBRETTO-001 hade 24,7% (197/796) av patienterna som behandlats med selperkatiniib tidigare fått anti-PD-1- eller anti-PD-L1-behandling. Överkänslighet inträffade hos totalt 5,9% (47/796) av patienterna som fick selperkatiniib. Grad 3 överkänslighet inträffade hos 1,9% (15/796) av patienterna.

Av de 47 patienterna med överkänslighetsreaktioner hade 55,3% (26/47) NSCLC och tidigare fått anti-PD-1- eller anti-PD-L1-behandling.

Grad 3 överkänslighet inträffade hos 3,6% (7/197) av de patienter som tidigare behandlats med anti-PD-1- eller anti-PD-L1.

Mediantiden till debut var 1,9 veckor (intervall: 0,7 till 112,1 veckor): 1,7 veckor hos patienter med tidigare anti-PD-1- eller anti-PD-L1-behandling och 4,4 veckor hos patienter som inte tidigare fått anti-PD-1- eller anti-PD-L1 immunterapi.

Retsevmbehandlingen kan vid behov avbrytas eller dosjusteras (se avsnitt 4.2).

Blödningar

Blödningar av grad ≥ 3 förekom hos 3,1 % av patienterna som behandlades med selperkatiniib, varav 4 fall (0,5 %) fick dödlig utgång; två fall med cerebral blödning och ett fall vardera med blödning på trakeostomistället och hemoptys. Mediantiden till debut var 24,3 veckor (intervall; 0,1 till 147,6 veckor).

Selperkatiniib ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig eller livshotande blödning (se avsnitt 4.2).

Ytterligare information om särskilda populationer

Pediatrisk population

I LIBRETTO-001 deltog 3 patienter <18 år (intervall; 15-17 år). Säkerheten för selperkatiniib för barn under 18 år har inte fastställts.

Äldre

Bland de patienter som fått selperkatiniib var 24,4 % ≥ 65 -74 år, 8,3 % var 75-84 år och 1,0 % var ≥ 85 år. Frekvensen för allvarliga biverkningar var högre hos patienter som var ≥ 65 -74 år (51,5 %), 75-84 år (56,1 %) och ≥ 85 år (100,0 %) än hos patienter som var <65 år (39,4 %).

Frekvensen för biverkningar som ledde till utsättning av selperkatiniib var högre hos patienter som var ≥ 65 -74 år (7,2 %), 75-84 år (18,2 %) och ≥ 85 år (25,0 %) än hos patienter som var <65 år (6,8 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella biverkningssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering har inte fastställts. Vid misstänkt överdosering ska stödjande behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX22

Verkningsmekanism

Selperkatinib är en hämmare av *RET*-tyrosinkinasreceptorn (*RET* = *rearranged during transfection*). Selperkatinib hämmade vildtyp-*RET* och flera muterade *RET*-isoformer, liksom VEGFR1 och VEGFR3, med IC50-värden från 0,92 nM till 67,8 nM. I andra enzymanalyser hämmade selperkatinib även FGFR 1, 2 och 3 vid högre koncentrationer som fortfarande kunde uppnås kliniskt. I en bindningsanalys vid koncentrationen 1 µM selperkatinib sågs en signifikant antagonistbindande aktivitet (>50 %) för 5-HT-transportören (serotonin) (70,2 % antagonist) och α2C-adrenoreceptorn (51,7 % antagonist). Koncentrationen 1 µM är cirka 7 gånger högre än maximal obunden plasmakoncentration vid den effektiva selperkatinibdosen.

Vissa punktmutationer i *RET* eller kromosomala omfördelningar som involverar fusion av *RET* och olika partners inom läsramen, kan leda till konstitutivt aktiverade chimära *RET*-fusionsproteiner som kan vara drivande i cancerutvecklingen genom att främja cellproliferation i tumörcellinjerna. I tumörmodeller *in vitro* och *in vivo* uppvisade selperkatinib aktivitet mot tumören i celler med konstitutiv aktivering av *RET*-protein som resultat av genfusioner och -mutationer, såsom CCDC6-*RET*, KIF5B-*RET*, *RET* V804M och *RET* M918T. Dessutom uppvisade selperkatinib effekt mot tumörer hos möss med en intrakraniellt implanterad *RET*-fusionspositiv tumör från en patient.

Farmakodynamiska egenskaper

Hjärtats elektrofysiologi

I en grundlig QT-studie på 32 friska försökspersoner, med positiv kontroll, påvisades inga större förändringar (dvs. >20 ms) av QTc-intervallet vid selperkatinibkoncentrationer som motsvarar dem som ses vid ett terapeutiskt doseringsschema. En analys av exponering-respons tydde på att supratherapeutiska koncentrationer kunde leda till ett förlängt QTc på >20 ms.

Hos patienter som fick selperkatinib rapporterades förlängt QT-intervall. Behandlingsavbrott eller dosjustering kan därför behövas hos patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Retsevmo har utvärderats hos vuxna patienter med *RET*-fusionspositiv avancerad NSCLC och *RET*-fusionspositiv avancerad tyreoidcancer, samt och hos vuxna och ungdomar med *RET*-muterad avancerad MTC, som deltog i en öppen klinisk enarmad multicenterprövning i fas 1/2: LIBRETTO-001-studien. Studien bestod av två delar: fas 1 (doseskalering) och fas 2 (doseexpansion). Primärt syfte med fas 1 var att fastställa den rekommenderade dosen selperkatinib för fas 2. Primärt syfte med fas 2 var att utvärdera selperkatinibs antitumorala effekt genom att bestämma ORR, enligt bedömning av en oberoende granskningskommitté. Patienter med mätbar eller icke-mätbar sjukdom, bedömt enligt RECIST 1.1, med evidens på en *RET*-genförändring i tumören och med behandlingssvikt vid, eller intolerans mot, standardbehandling rekryterades. Patienter med CNS-metastaser kunde delta i prövningen om de var stabila, medan patienter med symptomatisk primär CNS-tumör, metastaser, leptomeningeal karcinomatosis eller ryggmärgskompression exkluderades. Patienter med annan känd förändring som driver cancerutveckling förutom *RET*, patienter med kliniskt signifikant pågående kardiovaskulär sjukdom eller med hjärtinfarkt i anamnesen, eller med QTc-intervall på >470 ms, exkluderades.

Patienter i fas 2-delen av studien fick Retsevmo 160 mg peroralt två gånger dagligen fram till oacceptabla biverkningar eller sjukdomsprogression. Förändring av *RET*-genen bestämdes prospektivt på lokala laboratorier med nästa-generationsssekvensering (NGS), polymeraskedjereaktion (PCR) eller fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH). De primära effektmåten var total responsfrekvens (ORR) bedömt av en blindad oberoende granskningskommitté (IRC) i enlighet med RECIST v.1.1. Sekundära effektmått inkluderade responsduration (DOR), progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

Behandlingsnaiv *RET*-fusionspositiv NSCLC

Av de 356 *RET*-fusionspositiva NSCLC-patienter som inkluderades i LIBRETTO-001 var 69 behandlingsnaiva. Medianåldern var 63 år (intervall 23 år till 92 år). 62,3 % av patienterna var kvinnor. 69,6 % av patienterna var vita, 18,8 % var asiatiska, 5,8 % var svarta och 69,6 % rökte aldrig.

De flesta patienter (98,6 %) hade metastaserad sjukdom vid rekryteringen och 23,2 % hade CNS-metastaser vid baslinjen enligt bedömning av utredaren. ECOG-prestandastatus rapporterades som 0-1 (94,2 %) eller 2 (5,8 %). Den vanligaste fusionspartnern var KIF5B (69,6 %), följt av CCDC6 (14,5 %) och sedan NCOA4 (1,4 %). Effektergebnat för behandlingsnaiva RET-fusionspositiva NSCLC-patienter sammanfattas i Tabell 4.

Tabell 4 Objektiv respons och responsduration

	Patienter lämpliga för effektbedömning Bedömt av IRC
n	69
Objektiv respons (CR + PR)	
(95 % KI)	84,1 (73,3; 91,8)
Komplett respons n (%)	4 (5,8)
Partiell respons n (%)	54 (78,3)
Responsduration (månader)*	
Median, (95 % KI)	20,21 (13,0, NE)
Frekvens (%) av patienter med varaktighet av svar	
≥ 6 månader (95% KI)	87,7 (75,9, 93,9)
≥ 12 månader (95% KI)	66,1 (51,6, 77,3)

NE = kan inte beräknas

*Medianduration för uppföljningen var 20,27 månader (25:e; 75:e percentilen: 12,9; 26,7 Brytdatum: 15 juni 2021

Tidigare behandlad RET-fusionspositiv icke-småcellig lungcancer

Av de 247 patienter som tidigare behandlats med platinuminnehållande kemoterapi. Medianåldern var 61 år (intervall 23 till 81 år). 56,7 % av patienterna var kvinnor. 43,7 % var vita, 47,8 % var asiater, 4,9 % var svarta 66,8 % hade aldrig rökt. De flesta patienterna (97,2 %) hade metastaserad sjukdom vid rekryteringen och 31,2 % hade CNS-metastaser vid baslinjen enligt bedömning av utredaren. ECOG-prestandastatus rapporterades som 0-1 (97,2 %) eller 2 (2,8 %). Den vanligaste fusionspartnern var KIF5B (61,9 %), följt av CCDC6 (21,5 %) och NCOA4 (2,0 %). Medianantalet tidigare systemiska terapier var 2 (intervall 1–15) och 43,3 % (n = 107/247) fick 3 eller fler tidigare systemiska kurer; tidigare behandlingar inkluderade anti-PD1/PD L1-terapi (58,3%), multikinashämmare (MKI) (34,4%) och taxaner (34,8%); 39,3 % hade annan systemisk terapi. Effektergebnat för tidigare behandlad RET-fusionspositiv avancerad NSCLC sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5 Objektiv respons och responsduration

	Patienter lämpliga för effektbedömning Bedömt av IRC
n	247
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % KI)	61,1 (54,7; 67,2)
Komplett respons n (%)	18 (7,3)
Partiell respons n (%)	113 (53,8)

Responsduration (månader)*	
Median(95 % KI)	28,58 (20,4, NE)
Frekvens (%) av patienter med varaktighet av svar	
≥ 6 månader (95% KI)	86,9 (80,3, 91,5)
≥ 12 månader (95% KI)	73,1 (64,9, 79,7)

NE = kan inte beräknas

*Medianduration för uppföljningen var 21,19 månader (25:e; 75:e percentilen: 16,6; 26,0)

Brytdatum: 15 juni 2021

CNS-respons vid RET-fusionspositiv NSCLC

CNS ORR bedömd av IRC var 84,6 % (22/26; 95 % KI: 65,1, 95,6) hos 26 patienter med mätbar sjukdom. CR observerades hos 7 (26,9 %) patienter och PR hos 15 (57,7 %) patienter. Median CNS DOR var 9,36 månader (95 % KI: 7,4, 15,3).

RET-fusionspositiv tyreoideacancer – tidigare behandlade

Av de RET-fusionspositiva patienterna med tyreoideacancer som tidigare fått annan systemisk behandling än radioaktiv jod, och som rekryterades till LIBRETTO-001, kunde 22 patienter följas upp i minst 6 månader och ansågs lämpliga för effektbedömning. Den primära bedömningen av effekten baserades på de första 19 av de 22 som rekryterades. I populationen för primäranalys var medianåldern 54 år (intervall 25 till 88 år). 47,4% av patienterna var män. 73,7% av patienterna var vita, medan 10,5 % var asiater, 5,3 % var svarta och 5,3 % var latinamerikaner. ECOG-funktionsstatus var 0-1 (89,5 %) eller 2 (10,5 %). 100 % av patienterna hade metastaserad sjukdom. Patienterna hade tidigare fått i median 4 systemiska behandlingar (intervall: 1-7). Tidigare behandlingar inkluderade radioaktivt jod (84,2 %) och MKI (78,9 %). 42,1 % hade fått annan systemisk behandling. Den histologiska bilden hos de 19 patienterna var papillär (n=13), lågt differentierad (n=3), anaplastisk (n=2) och Hurthle-cell (n = 1). Den vanligaste fusionspartnern var CCDC6 (47,4 %) följt av NCOA4 (31,6 %). Effektergebnat för tidigare behandlad RET-fusionspositiv tyreoideacancer sammanfattas i tabell 6.

Tabell 6 Objektiv respons och responsduration

	Primärt analysset Bedömt av IRC	Patienter lämpliga för effektbedömning Bedömt av IRC
n	19	22
Objektiv respons (CR + PR)		
n (%) (95 % KI)	78,9 (54,4; 93,9)	77,3 (54,6; 92,2)
Komplett respons n (%)	2 (10,5)	2 (9,1)
Partiell respons n (%)	13 (68,4)	15 (68,2)
Responsduration (månader)*		
Median	18,4	18,4
Median (95 % KI)	18,4 (7,6; NE)	18,4 (10,1; NE)

NE = kan inte beräknas

*Medianduration för uppföljningen var 20,27 månader (25:e; 75:e percentilen: 12,9; 25,4) för de första 19 patienterna och 20,27 månader (25:e; 75:e percentilen: 12,6; 25,4) för de 22 patienter som kunde utvärderas avseende effekt.

Vandetanib och kabozantinib naiv RET-muterad medullär tyreoideacancer

Av de 319 RET-muterade MTC-patienterna som inkluderades i LIBRETTO-001 var 142 naiva för behandling med kabozantinib och vandetanib. Av dessa var 115 behandlingsnaiva och 27 hade tidigare fått annan systemisk behandling. Bland patienter som var behandlingsnaiva för kabozantinib och vandetanib var medianåldern 57 år (intervall 15 till 87 år). 2 patienter (1,4 %) var < 18 år gamla. 58,5 % av patienterna var män. 86,6 % av patienterna var vita, 5,6 % var asiater, 1,4 % var svarta. 4,9 % var latinamerikaner. De flesta patienter (97,9 %) hade metastaserad sjukdom vid rekryteringen. ECOG-prestandastatus rapporterades som 0-1 (95,8 %) eller 2 (4,2 %). Den vanligaste mutationen var

M918T (60 %), följt av extracellulära cysteinmutationer (23,2 %). Effektergebnat för kabozantinib och vandetanib behandlingsnaiva RET-muterade MTC-patienter sammanfattas i Tabell 7.

Tabell 7 Objektiv respons och responsduration

	Patienter lämpliga för effektbedömning Bedömt av IRC
n	142
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95% KI)	81,0 (73,6; 87,1)
Komplett respons n (%)	22 (15,5)
Partiell respons n (%)	93 (65,5)
Responsduration (månader)*	
Median, 95% KI	NE (NE; NE)
Frekvens (%) av responsduration	
12 månader (95% KI)	91,9 (85,0; 95,7)
24 månader (95% KI)	83,7 (73,0; 90,4)

NE = kan inte beräknas

*Medianduration för uppföljningen var 20,3 månader (25:e; 75:e percentilen: 14,2; 25,8).

Brytdatum 15 juni 2021

Tidigare behandlad RET-muterad medullär tyreoideacancer

Av de patienter med RET-muterad MTC som rekryterades till LIBRETTO-001, var 151 tidigare behandlad med kabozantinib och/eller vandetanib, och ansågs lämpliga för effektbedömning. Medianåldern var 58 år (intervall 17 till 90 år); 1 patient (0,7 %) var <18 år. 63,6 % av patienterna var män. 90,1 % av patienterna var vita, 1,3 % var asiater, och 1,3 % var svarta. 6,6 % var latinamerikaner. ECOG-funktionsstatus var 0-1 (92,7 %) eller 2 (7,3 %). 98,0 % av patienterna hade metastaserad sjukdom. Den vanligaste fusionspartnern var M918T (65,6 %), följt av extracellulära cysteinmutationer (15,6 %). 100 % (n=151) av patienterna hade fått systemisk behandling tidigare med i median 2 tidigare systemiska regimer och 27,8 % (n=42) hade fått 3 eller fler tidigare behandlingsregimer.

Effektergebnat för tidigare behandlad RET-muterad MTC sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8 Objektiv respons och responsduration

	Patienter lämpliga för effektbedömning Bedömt av IRC
n	151
Objektiv respons (CR + PR)	
(%) (95 % KI)	73,5 (65,7; 80,4)
Komplett respons n (%)	14 (9,3)
Partiell respons n (%)	97 (64,2)
Responsduration (månader)*	
Median (95 % KI)	NE (27,2; NE)
Frekvens (%) av responsduration	
12 månader (95% KI)	82,8 (74,1; 88,8)
24 månader (95% KI)	64,5 (52,9; 73,9)

NE = kan inte beräknas

*Medianduration för uppföljningen var 22,93 månader (25:e; 75:e percentilen: 17,5; 29,4)

Brytdatum 15 juni 2021

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har strukit kravet att studieresultat ska lämnas in för selperkatiniib hos patienter i åldern 6 månader och yngre med solida tumörer (se avsnitt 4.2 för information om pediatriisk användning).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har skjutit upp skyldigheten att skicka in resultaten av studier med selperkatiniib i en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen i recidiverande/resistenta solida tumörer, inklusive RET-fusionspositiv solida tumörer, RET-muterad medullär tyreoidcancer och andra tumörer med RET-förändring/aktivering (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för selperkatiniib utvärderades hos patienter med lokalt avancerade eller metastaserade solida tumörer, som behandlades med 160 mg två gånger dagligen om inget annat anges. Steady state selperkatiniib AUC och C_{max} ökade linjärt till supra proportionellt med dosen inom dosintervallet 20 mg en gång dagligen till 240 mg två gånger dagligen.

Steady state uppnåddes inom cirka 7 dagar och medianvärdet för ackumuleringskvoten efter administrering av 160 mg två gånger dagligen var 3,4 gånger. Genomsnittlig C_{max} för selperkatiniibkoncentration vid steady state (variationskoefficient [CV%]) var 2,980 (53 %) ng/ml och AUC_{0-24h} var 51,600 (58 %) ng*h/ml.

In vivo-studier indikerar att selperkatiniib är en svag hämmare av P-gp.

In vitro-studier visar att selperkatiniib inte hämmar eller inducerar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

In vitro-studier visar att selperkatiniib hämmar MATE1 och BCRP, men inte OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP eller MATE2-K vid kliniskt relevanta koncentrationer. Selperkatiniib kan öka serumkreatinin genom minskad sekretion av kreatinin i njurtubuli via hämning av MATE1.

Absorption

Efter en peroral dos om 160 mg absorberades Retsevmo snabbt, med T_{max} efter cirka 2 timmar. Geometriskt medelvärde för absolut oral biotillgänglighet var 73,2 % (intervall: 60,2-81,5 %).

Effekt av föda

AUC för selperkatiniib ökade med 9 % och C_{max} minskade med 14 % efter oral administrering av en engångsdos om 160 mg som intogs tillsammans med fettrik föda av friska försökspersoner, jämfört med AUC och C_{max} vid fasta. Dessa förändringar bedömdes inte som kliniskt relevanta. Selperkatiniib kan följaktligen tas med eller utan föda.

Distribution

Genomsnittlig (CV%) distributionsvolym (V_{ss}/F) för selperkatiniib, beräknad med populationsfarmakokinetisk analys, är 191 l (69 %) efter oral administrering av selperkatiniib till vuxna patienter. Selperkatiniib är till 96 % bundet till humana plasmaproteiner *in vitro*, oberoende av koncentrationen. Kvoten blod/plasma-koncentration är 0,7.

Metabolism

Selperkatiniib metaboliseras främst av CYP3A4. Efter oral administrering av en radiomärkt [^{14}C] engångsdos om 160 mg selperkatiniib till friska försökspersoner, utgjordes 86 % av den uppmätta radioaktiva komponenten i plasma av oförändrat selperkatiniib.

Eliminering

Genomsnittlig (CV%) clearance (CL/F) av selperkatiniib är 6,0 l/h (49 %) och halveringstiden är 22 timmar efter oral administrering av selperkatiniib till vuxna patienter. Efter oral administrering av en radiomärkt [¹⁴C] engångsdos om 160 mg selperkatiniib till friska försökspersoner, återfanns 69 % (14 % oförändrat) av den administrerade radioaktiviteten i feces och 24 % (11,5 % oförändrat) i urinen.

Särskilda populationer

Ålder, kön och kroppsvikt

Ålder (intervall: 15-90 år) eller kön hade inte någon kliniskt betydelsefull effekt på Retsevmos farmakokinetik. Patienter som väger <50 kg ska inleda behandlingen med Retsevmo med dosen 120 mg två gånger dagligen, medan patienter som väger ≥50 kg ska inleda behandlingen med Retsevmo med 160 mg två gånger dagligen.

Nedsatt leverfunktion

AUC_{0-∞} för selperkatiniib ökade med 7 % hos försökspersoner med lätt respektive 32 % hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion enligt Child–Pugh-klassificering. Exponeringen för selperkatiniib (AUC) hos försökspersoner med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh klass A och B) är jämförbar med exponeringen hos friska försökspersoner vid administrering av dosen 160 mg. AUC_{0-∞} för selperkatiniib ökade med 77 % hos försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh klass C). Kliniska data är begränsade vad gäller säkerheten för selperkatiniib hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Dosjustering rekommenderas därför till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk farmakologistudie där man använde engångsdoser av selperkatiniib 160 mg var exponeringen (AUC) oförändrad hos försökspersoner med lätt, måttlig eller grav njurfunktionsnedsättning. Patienter med terminal njursjukdom (eGFR <15 ml/min) eller patienter som står på dialys har inte studerats.

Pediatrik population

Baserat på begränsade farmakokinetiska data var C_{max} och AUC densamma hos ungdomar i åldern 12-18 år som hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med upprepad dosering har utförts på juvenila och tonåriga/vuxna råttor samt tonåriga/vuxna minigrisar för att beskriva läkemedlets toxicitet. Målorgan för toxiska effekter som var gemensamma för råttor och minigrisar var hematopoetiska systemet, lymfvävnad, tunga, pankreas, magtarmkanalen, epifyseala tillväxtplattor och reproduktionsvävnad hos handjur. I allmänhet var de toxiska effekterna på dessa organ reversibla, med undantag av testikelpåverkan hos tonåriga/vuxna och juvenila djur, och förändringar i tillväxtplattor hos juvenila råttor. Reversibel toxicitet i ovarier och magtarmkanal observerades enbart hos minigrisar. Vid höga doser ledde den gastrointestinala toxiciteten till morbiditet vid en exponering hos minigrisar som generellt var lägre än den som fastställdes hos människa vid den rekommenderade dosen. I en studie på minigrisar fick hondjuren en liten och reversibel ökning av QTc-intervallet på cirka 12 % jämfört med kontrollgrupper, och 7 % jämfört med värdena före dosen. Målorgan för toxiska verkningar som enbart observerades hos råttor var incisiver, lever, vagina, lungor,

Brunners körtlar och mineralisering av flera vävnader i samband med hyperfosfatemi. Dessa toxiska verkningar, som enbart förekom i dessa organ hos råttor, var reversibla.

Juvenil toxicitet

Selperkatinib exponering om cirka 0,5-2 gånger exponeringen hos vuxna människor orsakade dödlighet hos råttor yngre än 21 dagar gamla. Jämförbar exponering tolererades hos råttor från 21 dagar och äldre.

Juvenila och tonåriga/vuxna råttor samt tonåriga/vuxna minigrisar med öppna tillväxtplattor administrerades selperkatinib uppvisade mikroskopiska förändringar av hypertrofi, hyperplasi och dysplasi av tillväxtplattans brosk. Hos unga råttor var dysplasien vid tillväxtplattorna irreversibel och associerad med minskad lårbenslängd och reduktion i bentäthet. Skelettförändringar observerades vid exponeringsnivåer motsvarande de som ses hos vuxna patienter vilka tog den rekommenderade dosen, 160 mg två gånger dagligen.

Juvenila hanrättor vilka administrerades selperkatinib fick nå reproduktionsålder, uppvisade efter avslutad administration, minskad reproduktionsförmåga när de parades med obehandlade honrättor. Minskad fertilitets- och kopulationsindex, ökad förlust före och efter implantation och minskat antal livsdugliga embryon observerades vid en exponering ungefär 3,4 gånger den effektiva exponeringen hos vuxna.

Gentoxicitet

Selperkatinib är inte gentoxiskt vid terapeutiska doser. I en *in vivo*-analys av mikronuklei hos råttor var selperkatinib positivt vid koncentrationer på >7 gånger C_{max} vid dosen 160 mg två gånger dagligen till människa. I en *in vitro*-analys av mikronuklei i humana lymfocyter i perifert blod var responsen tvetydig vid en koncentration som var ca 485 gånger högre än C_{max} vid klinisk dos.

Mutagenicitet

Selperkatinib orsakade inte mutationer i en bakteriell mutagenicitetsanalys.

Karcinogenes

Inga långtidsstudier av selperkatinibs karcinogena potential har utförts.

Embryotoxicitet/teratogenicitet

Baserat på data från reproduktionsstudier på djur och på läkemedlets verkningsmekanism, kan selperkatinib orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. Administration av selperkatinib till dräktiga råttor under organogenesen där moderjurets exponering var ungefär likvärdig den som ses vid den rekommenderade dosen 160 mg två gånger dagligen till människa, resulterade i embryodöd och missbildningar.

Reproduktionstoxicitet

Resultat av studier på råttor och minigris tyder på att selperkatinib kan försämra fertiliteten hos han- och hondjur.

I en fertilitetsstudie på hanrättor sågs en dosberoende minskning av germinalceller samt spermatidretention vid subkliniska AUC-baserade exponeringsnivåer (0,2 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos till människa). Dessa effekter åtföljdes av lägre organvikt, nedsatt spermierörlighet och ett ökat antal onormala spermier vid AUC-baserade exponeringsnivåer som var dubbelt så höga som den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos till människa. Mikroskopifynd i fertilitetsstudien hos hanrättor stämde överens med effekterna vid upprepad dosering till råttor och minigris, där dosberoende, icke-reversibel testikeldegeneration hade samband med minskat antal spermier i epididymislumen vid

subkliniska AUC-baserade exponeringsnivåer (0,1 till 0,4 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos till människa).

I en studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling hos honråttor sågs minskat antal östruscykler samt embryodöd vid AUC-baserade exponeringsnivåer som var jämförbara med den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos till människa. I studier med upprepad dosering till råttor noterades reversibel vaginal mucifiering med förhorning av enskilda celler och förändrade östruscykler vid kliniskt relevanta AUC-baserade exponeringsnivåer. Hos minigris observerades färre gulkroppar och/eller gulkroppscystor vid subkliniska AUC-baserade exponeringsnivåer (0,07 till 0,3 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos till människa).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Kapselskal

Retsevmo 40 mg hårda kapslar

Gelatin
Titandioxid (E171)
Järnoxid (E172)

Retsevmo 80 mg hårda kapslar

Gelatin
Titandioxid (E171)
Briljantblått FCF (E133)

Svart bläck på kapsel

Shellack
Etanol (96 procent)
Isopropylalkohol
Butanol
Propylenglykol
Renat vatten
Ammoniak, koncentrerad
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk

Varje förpackning innehåller 1 HDPE-burk med en skruvkork i plast.

Retsevmo 40 mg hårda kapslar

Retsevmo 40 mg hårda kapslar levereras om 60 stycken i HDPE-burk.

Retsevmo 80 mg hårda kapslar

Retsevmo 80 mg hårda kapslar levereras om 60 stycken i HDPE-burk eller 120 stycken i HDPE-burk.

Bliester

Retsevmo 40 mg hårda kapslar

PCTFE/PVC-bliester förseglade med aluminiumfolie i bliesterförpackningar om 14, 42, 56 eller 168 hårda kapslar.

Retsevmo 80 mg hårda kapslar

PCTFE/PVC-bliester förseglade med aluminiumfolie i bliesterförpackningar om 14, 28, 56 eller 112 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528BJ Utrecht

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 11 februari 2021

Datum för den senaste förnyelsen: 09 december 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning och enligt artikel 14.a 4 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att ytterligare bekräfta säkerheten och effekten för selperkatiniib vid behandling av patienter med RET-fusionspositiv NSCLC, RET-fusionspositiv tyreoideacancer och RET-muterad medullär tyreoideacancer, ska innehavaren av godkännandet för försäljning inlämna slutgiltiga data från den pivotala studien LIBRETTO-001 den	31 december 2023
För att ytterligare bekräfta säkerheten och effekten för selperkatiniib för behandling av patienter med RET-fusionspositiv icke-småcellig lungcancer ska innehavaren av godkännandet för försäljning inlämna rapport från den kliniska fas 3-studien J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) av selperkatiniib jämfört med platinabaserad behandling och pemetrexedbehandling med eller utan pembrolizumab, hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad RET-fusionspositiv NSCLC av icke-skivepiteltyp. Den kliniska studierapporten ska vara inlämnad den	31 december 2024
För att ytterligare bekräfta säkerheten och effekten för selperkatiniib för behandling av patienter med RET-muterad medullär tyreoideacancer ska innehavaren av godkännandet för försäljning inlämna rapport från den kliniska fas 3-studien J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) där man jämför selperkatiniib med läkarens val av kabozantinib eller vandetanib hos patienter med progressiv, avancerad, kinashämmar-naiv, RET-muterad medullär tyreoideacancer. Den kliniska studierapporten ska vara inlämnad den	30 september 2025

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PLASTBURK - KARTONG TILL 40 MG HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retsevmo 40 mg hårda kapslar
selperkatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 40 mg selperkatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel ska kasseras på lämpligt sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1527/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Retsevmo 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

PLASTBURK - ETIKETT TILL 40 MG HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retsevmo 40 mg hårda kapslar
selperkatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 40 mg selperkatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej användas om innerförseglingen är bruten.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel ska kasseras på lämpligt sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Lilly-logotyp

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1527/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BLISTERFÖRPACKNING - KARTONG TILL 40 MG HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retsevmo 40 mg hårda kapslar
selperkatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 40 mg selperkatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 hårda kapslar
42 hårda kapslar
56 hårda kapslar
168 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel ska kasseras på lämpligt sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1527/004 (14 hårda kapslar)
EU/1/20/1527/005 (42 hårda kapslar)
EU/1/20/1527/006 (56 hårda kapslar)
EU/1/20/1527/007 (168 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Retsevmo 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFÖRPACKNING – BLISTER TILL 40 MG HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retsevmo 40 mg hårda kapslar
selperkatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Morgon

Kväll

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFÖRPACKNING – BLISTER FÖR ANVÄNDNING PÅ INSIDAN AV BLISTER 40 MG HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retsevmo 40 mg
selperkatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PLASTBURK - KARTONG TILL 80 MG HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retsevmo 80 mg hårda kapslar
selperkatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 80 mg selperkatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar
120 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel ska kasseras på lämpligt sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1527/002 (60 hårda kapslar)
EU/1/20/1527/003 (120 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Retsevmo 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

PLASTBURK - ETIKETT TILL 80 MG HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retsevmo 80 mg hårda kapslar
selperkatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 80 mg selperkatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar
120 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej användas om innerförseglingen är bruten.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel ska kasseras på lämpligt sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Lilly-logotyp

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1527/002 (60 hårda kapslar)
EU/1/20/1527/003 (120 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BLISTERFÖRPACKNING - KARTONG TILL 80 MG HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retsevmo 80 mg hårda kapslar
selperkatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 80 mg selperkatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 hårda kapslar
28 hårda kapslar
56 hårda kapslar
112 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel ska kasseras på lämpligt sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1527/008 (14 hårda kapslar)
EU/1/20/1527/009 (28 hårda kapslar)
EU/1/20/1527/010 (56 hårda kapslar)
EU/1/20/1527/011 (112 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Retsevmo 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFÖRPACKNING – BLISTER TILL 80 MG HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retsevmo 80 mg hårda kapslar
selperkatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Morgon

Kväll

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

**BLISTERFÖRPACKNING – BLISTER FÖR ANVÄNDNING PÅ INSIDAN AV BLISTER 80
MG HÅRDA KAPSLAR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retsevmo 80 mg
selperkatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Retsevmo 40 mg hårda kapslar

Retsevmo 80 mg hårda kapslar

selperkatiniib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Denna bipacksedel har skrivits som om den person som tar läkemedlet också är den som läser bipacksedeln. Om du ger detta läkemedel till ditt barn ber vi dig att genomgående byta ut ”du/dig” mot ”ditt barn”.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Retsevmo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Retsevmo
3. Hur du tar Retsevmo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Retsevmo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Retsevmo är och vad det används för

Retsevmo är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen selperkatiniib.

Det används för att behandla någon av följande cancersjukdomar som orsakas av vissa förändringar i den så kallade RET-genen och som har spridit sig och/eller inte kan opereras bort:

- En typ av lungcancer, så kallad icke-småcellig lungcancer, hos vuxna som inte tidigare har behandlats med *RET*-hämmande läkemedel.
- Sköldkörtelcancer (alla typer) hos vuxna, om tidigare behandlingar inte har fungerat.
- En sällsynt typ av sköldkörtelcancer som kallas medullär sköldkörtelcancer, hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

För att vara säker på att Retsevmo är rätt läkemedel för dig kommer läkaren att göra ett test för att kontrollera att din cancer har en förändring i RET-genen.

Hur Retsevmo fungerar

Om canceren har en förändrad RET-gen leder denna genförändring till att kroppen tillverkar ett onormalt RET-protein. Det kan leda till okontrollerad celltillväxt och cancer. Retsevmo blockerar det onormala RET-proteinet och kan på så sätt bromsa eller stoppa cancerens tillväxt. Det kan också göra att tumören krymper.

Om du har frågor om hur Retsevmo fungerar eller varför du har fått detta läkemedel, fråga din läkare.

2. Vad du behöver veta innan du tar Retsevmo

Ta inte Retsevmo

- om du är allergisk mot selperkatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Retsevmo:

- om du har lung- eller andningsproblem som inte beror på lungcancer.
- om du har högt blodtryck
- om du har en störning i hjärtats rytm som ses på EKG (elektrokardiogram), så kallat förlängt QT-intervall
- om du har problem med din sköldkörtel eller nivåerna av sköldkörtelhormon
- Retsevmo kan påverka fertiliteten hos män och kvinnor och därmed din förmåga att få barn. Tala med läkaren om detta oroar dig
- om du tidigare har haft en större blödning.

Retsevmo kan orsaka överkänslighetsreaktioner såsom feber, hudutslag och smärta. Tala med läkare om du får en sådan reaktion. Efter att ha kontrollerat dina symtom kan läkaren be dig ta kortikosteroider (kortison) tills symtomen har förbättrats.

En snabb nedbrytning av cancerceller (tumörlyssyndrom, TLS) kan inträffa när du tar Retsevmo. Detta kan orsaka oregelbundna hjärtslag, njursvikt eller onormala blodprovresultat. Tala med din läkare om du tidigare har haft njurproblem eller lågt blodtryck eftersom detta kan öka riskerna förknippade med TLS.

Se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar” och tala med läkaren om du får några symtom.

Läkarundersökningar före och under behandlingen

- Retsevmo kan orsaka allvarlig, livshotande inflammation i lungorna. Din läkare kommer att övervaka dig före och under behandling med Retsevmo med avseende på symtom. Tala omedelbart om för din läkare om du får symtom på lungproblem, inklusive andfäddhet, hosta och förhöjd temperatur.
- Retsevmo kan påverka blodtrycket. Blodtrycket mäts före och under behandlingen med Retsevmo.
- Retsevmo kan påverka leverfunktionen. Tala omedelbart om för din läkare om du får symtom på leverpåverkan såsom gulsot (guldfärgning av hud och ögon), nedsatt aptit, illamående eller kräkningar, eller om du får ont i övre högra sidan av buken.
- Retsevmo kan orsaka onormalt EKG. EKG tas både före och under behandlingen med Retsevmo. Tala om för din läkare om du svimmar eftersom det kan vara ett symtom på onormalt EKG.
- Retsevmo kan påverka hur din sköldkörtel fungerar. Din läkare kommer att övervaka din sköldkörtelfunktion före och under behandling med Retsevmo
- Före och under behandlingen med Retsevmo tas blodprover med jämna mellanrum för att kontrollera leverfunktion och elektrolyter (såsom natrium, kalium, magnesium och kalcium) i blodet.
- Om du är 12–18 år kan din läkare komma att övervaka din tillväxt under behandling.

Barn och ungdomar

Retsevmo är inte avsett för patienter under 18 år som har lung- eller sköldkörtelcancer, förutom medullär sköldkörtelcancer. Ungdomar från 12 års ålder som har medullär sköldkörtelcancer kan behandlas med detta läkemedel.

Andra läkemedel och Retsevmo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du innan du tar Retsevmo talar om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:

- läkemedel som kan öka koncentrationen av Retsevmo i blodet:
 - o klaritromycin (för behandling av bakterieinfektioner)
 - o itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (används för behandling av svampinfektioner)
 - o atazanavir, ritonavir, kobicistat (för behandling av hiv-infektion/aids)
- läkemedel som kan minska Retsevmos effekt:
 - o karbamazepin (för behandling av epilepsi, nervsmärta och bipolär sjukdom)
 - o rifampicin (för behandling av tuberkulos (TB) och andra infektioner)
 - o johannesört (ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel för behandling av lätt nedstämdhet och oro)
 - o omeprazol, lansoprazol eller andra protonpumpshämmare som används mot halsbränna, magsår och sura uppstötningar; om du tar något av dessa läkemedel ska du ta Retsevmo tillsammans med en fullständig måltid.
 - o ranitidin, famotidin eller andra H2-blockerare mot magsår och sura uppstötningar; om du tar något av dessa läkemedel måste du ta dem 2 timmar efter att du har tagit Retsevmo.
- läkemedel vars mängd i blodet kan öka vid användning av Retsevmo:
 - o repaglinid (för behandling av typ 2-diabetes och för att kontrollera blodsöcket)
 - o dasabuvir (för behandling av hepatit C)
 - o selexipag (mot högt blodtryck i lungartärerna)
 - o digoxin (för behandling av hjärtsjukdomar)
 - o lovastatin och simvastatin (för behandling av högt kolesterol)
 - o dabigatran (för behandling mot och av blodproppar).
- läkemedel som kan vara mindre effektiva vid samtidig användning av Retsevmo:
 - o Levotyroxin (för behandling av underproduktion av tyreoidhormonerna i sköldkörteln)

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid, eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Du ska inte använda Retsevmo under graviditet eftersom det inte är känt hur Retsevmo kan påverka det ofödda barnet.

Amning

Amma inte under behandling med Retsevmo. Retsevmo skulle kunna skada det ammade barnet. Det är inte känt om Retsevmo passerar över i bröstmjölk. Amma inte under minst en vecka efter den sista dosen Retsevmo.

Preventivmedel

Kvinnor ska undvika att bli gravida och män ska undvika att göra en kvinna gravid under behandling med Retsevmo, eftersom läkemedlet skulle kunna skada barnet. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid eller kan göra en kvinna gravid måste du använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst en vecka efter den sista dosen Retsevmo.

Fertilitet

Retsevmo kan påverka dina möjligheter att få barn. Prata med din läkare om fertilitetsbevarande åtgärder innan behandling.

Körförmåga och användning av maskiner

Var särskilt försiktig när du kör något fordon eller använder maskiner eftersom du kan känna dig trött eller yr när du tar Retsevmo.

3. Hur du tar Retsevmo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar, och i den dos som har ordinerats. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket ska du ta

Din läkare kommer förskiva rätt dos för dig. Högsta rekommenderade dos är:

- Kroppsvikt upp till 50 kg: 120 mg två gånger dagligen
- Kroppsvikt 50 kg och uppåt: 160 mg två gånger dagligen

Retsevmo tas två gånger om dagen vid ungefär samma tid varje dag, helst på morgonen och kvällen. Om du skulle få vissa biverkningar av Retsevmo kan det hända att läkaren sänker dosen eller avbryter behandlingen tillfälligt eller permanent.

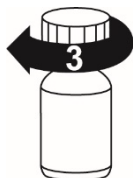
Du kan ta kapslarna med eller utan mat. Svälj kapseln hel med ett glas vatten. Kapslarna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs.

Retsevmo finns tillgänglig i blisterförpackning och i burk. Burken är försedd med skruvlock:

Tryck skruvlocket nedåt och vrid samtidigt moturs när du ska öppna burken, som bilden visar.



För att stänga burken vrids du locket medurs tills det sitter ordentligt.



Om du har använt för mycket Retsevmo

Om du har tagit för många kapslar, eller om en annan person har tagit av ditt läkemedel, kontakta läkare eller sjukhus för rådgivning. Medicinsk behandling kan bli nödvändig.

Om du har glömt att ta Retsevmo

Om du kräks efter att ha tagit en dos eller har glömt att ta en dos, ta nästa dos vid vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för den dos du glömt eller kräcks upp.

Om du slutar att ta Retsevmo

Sluta inte att ta Retsevmo om inte läkaren säger att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Kontakta läkaren omedelbart om du får något av följande:

- Lung- eller andningsproblem som andfäddhet, hosta och förhöjd temperatur och som inte beror på lungcancer (kan förekomma hos fler än 1 av 100 användare).
- Problem med levern (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare och kan ge onormala levervärden i blodprover, t.ex. ökad mängd leverenzym), såsom gulfärgning av hud och ögon

- (gulst), mörkfärgad urin, nedsatt aptit, illamående eller kräkningar, eller smärta i övre högra delen av buken.
- Allergisk reaktion med feber, muskel- och ledvärk, åtföljt av hudutslag (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).
 - Högt blodtryck (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).
 - Blödning med symtom som blodiga upphostningar.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Muntorrhet
- Diarré
- Utmattning eller trötthet
- Förstoppning
- Huvudvärk
- Illamående, buksmärtor, kräkningar
- Nedsatt aptit
- Vätskeansamling som kan ge svullna händer eller fotleder (ödem)
- Ökad mängd kreatinin i blodet, vilket kan tyda på att njurarna inte fungerar som de ska (njursjukdomar)
- Onormalt EKG
- Minskat antal blodplättar, vilket kan leda till blödningar och/eller blåmärken
- Symtom på blödningar
- Feber
- Hudutslag
- Yrsel
- Minskat antal vita blodkroppar
- Låga magnesiumnivåer i blodet
- Minskad sköldkörtelfunktion

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Retsevmo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken eller blisterkartan och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om den inre förseglingen är bruten eller visar tecken på att ha manipulerats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är selperkatiniib. Varje hård kapsel innehåller 40 mg eller 80 mg selperkatiniib.

Övriga innehållsämnen är:

- Kapselinnehåll: kolloidal vattenfri kiseldioxid, mikrokristallin cellulosa.
- Kapselskal 40 mg: gelatin, titandioxid (E171) och järnoxid (E172).
- Kapselskal 80 mg: gelatin, titandioxid (E171) och briljantblått FCF (E133).
- Svart bläck: shellack, etanol (96 %), isopropylalkohol, butanol, propylenglykol, renat vatten, koncentrerad ammoniak, kaliumhydroxid, svart järnoxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Retsevmo 40 mg är en grå, ogenomskinlig hård gelatinkapsel, märkt med "Lilly", "3977" och "40 mg" i svart text.

Retsevmo 80 mg är en blå, ogenomskinlig hård gelatinkapsel, märkt med "Lilly", "2980" och "80 mg" i svart text.

Retsevmo levereras i vita ogenomskinliga plastburkar med en skruvkork i plast, som antingen innehåller 60 hårda 40 mg-kapslar eller 60 eller 120 hårda 80 mg-kapslar. Varje kartong innehåller en burk.

Retsevmo finns i blisterförpackningar om 14, 42, 56 eller 168 stycken hårda 40 mg-kapslar och 14, 28, 56 eller 112 stycken 80 mg-kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för selperkatiniib är CHMP:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om hypotyreos från litteraturen, kliniska prövningar (inklusive laboratoriedata som tyder på avvikelser i sköldkörtelfunktion som utvecklas vid användning av selpercatiniib och en rapporterad positiv de-challenge), spontana rapporter, inklusive i vissa fall ett nära tidsmässigt samband. Med tanke på en möjlig verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan selperkatiniib och hypotyreos åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller selperkatiniib bör ändras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för selperkatiniib anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller selperkatiniib är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.