

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retsevmo 40 mg kova kapseli

Retsevmo 80 mg kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Retsevmo 40 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää 40 mg selperkatinibia.

Retsevmo 80 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää 80 mg selperkatinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Retsevmo 40 mg kova kapseli

Harmaa, läpinäkymätön kapseli, 6 x 18 mm (koko 2), jossa mustalla musteella merkinnät ”Lilly”, ”3977” ja ”40 mg”.

Retsevmo 80 mg kova kapseli

Sininen, läpinäkymätön kapseli, 8 x 22 mm (koko 0), jossa mustalla musteella merkinnät ”Lilly”, ”2980” ja ”80 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Retsevmo on tarkoitettu monoterapiaksi aikuispotilaille, joilla on

- pitkälle edennyt *RET*-fuusiopositiivinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja joita ei ole hoidettu aikaisemmin *RET*-estäjällä.

Retsevmo on tarkoitettu monoterapiaksi aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla on

- pitkälle edennyt *RET*-fuusiopositiivinen kilpirauhassyöpä, joka on radiojodihoidolle refraktoriinen (jos radiojodihoito on ollut tarkoituksenmukaista).
- pitkälle edennyt *RET*-mutaatiopositiivinen medullaarinen kilpirauhassyöpä.

4.2 Annostus ja antotapa

Retsevmo-hoito tulee aloittaa ja hoitoa tulee jatkaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

RET-testaus

RET-geenifuusio (ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja ei-medullaarinen kilpirauhassyöpä) tai -mutaatio (medullaarinen kilpirauhassyöpä) on vahvistettava validoidulla testillä ennen Retsevmo-hoidon aloittamista.

Annostus

Suosittelut Retsevmo-annokset perustuvat painoon:

- alle 50 kg: 120 mg kahdesti vuorokaudessa.
- vähintään 50 kg: 160 mg kahdesti vuorokaudessa.

Jos potilas oksentaa tai annos jää väliin, potilasta neuvotaan ottamaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan; uutta annosta ei pidä ottaa.

Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä.

Käytössä olevaa selperkatiniibiannosta on pienennettävä 50 %, jos samanaikaisesti käytetään vahvaa CYP3A:n estäjää. Jos CYP3A:n estäjän käyttö lopetetaan, selperkatiniibiannos on suurennettava (kyseisen estäjän 3–5 puoliintumisajan kuluttua) annokseen, jota käytettiin ennen estäjän käytön aloittamista.

Annosmuutokset

Joidenkin haittavaikutusten hoito voi edellyttää hoidon tauottamista ja/tai annoksen pienentämistä. Retsevmo-annosmuutoksista esitetään yhteenveto taulukossa 1 ja taulukossa 2.

Taulukko 1 Suositellut Retsevmo-annoksen muutokset haittavaikutusten yhteydessä painon mukaan

Annosmuutos	Aikuiset ja nuoret \geq 50 kg	Aikuiset ja nuoret $<$ 50 kg
Aloituserä	160 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa	120 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa
Ensimmäinen annoksen pienennys	120 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa	80 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa
Toinen annoksen pienennys	80 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa	40 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa
Kolmas annoksen pienennys	40 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa	Ei soveltuva

Taulukko 2 Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutus		Annosmuutokset
ALAT- tai ASAT-arvon suureneminen	Aste 3 tai 4	<ul style="list-style-type: none"> • Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu lähtötasolle (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Hoito aloitetaan uudelleen kaksi annostasoa pienemmällä annoksella. • Jos vähintään 2 viikon kuluttua potilas sietää selperkatinibia eikä ALAT- tai ASAT-arvo suurene uudelleen, annosta suurennetaan 1 annostasolla. • Jos potilas sietää selperkatinibia ilman toksisuuden uusiutumista vähintään 4 viikkoa, annos suurennetaan ALAT- tai ASAT-arvon asteen 3 tai 4 suurenemista edeltävälle tasolle. • Selperkatinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos ALAT- tai ASAT-arvon asteen 3 tai 4 suurenemista ilmenee uudelleen annosmuutoksista huolimatta.
Yliherkkyys	Kaikki asteet	<ul style="list-style-type: none"> • Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu, ja aloitetaan kortikosteroidihoito annoksella 1 mg/kg (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Selperkatinibihoito aloitetaan uudelleen annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa ja steroidihoitoa jatketaan. Selperkatinibihoito on lopetettava, jos yliherkkyys uusiutuu. • Jos vähintään 7 vrk kuluttua potilas sietää selperkatinibia eikä yliherkkyys uusiudu, selperkatinibiannosta suurennetaan asteittain 1 annostasolla joka viikko, kunnes saavutetaan ennen yliherkkyyden ilmaantumista käytetty annos. Steroidiannosta pienennetään vähitellen, kun potilas on sietänyt lopullista selperkatinibiannosta vähintään 7 vrk.
QT-ajan piteneminen	Aste 3	<ul style="list-style-type: none"> • Hoito tauotetaan, jos QTcF-aika on > 500 ms, kunnes QTcF-aika korjautuu tasolle < 470 ms tai lähtötasolle (ks. kohta 4.4). • Selperkatinibihoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.

	Aste 4	<ul style="list-style-type: none"> Selperkatinihoito on lopettava pysyvästi, jos pidentynyttä QT-aikaa ei ole saatu hallintaan kahden annosvähennyksen jälkeen tai jos potilaalla on vakavan rytmihäiriön oireita tai löydöksiä.
Hypertensio	Aste 3	<ul style="list-style-type: none"> Potilaan verenpaineen on oltava hallinnassa ennen hoidon aloittamista. Selperkatinihoito on tauotettava tilapäisesti, jos potilaalla on lääketieteellisesti merkittävä hypertensio, kunnes hypertensio on saatu hallintaan verenpainelääkityksellä. Selperkatinihoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella, jos kliinisesti aiheellista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
	Aste 4	<ul style="list-style-type: none"> Selperkatinihoito on lopetettava pysyvästi, jos lääketieteellisesti merkittävää hypertensiota ei saada hallintaan.
Verenvuototapahtumat	Aste 3	<ul style="list-style-type: none"> Selperkatinihoito on tauotettava, kunnes haitta on korjautunut lähtötasolle. Jatka pienemmällä annoksella. Selperkatinihoito on lopetettava pysyvästi, jos asteen 3 tapahtuma uusiutuu annosmuutoksen jälkeen.
	Aste 4	<ul style="list-style-type: none"> Selperkatinihoito on lopetettava pysyvästi.
Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)/keuhkokuume	Aste 2	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä selperkatinihoito, kunnes haitta on korjautunut. Jatka pienemmällä annoksella. Selperkatinihoito on lopetettava toistuvan ILD:n/keuhkokuumeen vuoksi.
	Aste 3 tai 4	<ul style="list-style-type: none"> Selperkatinihoito on lopetettava.
Muut haittavaikutukset	Aste 3 tai 4	<ul style="list-style-type: none"> Selperkatinihoito on tauotettava, kunnes haitta on korjautunut lähtötasolle. Jatka pienemmällä annoksella. Selperkatinihoito on lopetettava pysyvästi, jos asteen 4 tapahtuma uusiutuu annosmuutoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Hoidon aikana ilmenneissä haittatapahtumissa tai selperkatinihoitoon tehossa ei yleisesti havaittu eroja ≥ 65 -vuotiaiden ja nuorempien potilaiden välillä. Tietoa on rajallisesti ≥ 75 -vuotiaista potilaista.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavista tai dialyysihoidossa olevista potilaista ei ole tietoja (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilaiden huolellinen seuranta on tärkeää. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä (Child–Pugh-luokitus A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokitus B) maksan vajaatoiminta. Jos potilaalla on vaikea (Child–Pugh-luokitus C) maksan vajaatoiminta, annostus on 80 mg selperkatinibia kahdesti vuorokaudessa (kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Retsevmo-valmistetta ei saa käyttää alle 12-vuotiailla lapsilla.

RET-fuusiopositiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavista lapsista tai nuorista ei ole tietoja. Retsevmo on tarkoitettu vähintään 12-vuotiaille potilaille *RET*-mutaatiopositiivisen medullaarisen kilpirauhassyövän ja *RET*-fuusiopositiivisen kilpirauhassyövän hoitoon (ks. kohta 5.1). Alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten *RET*-mutaatiopositiivisen medullaarisen kilpirauhassyövän ja *RET*-fuusiopositiivisen kilpirauhassyövän hoidosta on hyvin vähän tietoja. Annostus perustuu painoon (ks. kohta 4.2). Perustuen prekliinisen tutkimuksen tuloksiin (ks. kohta 5.3), nuorten potilaiden kasvuruston avoimia kasvulevyjä tulee seurata. Annoksen keskeyttämistä tai hoidon lopettamista tulee harkita kasvulevyn poikkeavuuksien vakavuuden ja yksilöllisen riski-hyötyarvion perusteella.

Antotapa

Retsevmo otetaan suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina (potilas ei saa avata, murskata eikä pureskella kapselia ennen nielemistä). Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Annokset on otettava suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

Retsevmo on otettava ruokailun yhteydessä, jos protonipumpun estäjää käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Retsevmo on otettava 2 tuntia ennen tai 10 tuntia myöhemmin kuin H₂-reseptorisalpaaja (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)/keuhkokuume

Selperkatinibilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu vakavia, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtaneita ILD/keuhkokuume -tapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee tarkkailla ILD:hen/keuhkokuumeeseen viittaavien keuhko-oireiden varalta. Selperkatinibihoito keskeytetään ja jokainen potilas, jolla on akuutteja tai pahenevia hengitystieoireita, jotka voivat viitata ILD:hen (esim. hengenahdistus, yskä ja kuume), tutkitaan ILD:n osalta ja hoidetaan tarkoituksenmukaisella tavalla. ILD:n/keuhkokuumeen vaikeusasteen perusteella selperkatinibiannos on keskeytettävä, pienennettävä tai lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Alaniinitransaminaasin (ALAT) tai aspartaattitransaminaasin (ASAT) suureneminen

Selperkatinibia saaneilla potilailla on ilmoitettu asteen ≥ 3 ALAT-arvon suurenemista ja asteen ≥ 3 ASAT-arvon suurenemista (ks. kohta 4.8). ALAT- ja ASAT-arvoa on seurattava ennen selperkatinibihoiton alkua, 2 viikon välein ensimmäisten 3 hoitokuukauden ajan, kerran kuukaudessa

seuraavien 3 hoitokuukauden ajan ja muuten kliinisen tarpeen mukaan. ALAT- tai ASAT-arvon suurenemisen asteesta riippuen selperkatinibiannosta saattaa olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.2).

Hypertensio

Selperkatinibihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu hypertensiota (ks. kohta 4.8). Potilaan verenpaineen on oltava hallinnassa ennen selperkatinibihoidon aloitusta. Verenpainetta on seurattava selperkatinibihoidon aikana ja hoidettava tarvittaessa tavanomaisella verenpainelääkityksellä. Hypertension asteesta riippuen selperkatinibiannosta saattaa olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.2). Selperkatinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos lääketieteellisesti merkittävää hypertensiota ei saada hallintaan verenpainelääkityksellä.

QT-ajan piteneminen

Selperkatinibihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 5.1). Selperkatinibia on käytettävä varoen, jos potilaalla on esim. synnynnäinen tai hankinnainen pitkä QT-ajan oireyhtymä tai muu kliininen tila, joka altistaa rytmihäiriöille. Potilaan QTcF-ajan on oltava ≤ 470 ms ja seerumin elektrolyyttiarvojen viitealueella ennen selperkatinibihoidon aloittamista. Kaikkien potilaiden EKG:tä ja seerumin elektrolyyttiarvoja on seurattava viikon kuluttua selperkatinibihoidon aloittamisesta, vähintään kerran kuukaudessa ensimmäisten 6 kuukauden ajan ja muuten kliinisen tarpeen mukaan. Seurantatiheyttä on muokattava riskitekijöiden (mm. ripulin, oksentelun ja/tai pahoinvoinnin) perusteella. Hypokalemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia on korjattava ennen selperkatinibihoidon aloittamista ja hoidon aikana. QT-aikaa on seurattava EKG:llä useammin potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti lääkevalmisteilla, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa. Selperkatinibihoito voidaan joutua tauottamaan tai annosta voidaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.2).

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Selperkatinibihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu kilpirauhasen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Kaikille potilaille suositellaan kilpirauhasen toiminnan lähtötason laboratoriomittausta. Potilaat, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, tulee hoitaa tavanomaisen kliinisen hoitokäytännön mukaisesti ennen selperkatinibihoidon aloittamista. Kaikkia potilaita on tarkkailtava huolellisesti kilpirauhasen toimintahäiriön oireiden ja löydösten varalta selperkatinibihoidon aikana. Kilpirauhasen toimintaa on seurattava säännöllisesti selperkatinibihoidon aikana. Potilaita, joille kehittyy kilpirauhasen toimintahäiriö, hoidetaan tavanomaisen kliinisen hoitokäytännön mukaisesti. Näiden potilaiden vaste levotyrokksiini (T4) -korvaushoidolle voi olla riittämätön, koska selperkatinibi voi estää levotyrokksiinin muuttumista trijodityroniiniksi (T3) ja liotyroniiniksi voi olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Vahvat CYP3A4:n indusorit

Vahvojen CYP3A4:n indusorien samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä yhdistelmän käyttöön liittyy selperkatinibin tehon heikkenemisen riski (ks. kohta 4.5).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla ja miehillä

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen selperkatinibiannoksen jälkeen. Miesten, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen selperkatinibiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Hedelmällisyys

Ei-kliinisten turvallisuuslöydösten perusteella Retsevmo saattaa heikentää miehen ja naisen hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Sekä miesten että naisten on hakeuduttava hedelmällisyyden säilyttämistä koskevaan neuvontaan ennen hoitoa.

Yliherkkyys

Selperkatinibihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu yliherkkyttä. Suurin osa tapahtumista havaittiin ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joita oli aiemmin hoidettu PD-1- tai PD-L1-immunoterapialla (ks. kohta 4.8). Yliherkkyuden oireisiin ja löydöksiin kuului kuume, ihottuma ja nivelkipu tai lihaskipu sekä samanaikainen verihytale määrän pieneneminen tai aminotransferaasiarvojen suureneminen.

Jos yliherkkyyttä ilmenee, selperkatinibihoito on tauotettava ja aloitettava steroidihoito.

Yliherkkyysreaktion asteesta riippuen selperkatinibiannosta saattaa olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.2). Steroidihoitoa jatketaan, kunnes potilaan tavoiteannos on saavutettu, minkä jälkeen steroidiannosta pienennetään vähitellen. Selperkatinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos yliherkkyys uusiutuu.

Verenvuodot

Selperkatinibia saaneilla potilailla on ilmoitettu vakavia, myös kuolemaan johtaneita, verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.8).

Selperkatinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu henkeä uhkaava tai vaikea uusiutuva verenvuoto (ks. kohta 4.2).

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

Selperkatinibilla hoidetuilla potilailla on havaittu TLS-tapauksia. TLS:n riskitekijöitä ovat korkea kasvainkuormitus, olemassa oleva krooninen munuaisten vajaatoiminta, vähävirtsaisuus, nestehukka, hypotensio ja hapan virtsa. Näitä potilaita tulee seurata tarkasti ja hoitaa kliinisen aiheen mukaan. Asianmukaista ennaltaehkäisyä, mukaan lukien nesteytys, tulee harkita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset selperkatinibin farmakokinetiikkaan

Selperkatinibi metaboloituu CYP3A4-välitteisesti. CYP3A4-entsyymitoimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet saattavat siis vaikuttaa selperkatinibin farmakokinetiikkaan.

Selperkatinibi on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti *in vitro*. Nämä kuljettajaproteiinit eivät kuitenkaan näytä rajoittavan suun kautta otetun selperkatinibin imeytymistä, sillä suun kautta otetun selperkatinibin biologinen hyötyosuus on 73 %, ja P-gp:n estäjä rifampisiinin samanaikainen anto suurensi altistusta selperkatinibille minimaalisesti (selperkatinibin AUC₀₋₂₄-arvo suureni noin 6,5 % ja C_{max}-arvo noin 19 %).

Aineet, jotka saattavat suurentaa plasman selperkatinibipitoisuuksia

Kun selperkatinibia annettiin 160 mg kerta-annos yhdessä itrakonatsolin (vahva CYP3A:n estäjä) kanssa, selperkatinibin C_{max}-arvo suureni 30 % ja AUC-arvo 130 % verrattuna tilanteeseen, jossa selperkatinibi annettiin yksinään. Jos voimakasta CYP3A:n ja/tai P-gp:n estäjää (mm. ketokonatsolia, itrakonatsolia, vorikonatsolia, ritonaviiria, sakinaviiria, telitromysiiniä, posakonatsolia tai nefatsodonia) on käytettävä samanaikaisesti, selperkatinibiannosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Aineet, jotka saattavat pienentää plasman selperkatinibipitoisuuksia

Kun rifampisiinia (vahva CYP3A:n induosori) annettiin samanaikaisesti, selperkatinibin AUC-arvo pieneni noin 87 % ja C_{max}-arvo noin 70 % verrattuna tilanteeseen, jossa selperkatinibi annettiin yksinään. Näin ollen vahvojen CYP3A4:n induosorien (mm. karbamatsepiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin, rifabutiinin, rifampisiinin ja mäkikuisman [*Hypericum perforatum*]) samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Selperkatinibin vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan (pitoisuuden suureneminen plasmassa)

Herkät CYP2C8:n substraattit

Selperkatinibi suurensi repaglinidin (CYP2C8:n substraatti) C_{\max} -arvoa noin 91 % ja AUC-arvoa noin 188 %. Näin ollen samanaikaista käyttöä herkkien CYP2C8:n substraattien (esim. amodiakiini, serivastatiini, entsalutamidi, paklitakseli, repaglinidi, torasemidi, sorafenibi, rosiglitasoni, buprenorfiini, seleksipagi, dasabuviiri ja montelukasti) kanssa on vältettävä.

Herkät CYP3A4:n substraattit

Selperkatinibi suurensi midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) C_{\max} -arvoa noin 39 % ja AUC-arvoa noin 54 %. Näin ollen samanaikaista käyttöä herkkien CYP3A4:n substraattien (esim. alfentaniili, avanafiili, buspironi, konivaptaani, darifenasiini, darunaviiri, ebastiini, lomitapidi, lovastatiini, midatsolaami, naloksegoli, nisoldipiini, sakinaviiri, simvastatiini, tipranaviiri, triatsolaami, vardenafiili) kanssa on vältettävä.

Samanaikainen anto mahan pH-arvoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Selperkatinibin liukoisuus on pH-riippuvaista; liukoisuus vähenee pH-arvon suurenemisen myötä. Selperkatinibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, kun samanaikaisesti annettiin useita vuorokausiannoksia ranitidiinia (H_2 -reseptorisaalpaaja) 2 tuntia selperkatinibiannoksen jälkeen.

Samanaikainen anto protonipumpun estäjien kanssa

Kun useita vuorokausiannoksia omepratsolia (protonipumpun estäjä) annettiin samanaikaisesti, selperkatinibin AUC_{0-12h} -arvo ja C_{\max} -arvo pienenevät, kun selperkatinibi annettiin tyhjän mahaan. Kun omepratsolia annettiin useita vuorokausiannoksia samanaikaisesti, selperkatinibin AUC_{0-12h} -arvo ja C_{\max} -arvo eivät muuttuneet merkittävästi, kun Retsevmo annettiin ruokailun yhteydessä.

Samanaikainen anto kuljettajaproteiinien substraattien kanssa

Selperkatinibi estää munuaisten MATE1-kuljettajaproteiinia (multidrug and toxin extrusion protein 1). Selperkatinibilla voi olla *in vivo* -yhteisvaikutuksia MATE1:n kliinisesti merkittävien substraattien kuten kreatiniinin kanssa (ks. kohta 5.2).

Selperkatinibi on P-gp:n ja BCRP:n estäjä *in vitro*. *In vivo*, selperkatinibi suurensi dabigatranin, P-gp:n substraatin C_{\max} -arvoa 43 % ja AUC-arvoa 38 %, siksi herkkien P-gp:n substraattien (esim. feksofenadiini, dabigatranieteksilat, kolkisiini, saksagliptiini) käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja erityisesti niillä, joilla on kapea terapeuttinen alue (esim. digoksiini) (ks. kohta 5.2).

Lääkevalmisteet, jotka voivat olla vähemmän tehokkaita, kun niitä annetaan selperkatinibin kanssa

Selperkatinibi voi estää dejodinaasi D2 -entsyymiä ja siten vähentää levotyroksiinin (T4) muuttumista trijodityroniiniksi (T3). Potilaiden vaste levotyroksiinikorvaushoidolle voi siksi olla riittämätön ja liotyroneerivaste voi olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla ja miehillä

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen selperkatinibiannoksen jälkeen. Miesten, joiden kumppani voi

tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen selperkatiniibiannoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole saatavilla tietoja selperkatiniibin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Retsevmo-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Valmistetta tulee käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiöön mahdollisesti kohdistuvan riskin.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö selperkatiniibi ihmisen rintamaitoon. Imetettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Retsevmo-hoidon ajaksi ja vähintään yhdeksi viikoksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Selperkatiniibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeiden löydösten perusteella Retsevmo-hoito saattaa heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Sekä miesten että naisten on hakeuduttava hedelmällisyyden säilyttämistä koskevaan neuvontaan ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Retsevmo-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on kehoitettava olemaan varovaisia ajaessaan tai käyttäessään koneita, jos heillä esiintyy uupumusta tai huimausta Retsevmo-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ($\geq 1,0$ %) vakavat haittavaikutukset ovat keuhkokuume (6,6 %), verenvuoto (3,2 %), vatsakipu (2,9 %), ripuli (2,0 %), yliherkkyys (1,9 %), oksentelu (1,8 %), veren kreatiniiniarvon suureneminen (1,6 %), ALAT-arvon suureneminen (1,3 %), ASAT-arvon suureneminen (1,3 %), kuume (1,3 %), väsymys (1,2 %), pahoinvointi (1,2 %), päänsärky (1,1 %), kylothorax (1,0 %) ja hypertensio (1,0 %).

Retsevmo-hoito oli lopetettava pysyvästi hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien takia 9,6 %:lla potilaista (mikä tahansa haittatapahtuma riippumatta sen yhteydestä Retsevmo-hoitoon). Yleisimpiä hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia (vähintään 3 potilaalla) olivat ALAT-arvon suureneminen (0,7 %), väsymys (0,6 %), ASAT-arvon suureneminen (0,5 %), veren bilirubiiniarvon suureneminen (0,4 %), keuhkokuume (0,4 %), trombosytopenia (0,4 %) ja verenvuoto (0,4 %).

Haittavaikutustaulukko

Selperkatiniibi-hoitoa saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 3.

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan.

Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Selperkatiniibihoidon keston mediaani oli 30,09 kk.

Taulukko 3 Haittavaikutukset selperkatiniibia ainoana lääkkeenä saaneilla potilailla (LIBRETTO-001; N=837)

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutus	Esiintymistiheys, kaikki asteet	Esiintymistiheys, aste ≥ 3
Infektiot	Keuhkokuume ^a	Hyvin yleinen	Yleinen
Immuunijärjestelmä ^b	Yliherkkyys ^c	Yleinen	Yleinen
Umpieritys	Kilpirauhasen vajaatoiminta	Hyvin yleinen	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikkeneminen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky ^d	Hyvin yleinen	Yleinen
	Huimaus ^e	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Sydän	QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa ^f	Hyvin yleinen	Yleinen
Verisuonisto	Hypertensio ^g	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Verenvuoto ^h	Hyvin yleinen	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Interstitiaalinen keuhko sairaus/keuhkokuume ⁱ	Yleinen	Melko harvinainen
	Kylothorax	Yleinen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ^j	Hyvin yleinen	Yleinen
	Suun kuivuus ^k	Hyvin yleinen	-
	Vatsakipu ^l	Hyvin yleinen	Yleinen
	Ummetus	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Yleinen
	Oksentelu ^m	Hyvin yleinen	Yleinen
	Kyloperitoneum ⁿ	Yleinen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma ^o	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Turvotus/edeema ^p	Hyvin yleinen	Yleinen
	Väsytys ^q	Hyvin yleinen	Yleinen
	Kuume	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Tutkimukset ^r	ASAT-arvon suureneminen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	ALAT-arvon suureneminen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Lymfosyttimäärän pieneneminen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Kreatiniiniarvon suureneminen	Hyvin yleinen	Yleinen
	Valkosolujen määrän pieneneminen	Hyvin yleinen	Yleinen
	Alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	Hyvin yleinen	Yleinen
	Verihiutalearvon pieneneminen	Hyvin yleinen	Yleinen
	Magnesiumarvon pieneneminen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Hemoglobiiniarvon pieneneminen	Hyvin yleinen	Yleinen
	Kokonaisbilirubiiniarvon suureneminen	Hyvin yleinen	Yleinen
	Neutrofiilien määrän pieneneminen	Hyvin yleinen	Yleinen

- ^a Keuhkokuumeisiin sisältyvät keuhkokuume, keuhkoinfektio, aspiraatiokeuhkokuume, empyeema, keuhkojen konsolidaatio, keuhkopussin infektio, bakteerikeuhkokuume, stafylokokki-keuhkokuume, epätyypillinen keuhkokuume, keuhkopaise, pneumocystis jirovecii -keuhkokuume, pneumokokkikeuhkokuume ja respiratory syncytial viral -keuhkokuume.
- ^b Yliherkkyysreaktioille oli tunnusomaista makulopapulaarinen ihottuma, jota edelsi usein kuume ja siihen liittyvä nivelkipu/lihaskipu potilaan ensimmäisen hoitojakson aikana (tyypillisesti päivinä 7–21).
- ^c Yliherkkyteen sisältyy lääkeyliherkkyys ja yliherkkyys.
- ^d Päänsärky sisältää päänsärlyn, sinus- ja jännityspäänsärlyn.
- ^e Huimaus sisältää heitehuimauksen, huimauksen, presynkopen ja asentohuimauksen.
- ^f QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa sisältää QT-ajan pitenemisen ja epänormaalien QT-ajan EKG-tutkimuksessa.
- ^g Hypertensioon sisältyy hypertensio ja kohonnut verenpaine.
- ^h Verenvuotoon sisältyy nenäverenvuoto, veriyskä, ruhjevamma, hematuria, peräsuolen verenvuoto, emättimen verenvuoto, aivoverenvuoto, traumaattinen hematooma, verivirtsat, sidekalvon verenvuoto, mustelmat, ienverenvuoto, hematokeesit, hiussuonipurkaumat, verirakkulat, spontaani hematooma, vatsan hematooma, peräaukon verenvuoto, angina bullosa -verenvuoto, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, silmän verenvuoto, mahaverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, ihonalainen verenvuoto, peräpukamaverenvuoto, maksan hematooma, vatsansisäinen verenvuoto, verenvuoto suussa tai ruokatorvessa, lantion hematooma, periorbitaalinen hematooma tai verenvuoto, verenvuoto nielusta, keuhkojen ruhje, purppura, retroperitoneaalinen hematooma, ihon verenvuoto, lukinkalvonalainen verenvuoto, suolen divertikkelin verenvuoto, silmän hematooma, verioksennukset, verenvuoto, aivohaveri, maksan verenvuoto, kurkunpään verenvuoto, alemman maha-suolikanavan verenvuoto, meleena, menorragia, positiivinen piilevä veren näytetulos, toimenpiteen jälkeinen verenvuoto, postmenopausaalinen verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, kovakalvon verenvuoto, subduraalinen verenvuoto, traumaattinen hemothorax, tuumorin verenvuoto, ylemmän maha-suolikanavan verenvuoto, kohtuverenvuoto ja suonen pistokohdan hematooma.
- ⁱ Interstitiaalinen keuhkosairaus/keuhkokuume sisältää keuhkotulehduksen, säteilykeuhkotulehduksen, restriktiivisen keuhkosairauden, akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän, alveoliitin, bronkioliitin, langerhansin solujen histiosytoosin ja keuhkojen säteilyvaurion.
- ^j Ripuli sisältää ripulin, peräaukon inkontinenssin, kiireellisen ulostamisen, tiheät suolen liikkeet ja maha-suolikanavan hypermotiliteetin.
- ^k Suun kuivumiseen sisältyy suun kuivuminen ja limakalvojen kuivuus.
- ^l Vatsakipu sisältää vatsakivun, ylävatsakivun, tuntemuksia vatsassa, alavatsakivun ja maha-suolikanavan kivun.
- ^m Oksentelu sisältää oksentelun, yökkäilyn ja regurgitaation.
- ⁿ Kyloperitoneum sisältää kyloperitoneumin ja ascites chylouksen (MedDRA LLTs).
- ^o Ihottuma sisältää ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, dermatiitin, ihon hilseilyn, makulaarisen ihottuman, punoittavan ihottuman, urtikarian, allergisen dermatiitin, hilseilevän ihottuman, papulaarisen ihottuman, morbilliformisen ihottuman, kutisevan ihottuman, vesikulaarisen ihottuman, perhosihottuman, fOLLIKULAARISEN ihottuman, yleistyneen ihottuman ja märkärakkulaisen ihottuman.
- ^p Edeemaan sisältyy perifeerinen edeema, kasvojen edeema, periorbitaalinen edeema, turvonneet kasvot, paikallinen edeema, perifeerinen turvotus, yleistynyt edeema, silmäluomen edeema, silmän turvotus, lymfedeema, sukupuolielinten edeema, kivespussin turvotus, angioedeema, silmäedeema, edeema, kivespussin edeema, ihon edeema, turvotus, silmäkuopan edeema, kivesten turvotus ja vulvovaginaalinen turvotus.
- ^q Väsymys sisältää väsymyksen, voimattomuuden ja huonovointisuuden.
- ^r Perustuu laboratorioarviointeihin. Prosenttiosuus lasketaan niiden potilaiden lukumäärän perusteella, joilla on lähtötilanteen arviointi ja vähintään yksi lähtötilanteen jälkeinen arvio nimittäjänä, joka oli 806 lymfosyyttimäärän pienenemiselle, 830 vähentyneelle magnesiumille, 814 neutrofiilien määrän pienenemiselle ja 834 muille laboratorioarvoille.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Aminotransferaasiarvojen suureneminen (ASAT- tai ALAT-arvon suureneminen)

Laboratorioarvioinnin perusteella ALAT-arvon suurenemista ilmoitettiin 56,7 %:lla potilaista ja ASAT-arvon suurenemista 61,3 %:lla potilaista. Asteen 3 tai 4 ALAT-arvon suurenemista ilmoitettiin 12,2 %:lla potilaista ja asteen 3 tai 4 ASAT-arvon suurenemista 10,4 %:lla potilaista.

ASAT-arvon kohdalla ensimmäiseen suurenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 4,7 viikkoa (vaihteluväli: 0,7–227,9) ja ALAT-arvon kohdalla 4,4 viikkoa (vaihteluväli: 0,9–186,1).

On suositeltavaa muuttaa annosta, jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 ALAT- tai ASAT-arvon suurenemista (ks. kohta 4.2).

QT-ajan piteneminen

Niillä 837 potilaalla, joille tehtiin EKG, löydösten arvioinnissa todettiin, että 8,1 %:lla potilaista QTcF-enimmäisaika oli lähtötilanteen jälkeen > 500 ms ja 21,6 %:lla QTcF-ajan suurin pitenemä lähtötilanteesta oli > 60 ms. Viimeisellä lähtötilanteen jälkeisellä mittauskerralla QTc-arvon pitenemistä > 60 ms:lla ilmoitettiin 2,0 %:lla potilaista.

Kääntyvien kärkien takykardiaa, äkkikuoolemia, kammiotakykardiaa, kammiovärinää tai kammiolepatusta selperkatiniibiin liittyen ei ilmoitettu. Yksi potilas (0,1 %) lopetti hoidon QT-ajan pidentymisen vuoksi.

Retsevmo-hoito voidaan joutua tauottamaan tai annosta voidaan joutua muuttamaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hypertensio

Niillä 837 potilaalla, joilta mitattiin verenpaine, systolinen paine suureni lähtötilanteesta enintään 32 mmHg (mediaani; vaihteluväli: –15, +100). Vain 10,3 %:lla potilaista lähtötilanteen aste pysyi ennallaan hoidon aikana, 40,7 %:lla se suureni 1 asteella, 38,5 %:lla 2 asteella ja 9,8 %:lla 3 asteella. Hoidosta johtuvaa hypertensiota ilmoitettiin 44,8 %:lla potilaista, joilla oli anamneesissa hypertensiota (28,2 %:lla aste 3, 4), ja 41,7 %:lla potilaista, joilla ei ollut anamneesissa hypertensiota (14,1 %:lla aste 3, 4).

Kaiken kaikkiaan yhteensä 19,8 %:lla esiintyi hoidon aikana ilmennyttä asteen 3 hypertensiota (määritelmä: systolinen maksimiverenpaine yli 160 mmHg). Asteen 4 hoitoon liittyvää hypertensiota raportoitiin 0,1 %:lla potilaista. Diastolista verenpainetta koskevat tulokset olivat samaa luokkaa, mutta suuremmat olivat pienempiä.

Kaksi potilasta (0,2 %) lopetti hoidon pysyvästi hypertension takia. Annoksen muuttaminen on suositeltavaa, jos potilaalle kehittyy hypertensio (ks. kohta 4.2). Selperkatiniibihoito on lopetettava pysyvästi, jos lääketieteellisesti merkitsevää hypertensiota ei saada hallintaan verenpainelääkityksellä (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys

Yliherkkyuden oireita ja löydöksiä olivat kuume, ihottuma ja nivelkipu tai lihaskipu sekä samanaikainen verihiihtalearvon pieneneminen tai aminotransferaasiarvon suureneminen.

LIBRETTO-001-tutkimuksessa 24,0 % (201/837) selperkatiniibilla hoidetuista potilaista oli saanut aiemmin PD-1- tai PD-L1-immunoterapiaa. Yliherkkyyttä esiintyi yhteensä 5,7 %:lla (48/837) selperkatiniibia saaneista potilaista. Asteen 3 yliherkkyyttä esiintyi 1,9 %:lla (16/837) potilaista. Näistä 48 potilaista, joilla esiintyi yliherkkyyttä, 54,2 %:lla (26/48) oli ei-pienisoluisen keuhkosityöpä ja he olivat saaneet aiempaa PD-1- tai PD-L1-immunoterapiaa. Asteen 3 yliherkkyyttä esiintyi 3,5 %:lla (7/201) potilaista, jotka olivat saaneet aiempaa PD-1- tai PD-L1-immunoterapiaa. Ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,9 viikkoa (vaihteluväli: 0,7–203,9 viikkoa): 1,7 viikkoa potilailla, jotka olivat saaneet aiempaa PD-1- tai PD-L1-immunoterapiaa ja 4,4 viikkoa potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa anti-PD-1/PD-L1 immunoterapiaa.

Retsevmo-hoito voidaan joutua tauottamaan tai annosta voidaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.2).

Verenvuodot

Asteen ≥ 3 verenvuototapahtumia esiintyi 3,5 %:lla selperkatiniibia saaneista potilaista. Neljällä potilaalla (0,5 %) verenvuototapahtuma johti kuolemaan. Näistä kaksi oli aivoverenvuotoa, ja yksi

trakeostoomakohdan verenvuoto ja yksi veriyskä. Ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 34,1 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–234,6 viikkoa).

Selperkatinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu henkeä uhkaava tai vaikea uusiutuva verenvuoto (ks. kohta 4.2).

Lisätietoa erityisryhmistä

Pediatriset potilaat

LIBRETTO-001-tutkimuksessa oli kolme < 18-vuotiasta potilasta (vaihteluväli: 15–17 v), joilla oli *RET*-mutaatiopositiivinen medullaarinen kilpirauhassyöpä.

LIBRETTO-121-tutkimuksessa oli kahdeksan < 18-vuotiasta potilasta (vaihteluväli: 12–17 v), joilla oli *RET*-fuusiopositiivinen kilpirauhassyöpä. Alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole havaittu erityisiä turvallisuutta koskevia löydöksiä.

Iäkkäät

Selperkatinibia saaneista potilaista 24,7 % oli ≥ 65–74-vuotiaita, 8,6 % oli 75–84-vuotiaita ja 1,0 % oli ≥ 85-vuotiaita. Ilmoitettujen vakavien haittatapahtumien yleisyys oli suurempi ≥ 65–74-vuotiailla (58,0 %), 75–84-vuotiailla (62,5 %) ja ≥ 85-vuotiailla potilailla (100,0 %) kuin < 65-vuotiailla (46,7 %).

Selperkatinibihoiton lopettamiseen johtaneiden haittatapahtumien yleisyys oli suurempi ≥ 65–74-vuotiailla (10,1 %), 75–84-vuotiailla (19,4 %) ja ≥ 85-vuotiailla potilailla (37,5 %) kuin < 65-vuotiailla (7,6 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita ei ole todennettu. Jos yliannostusta epäillään, potilaalle on annettava elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, antineoplastiset lääkkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX22

Vaikutusmekanismi

Selperkatinibi on *RET* (rearranged during transfection) -reseptorityrosiinikinaasin estäjä. Selperkatinibi esti villin tyyppin *RET*-kinaasia ja useita mutatoituneita *RET*-isoformeja sekä VEGFR1- ja VEGFR3-kinaaseja; IC50-arvojen vaihteluväli oli 0,92–67,8 nM. Muissa entsyymikokeissa selperkatinibi esti myös FGFR1-, FGFR2- ja FGFR3 -kinaaseja suurempina pitoisuuksina, jotka olivat kuitenkin kliinisesti saavutettavissa. Sitoutumistutkimuksessa havaittiin merkittävää antagonistista sitoutumista (> 50 %) serotoniinin (5-HT) kuljettajaproteiiniin (70,2 % antagonismi) ja α 2C-adrenoreseptoriin (51,7 % antagonismi), kun selperkatinibin pitoisuus oli 1 μ M. Pitoisuus 1 μ M on noin 7 kertaa suurempi kuin sitoutumaton enimmäispitoisuus plasmassa tehokkaan selperkatinibiannoksen käytön yhteydessä.

Tietyt *RET*-geenin pistemutaatiot tai kromosomien uudelleenjärjestymät, joihin liittyy *RET*-geenin in-frame -fuusio eri partnerien kanssa, voivat johtaa konstitutiivisesti aktivoituneisiin kimeerisiin *RET*-fuusioproteiineihin. Fuusioproteiinit voivat toimia onkogeenisinä ajureina edistämällä kasvainsolulinjojen soluproliferaatiota. *In vitro* ja *in vivo* -kasvainmalleissa selperkatinibilla osoitettiin

olevan antituumori-vaikutusta soluissa, joissa RET-proteiini on konstitutiivisesti aktiivinen geenifuusioiden ja -mutaatioiden seurauksena (mm. CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M ja RET M918T). Lisäksi selperkatinibilla osoitettiin olevan vaikutusta kasvaimen hiirillä, joille oli implantoitu intrakraniaalisesti potilaalta peräisin oleva *RET*-fuusiogeenipositiivinen kasvain.

Farmakodynamiikka

Sydämen elektrofysiologia

Perusteellisessa QT-tutkimuksessa, johon osallistui 32 tervettä tutkittavaa ja jossa käytettiin positiivista vertailuvalmistetta, ei todettu suurta QTcF-ajan muutosta (> 20 ms), kun selperkatinibipitoisuudet olivat samaa luokkaa kuin hoitoannostuksen käytössä. Altistus-vasteanalyysi osoitti, että hoitotasoa suuremmat pitoisuudet voivat johtaa QTc-ajan pitenemiseen > 20 ms:lla. Selperkatinibia saaneilla potilailla ilmoitettiin QT-ajan pitenemistä. Tästä syystä hoidon tauottaminen tai annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kliininen teho ja turvallisuus

Retsevmo-valmisteen tehoa arvioitiin vaiheen 1/2 avoimessa yksihaaraisessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (LIBRETTO-001) aikuispotilailla, joilla oli pitkälle edennyt *RET*-fuusiopositiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä tai *RET*-fuusiopositiivinen kilpirauhassyöpä, sekä aikuisilla ja nuorilla potilailla, joilla oli *RET*-mutaatiopositiivinen medullaarinen kilpirauhassyöpä. Tutkimus sisälsi kaksi osaa: vaihe 1 (annoksen suurentaminen) ja vaihe 2 (tutkimuksen laajennus). Vaiheessa 1 ensisijaisena tavoitteena oli määrittää suositeltu selperkatinibiannos vaihetta 2 varten. Vaiheessa 2 ensisijaisena tavoitteena oli arvioida selperkatinibin vaikutusta kasvaimen määrittämällä kokonaisvaste (ORR) riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimana. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli RECIST-kriteerien version 1.1 mukainen mitattavissa oleva tai ei-mitattavissa oleva tauti, näyttö kasvaimen *RET*-geenimuutoksesta ja joilla tavanomainen hoito oli epäonnistunut tai potilas ei sietänyt sitä. Potilas soveltui tutkimukseen keskushermostoetäpesäkkeistä huolimatta, jos tila oli stabiili. Sen sijaan tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli oireinen keskushermoston primaarikasvain, etäpesäkkeitä, leptomeningeaalinen karsinomatoosi tai selkäydinkompressio. Tutkimuksesta suljettiin pois myös potilaat, joilla oli jokin muu tiedossa oleva primaarinen ajurimuutos kuin RET, kliinisesti merkittävä aktiivinen sydän- ja verisuonitauti, anamneesissa sydäninfarkti tai QTcF-aika > 470 ms.

Tutkimuksen vaiheessa 2 potilaat saivat Retsevmo-valmistetta 160 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa, kunnes ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä, tai taudin etenemistä. *RET*-geenimuutos määritettiin prospektiivisesti paikallisissa laboratorioissa NGS-menetelmällä (uuden sukupolven sekvensointi), PCR-menetelmällä (polymeraasiketjureaktio) tai FISH-menetelmällä (fluoresenssi *in situ* -hybridisaatio). Ensisijainen tehon tulostulokset olivat kokonaisvaste (ORR), jonka arvioi sokkoutettu riippumaton arviointitoimikunta RECIST v1.1 -kriteerien perusteella. Toissijaisia tehon tuloksia olivat vasteen kesto (DOR), etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS).

Aiemmin hoitamaton RET-fuusiopositiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

LIBRETTO-001-tutkimukseen otettiin mukaan 362 *RET*-fuusiopositiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta. Näistä 69 ei ollut aiemmin saanut hoitoa. Mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 23–92 vuotta). 62,3 % potilaista oli naisia. 69,6 % potilaista oli valkoisia, 18,8 % oli aasialaisia, 5,8 % oli mustia ja 69,6 % ei ollut koskaan tupakoinut. Useimmilla potilailla (98,6 %) oli metastaattinen sairaus tutkimukseen otettaessa ja 23,2 %:lla oli lähtötilanteessa keskushermoston etäpesäkkeitä tutkijan arvioiden mukaan. ECOG-toimintakykyluokaksi ilmoitettiin 0–1 (94,2 %) tai 2 (5,8 %). Yleisin fuusiopartneri oli KIF5B (69,6 %), jota seurasi CCDC6 (14,5 %) ja sitten NCOA4 (1,4 %). Aiemmin hoitamattoman *RET*-fuusiopositiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidon tehutuloksista on yhteenveto taulukossa 4.

Taulukko 4 Objektiivinen vaste ja vasteen kesto

	Tehoarviointiin soveltuvat potilaat Riippumattoman arviointitoimikunnan arvio
N	69
Objektiivinen vaste (täydellinen vaste + osittainen vaste)	
% (95 % lv)	82,6 (71,6–90,7)
Täydellinen vaste n (%)	5 (7,2)
Osittainen vaste n (%)	52 (75,4)
Vasteen kesto (kk)*	
Mediaani, 95 % lv	20,23 (15,4–29,5)
Potilaiden osuus (%), joilla vasteen kesto	
≥ 6 kuukautta (95 % lv)	87,5 (75,5–93,8)
≥ 12 kuukautta (95 % lv)	66,7 (52,4–77,6)

*Seurannan keston mediaani oli 37,09 kuukautta (25., 75. prosenttipiste: 24,0, 45,1)

Tiedon katkaisupäivä: 13.1.2023

Aiemmin hoidettu RET-fuusiopositiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Yhteensä 247 potilasta oli saanut aiemmin platinapohjaista kemoterapiaa. Mediaani-ikä oli 61 vuotta (vaihteluväli 23–81 vuotta). 56,7 % potilaista oli naisia. 43,7 % potilaista oli valkoisia, 47,8 % aasialaisia, 4,9 % mustia ja 66,8 % ei ollut koskaan tupakoinut. Useimmilla potilailla (98,8 %) oli metastaatinen sairaus tutkimukseen otettaessa ja 31,2 %:lla oli lähtötilanteessa keskushermoston etäpesäkkeitä tutkijan arvion mukaan. ECOG-toimintakykyluokaksi ilmoitettiin 0–1 (97,1 %) tai 2 (2,8 %). Yleisin fuusiopartneri oli KIF5B (61,9 %), jota seurasi CCDC6 (21,5 %) ja sitten NCOA4 (2,0 %). Aikaisempien systeemisten hoitojen mediaanimäärä oli 2 (vaihteluväli 1–15) ja 43,3 % (n = 107/247) sai 3 tai useampaa aikaisempaa systeemistä hoitoa. Aikaisemmat hoidot sisälsivät anti-PD1/PD L1 -hoidon (58,3 %), multikinaasi-inhibiittorin (MKI) (31,6 %) ja taksaanit (34,8 %). 41,3 %:lla oli muuta systeemistä hoitoa. Taulukossa 5 on yhteenveto tehutuloksista aiemmin hoidetuilla RET-fuusiopositiivisilla ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla.

Taulukko 5 Objektiivinen vaste ja vasteen kesto

	Tehoarviointiin soveltuvat potilaat Riippumattoman arviointitoimikunnan arvio
N	247
Objektiivinen vaste (täydellinen vaste + osittainen vaste)	
% (95 % lv)	61,5 (55,2–67,6)
Täydellinen vaste, n (%)	20 (8,1)
Osittainen vaste, n (%)	132 (53,4)
Vasteen kesto (kk)*	
Mediaani (95 % lv)	31,6 (20,4–42,3)
Potilaiden osuus (%), joilla vasteen kesto	
≥ 6 kuukautta (95 % lv)	87,0 (80,4–91,5)
≥ 12 kuukautta (95 % lv)	73,0 (65,0–79,5)

*Seurannan keston mediaani oli 39,52 kuukautta (25., 75. prosenttipiste: 24,6, 45,0)

Tiedon katkaisupäivä: 13.1.2023

Keskushermostovaste RET-fuusiopositiivisessa ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä

Riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima keskushermoston objektiivinen vasteprosentti oli 84,6 % (22/26; 95 % lv: 65,1–95,6) 26 potilaalla, joilla oli mitattavissa oleva sairaus. Täydellinen

vaste havaittiin 7 (26,9 %) potilaalla ja osittainen vaste 15 (57,5 %) potilaalla. Keskushermostovasteen keston (CNS DOR) mediaani oli 9,36 kuukautta (95 % lv: 7,4–15,3).

Aiemmin systeemisesti hoitamaton RET-fuusiopositiivinen kilpirauhassyöpä

LIBRETTO-001-tutkimukseen otetuista potilaista, joilla oli RET-fuusiopositiivinen kilpirauhassyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin muuta systeemistä hoitoa kuin radiojodia, 24 potilaalla oli mahdollisuus seurantaan vähintään 6 kuukauden ajan, ja heidän katsottiin soveltuvan tehoarviointiin. Mediaani-ikä oli 60,5 vuotta (vaihteluväli 20–84 vuotta). Potilaista 58,3 % oli miehiä. Potilaista 75 % oli valkoihoisia. ECOG-toimintakykyluokaksi ilmoitettiin 0–1 (95,8 %) tai 2 (4,2 %). Potilaista 100 %:lla oli etäpesäkkeinen tauti. 22 potilasta 24:stä potilaasta (91,7 %) oli saanut radiojodia ennen tutkimukseen ottamista ja heidät katsottiin radiojodille refraktoriseksi. Eri histologiatyyppejä 24 potilaalla olivat: papillaarinen (n = 23) ja huonosti erilaistunut (n = 1). Yleisin fuusiopartneri oli CCDC6 (45,8 %) ja toiseksi yleisin NCOA4 (20,8 %). Taulukossa 6 on yhteenveto tehotuloksista RET-fuusiopositiivista kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin systeemistä hoitoa.

Taulukko 6 Objektiivinen vaste ja vasteen kesto

	Tehoarviointiin soveltuvat potilaat Riippumattoman arviointitoimikunnan arvio
N	24
Objektiivinen vaste (täydellinen vaste + osittainen vaste)	
% (95 % lv)	95,8 (78,9–99,9)
Täydellinen vaste, n (%)	5 (20,8)
Osittainen vaste, n (%)	18 (75,0)
Vasteen kesto (kk)*	
Mediaani (95 % lv)	Ei arv. (42,8–Ei arv.)
Potilaiden osuus (%), joilla vasteen kesto	
≥ 12 kuukautta (95 % lv)	100,0 (Ei arv.–Ei arv.)
≥ 24 kuukautta (95 % lv)	90,9 (50,8–98,7)

Ei arv. = ei arvioitavissa

*Seurannan keston mediaani oli 17,81 kuukautta (25., 75. prosenttipiste: 9,2, 42,3)

Tiedon katkaisupäivä: 13.1.2023

Aiemmin hoidettu RET-fuusiopositiivinen kilpirauhassyöpä

LIBRETTO-001-tutkimukseen otetuista potilaista, joilla oli RET-fuusiopositiivinen kilpirauhassyöpä ja jotka olivat saaneet aiemmin jotain muuta systeemistä hoitoa kuin radiojodia, 41 potilaalla oli mahdollisuus seurantaan vähintään 6 kuukauden ajan, ja heidän katsottiin soveltuvan tehoarviointiin. Iän mediaani oli 58 vuotta (vaihteluväli 25–88 vuotta). Potilaista 43,9 % oli miehiä. Potilaista 58,5 % oli valkoihoisia, 29,3 % aasialaisia ja 7,3 % mustaihoisia. ECOG-toimintakykyluokaksi ilmoitettiin 0–1 (92,7 %) tai 2 (7,3 %). Potilaista 100 %:lla oli etäpesäkkeinen tauti. Potilaiden aiempien systeemisten hoitojen mediaanimäärä oli 3 (vaihteluväli: 1–7). Yleisimpiä aiempia hoitoja olivat radiojodi (73,2 %) ja multikinaasi-inhibiittori (85,4 %). Potilaista 9,8 % oli saanut muuta systeemistä hoitoa. Eri histologiatyyppejä 41 potilaalla olivat: papillaarinen (n = 31), huonosti erilaistunut (n = 5), anaplastinen (n = 4) ja Hürthlen solu (n = 1). Yleisin fuusiopartneri oli CCDC6 (61,0 %) ja toiseksi yleisin NCOA4 (19,5 %).

Aiemmin hoidetun RET-fuusiopositiivisen kilpirauhassyövän hoidon tehotuloksista on yhteenveto taulukossa 7.

Taulukko 7 Objekttiivinen vaste ja vasteen kesto

	Tehoarviointiin soveltuvat potilaat Riippumattoman arviointitoimikunnan arvio
N	41
Objektiivinen vaste (täydellinen vaste + osittainen vaste)	
% (95 % lv)	85,4 (70,8–94,4)
Täydellinen vaste, n (%)	5 (12,2)
Osittainen vaste, n (%)	30 (73,2)
Vasteen kesto (kk)*	
Mediaani (95 % lv)	26,7 (12,1–Ei arv.)
Potilaiden osuus (%), joilla vasteen kesto	
≥ 12 kk (95 % lv)	71,7 (52,4–84,2)
≥ 24 kk (95 % lv)	50,7 (30,4–67,8)

Ei arv. = ei arvioitavissa

*Seurannan keston mediaani oli 33,87 kk (25., 75. prosenttipiste: 12,9, 44,8)

Tiedon katkaisupäivä: 13.1.2023

RET mutaatiopositiivinen medullaarinen kilpirauhassyöpä, jota ei ole hoidettu vandetanibilla ja kabotsantinibilla

LIBRETTO-001 -tutkimukseen otetusta 324 potilaasta, joilla oli RET mutaatiopositiivinen medullaarinen kilpirauhassyöpä, 143 potilasta ei ollut aiemmin saanut kabotsantinibi- ja vandetanibihoitoa. Näistä 116 ei ollut aiemmin saanut muuta systeemistä hoitoa ja 27 oli aiemmin saanut muuta systeemistä hoitoa. Potilaiden, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kabotsantinibia ja vandetanibia, iän mediaani oli 57 vuotta (vaihteluväli 15–87 vuotta). Potilaista 2 (1,4 %) oli alle 18-vuotiaita, 58,0 % oli miehiä. Potilaista 86,7 % oli valkoihoisia, 5,6 % aasialaisia ja 1,4 % mustaihoisia. Useimmilla potilailla (97,9 %) oli metastaattinen sairaus tutkimukseen ottamisen yhteydessä. ECOG-toimintakykyluokaksi ilmoitettiin 0-1 (95,9 %) tai 2 (4,2 %). Yleisin mutaatio oli M918T (60,1 %), jota seurasivat solunulkoiset kysteinimutaatiot (23,8 %). Potilaiden, joilla oli RET mutaatiopositiivinen medullaarinen kilpirauhassyöpä ja jotka eivät olleet saaneet kabotsantinibi- ja vandetanibihoitoa, hoidon tehotuloksista on yhteenveto taulukossa 8.

Taulukko 8 Objektiivinen vaste ja vasteen kesto

	Tehoarviointiin soveltuvat potilaat Riippumattoman arviointitoimikunnan arvio
N	143
Objektiivinen vaste (täydellinen vaste + osittainen vaste)	
% (95 % lv)	82,5 (75,3–88,4)
Täydellinen vaste n (%)	34 (23,8)
Osittainen vaste n (%)	84 (58,7)
Vasteen kesto (kk)*	
Mediaani, 95 % lv	Ei arv. (51,3–Ei arv.)
Vasteen kesto (%)	
≥ 12 kuukautta (95 % lv)	91,4 (84,6–95,3)
≥ 24 kuukautta (95 % lv)	84,1 (75,9–89,7)

Ei arv. = ei arvioitavissa

*Seurannan keston mediaani oli 39,4 kuukautta (25., 75. prosenttipiste: 32,3, 45,4).

Tiedon katkaisupäivä 13.1.2023

Aiemmin hoidettu RET-mutaatiopositiivinen medullaarinen kilpirauhassyöpä

LIBRETTO-001-tutkimukseen otetuista potilaista, joilla oli *RET*-mutaatiopositiivinen medullaarinen kilpirauhassyöpä, 152 potilasta oli aiemmin hoidettu kabotsantinibillä ja/tai vandetanibilla, ja heidän katsottiin soveltuvan tehoarviointiin. Iän mediaani oli 58 vuotta (vaihteluväli 17–90 vuotta); 1 potilas (0,7 %) oli < 18-vuotias. Potilaista 63,8 % oli miehiä. Potilaista 90,1 % oli valkoihoisia, 1,3 % aasialaisia ja 1,3 % mustaihoisia. ECOG-toimintakykyluokaksi ilmoitettiin 0–1 (92,7 %) tai 2 (7,2 %). Potilaista 98,0 %:lla oli etäpesäkkeinen tauti. Yleisin mutaatio oli M918T (65,1 %) ja toiseksi yleisimpiä olivat ekstrasellulaariset kysteiniinimutaatiot (15,8 %). Potilaista 100 % (n = 152) oli saanut aiempaa systeemistä hoitoa (aiempien systeemisten hoitojen mediaanimäärä 2) ja 27,6 % (n = 42) oli saanut vähintään 3:a aiempaa systeemistä hoitoa.

Aiemmin hoidetun *RET*-mutaatiopositiivisen medullaarisen kilpirauhassyövän hoidon tehotuloksista on yhteenveto taulukossa 9.

Taulukko 9 Objektiivinen vaste ja vasteen kesto

	Tehoarviointiin soveltuvat potilaat Riippumattoman arviointitoimikunnan arvio
N	152
Objektiivinen vaste (täydellinen vaste + osittainen vaste)	
% (95 % lv)	77,6 (70,2–84,0)
Täydellinen vaste, n (%)	19 (12,5)
Osittainen vaste, n (%)	99 (65,1)
Vasteen kesto (kk)*	
Mediaani (95 % lv)	45,3 (33,6–Ei arv.)
Vasteen kesto (%)	
≥ 12 kuukautta (95 % lv)	83,0 (74,6–88,8)
≥ 24 kuukautta (95 % lv)	66,4 (56,3–74,7)

Ei arv. = ei arvioitavissa

*Seurannan keston mediaani oli 38,3 kk (25., 75. prosenttipiste: 23,0, 46,1)

Tiedon katkaisupäivä 13.1.2023

Pediatriset potilaat

Tammikuun 13. päivään 2023 mennessä LIBRETTO-121-tutkimuksessa on hoidettu 10 potilasta, joiden ikä on 12–21 vuotta ja joilla on *RET*-fuusiopositiivinen kilpirauhassyöpä. LIBRETTO-121 on käynnissä oleva vaiheen 1/2 tutkimus pediatrisilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt kiinteä kasvain tai primaarinen keskushermostokasvain aktivoivalla *RET*-muutoksella. 8 potilasta 10:stä oli alle 18-vuotiaita. 10:stä potilaasta 4 potilasta oli saanut aiemmin vain radiojodihoitoa, 2 potilasta oli saanut aiemmin systeemistä hoitoa, johon ei kuulunut radiojodi, ja 4 potilasta ei ollut saanut aiemmin mitään systeemistä hoitoa. Riippumattoman arviointitoimikunnan mukaan kaikkien 10 potilaan objektiivinen vasteprosentti oli 60,0 % (95 % lv: 26,2–87,8). Kolmella potilaalla oli vahvistettu täydellinen vaste ja kolmella potilaalla oli vahvistettu osittainen vaste.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset selperkatinibi-valmisteen käytöstä 6 kk ikäisillä ja sitä nuoremmilla potilailla, joilla on kiinteitä kasvaimia (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset selperkatinibi-valmisteen käytöstä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä uusiutuneille/refraktäreille kiinteille kasvaimille, mukaanlukien *RET*-fuusiopositiiviset kiinteät kasvaimet, *RET*-mutaatiopositiivinen medullaarinen kilpirauhassyöpä, ja muut *RET*-muutoksen/aktivaation sisältämät kasvaimet (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Selperkatinibin farmakokinetiikkaa arvioitiin potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen kiinteä kasvain. Potilaille annettiin 160 mg selperkatinibia kahdesti vuorokaudessa, ellei toisin mainita. Selperkatinibin vakaan tilan AUC-arvo ja C_{max} -arvo suurenevät lineaarisesta supra-additiiviseen tapaan annosalueella 20 mg kerran vuorokaudessa – 240 mg kahdesti vuorokaudessa.

Vakaa tila saavutettiin noin 7 vuorokaudessa, ja kumuloitumissuhteen mediaani annostuksella 160 mg kahdesti vuorokaudessa oli 3,4-kertainen. Keskiarvo selperkatinibin vakaan tilan [variaatiokerroin (CV%)] C_{max} -arvolle oli 2 980 (53 %) ng/ml ja AUC_{0-24h} -arvon keskiarvo oli 51 600 (58 %) ng*h/ml.

In vivo -tutkimukset osoittavat, että selperkatinibi on lievä P-gp:n estäjä.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että kliinisesti merkittävät selperkatinibipitoisuudet eivät estä eivätkä indusoi CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2C19- eivätkä CYP2D6-toimintaa.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että kliinisesti merkittävät selperkatinibipitoisuudet estävät MATE1- ja BCRP-toimintaa, mutta eivät OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, BSEP- eivätkä MATE2-K-toimintaa. Selperkatinibi saattaa suurentaa seerumin kreatiniinipitoisuutta estämällä MATE1-toimintaa ja vähentämällä täten kreatiniinin erittymistä munuaistubulusten kautta.

Imeytyminen

Suun kautta annetun 160 mg annoksen jälkeen Retsevmo imeytyi nopeasti; T_{max} oli noin 2 tuntia. Suun kautta annetun valmisteen absoluuttisen biologisen hyötöosuuden geometrinen keskiarvo oli 73,2 % (vaihteluväli: 60,2–81,5 %).

Ruoan vaikutus

Tyhjään mahaan otetun selperkatiniinin AUC- ja C_{\max} -arvoon verrattuna selperkatiniinin AUC-arvo suureni 9 % ja C_{\max} -arvo pieneni 14 %, kun terveille tutkittaville annettiin 160 mg kerta-annos suun kautta runsasrasvaisen aterian yhteydessä. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävinä. Selperkatiniini voidaan siis ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Selperkatiniinin jakautumistilavuuden (V_{ss}/F) keskiarvo (CV%) oli populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella 191 l (69 %), kun selperkatiniinia annettiin suun kautta aikuispotilaille. Selperkatiniini sitoutuu ihmisellä 96-prosenttisesti plasman proteiineihin *in vitro*, eikä sitoutuminen ole pitoisuudesta riippuvaista. Veri–plasma-pitoisuussuhde on 0,7.

Biotransformaatio

Selperkatiniini metaboloituu lähinnä CYP3A4-välitteisesti. Kun terveille tutkittaville annettiin suun kautta 160 mg kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä [^{14}C]-selperkatiniinia, plasmasta mitatuista radioaktiivisista komponenteista 86 % oli muuttumatonta selperkatiniinia.

Eliminaatio

Selperkatiniinin puhdistuman (CL/F) keskiarvo (CV%) oli 6,0 l/h (49 %) ja puoliintumisaika 22 tuntia, kun selperkatiniinia annettiin suun kautta aikuispotilaille. Kun terveille tutkittaville annettiin suun kautta 160 mg kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä [^{14}C]-selperkatiniinia, 69 % annetusta radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen (14 % muuttumatonta) ja 24 % virtsaan (11,5 % muuttumatonta).

Erityisryhmät

Ikä, sukupuoli ja paino

Iällä (vaihteluväli: 15–90 v) tai sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta Retsevmo-valmisteen farmakokinetiikkaan. Jos potilas painaa < 50 kg, Retsevmo-hoito on aloitettava annostuksella 120 mg kahdesti vuorokaudessa, ja jos potilas painaa \geq 50 kg, Retsevmo-hoito on aloitettava annostuksella 160 mg kahdesti vuorokaudessa.

Maksan vajaatoiminta

Selperkatiniinin AUC_{0-∞}-arvo suureni 7 % tutkittavilla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja 32 % tutkittavilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokitus). Näin ollen altistus selperkatiniinille (AUC) lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (Child–Pugh-luokka A tai B) on verrattavissa altistukseen terveillä tutkittavilla 160 mg annoksen käytön yhteydessä.

Selperkatiniinin AUC_{0-∞}-arvo suureni 77 % tutkittavilla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Selperkatiniinin turvallisuudesta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla on niukasti kliinistä tietoa. Tästä syystä annoksen muuttamista suositellaan, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kun kliinisen farmakologian tutkimuksessa annettiin selperkatiniinia 160 mg kerta-annoksena, altistus (AUC) ei muuttunut lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 15 ml/min) sairastavia ja dialyysihoitoa saavia potilaita ei ole tutkittu.

Pediatriset potilaat

Niukkojen farmakokineettisten tietojen perusteella C_{\max} -arvo ja AUC-arvo olivat samaa luokkaa nuorilla potilailla, 12–18-vuotiailla ja aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen tutkimuksia toteutettiin nuorilla ja kesken-/täysikasvuissa rotilla ja kesken-/täysikasvuissa minisioilla toksisuuden selvittämiseksi. Rotalla ja minisioilla yleisiä toksisuuden kohde-elimiä olivat hematopoeettinen järjestelmä, imukudokset, kieli, haima, ruoansulatuskanava, epifyysilevy ja urosten lisääntymiselinten kudokset. Yleensä kyseisten elinten toksisuudet olivat korjautuvia lukuun ottamatta kivesten toksisuutta nuorilla ja kesken-/täysikasvuissa eläimillä ja muutoksia epifyysilevyissä nuorilla rotilla. Korjautuvaa toksisuutta havaittiin minisioilla vain munasarjoissa. Suuria annoksia käytettäessä ruoansulatuskanavan toksisuus aiheutti minisikojen sairastavuutta altistuksilla, jotka olivat yleisesti ottaen pienempiä kuin ihmisillä määritetyt altistukset suositusannosta käytettäessä. Yhdessä minisikatutkimuksessa naarailta havaittiin lievää, korjautuvaa QTc-ajan pitenemisen lisääntymistä; muutos oli noin 12 % verrattuna verrokkeihin ja 7 % verrattuna annosta edeltäviin arvoihin. Vain rotilla havaittuja toksisuuden kohde-elimiä olivat etuhammas, maksa, emätin, keuhkot ja Brunnerin rauhanen sekä usean kudoksen mineralisoituminen, johon liittyi hyperfosfatemia. Vain näissä elimissä rotilla esiintyneet toksisuudet olivat korjautuvia.

Toksisuus nuorilla

Selperkatini-*altistus*, joka oli noin 0,5-2-kertainen aikuisten ihmisten altistukseen verrattuna, aiheutti kuolleisuutta alle 21 päivän ikäisillä rotilla. Vertailukelpoinen altistus siedettiin 21 päivän ikäisillä ja sitä vanhemmilla rotilla.

Nuorilla ja kesken-/täysikasvuissa rotilla ja kesken-/täysikasvuissa minisioilla, joilla oli avoimet kasvulevyt, ilmeni mikroskooppisia hypertrofisia, hyperplastisia ja dysplastisia muutoksia rustoisissa kasvulevyissä (physis selperkatini-annan jälkeen. Nuorilla rotilla kasvulevyjen dysplasia oli peruuttamaton ja siihen liittyi reisiluun pituuden väheneminen ja luun mineraalitiheyden väheneminen. Luuston muutoksia havaittiin altistustasoilla, jotka vastasivat aikuispotilaiden altistusta suositeltua annostusta 160 mg kahdesti vuorokaudessa käytettäessä.

Nuorilla urosrotilla, joille annettiin selperkatiniä ja joiden annettiin saavuttaa lisääntymisikä annostelun lopettamisen jälkeen, ilmeni lisääntymiskyvyn heikkenemistä, kun ne paritettiin hoitamattomien naarasrottien kanssa. Kun altistustaso oli noin 3,4-kertainen verrattuna aikuisten tehokkaaseen altistukseen, havaittiin hedelmällisyyden ja parittelun indeksien laskua, lisääntynyttä ennen ja jälkeen alkion kiinnittymisen tapahtuvaa menetystä ja elävien alkioiden lukumäärän vähenemistä.

Geenitoksisuus

Selperkatini ei ole geenitoksinen hoitoannoksia käytettäessä. Rotan mikrotumatestissä *in vivo* selperkatini oli positiivinen, kun pitoisuudet olivat > 7-kertaisia verrattuna C_{max} -arvoon käytettäessä ihmisen annosta 160 mg kahdesti vuorokaudessa. *In vitro* -mikrotumatestissä ihmisen ääreisveren lymfosyyteillä havaittiin moniselitteinen vaste, kun pitoisuus oli noin 485-kertainen verrattuna C_{max} -arvoon käytettäessä ihmisen annosta.

Mutageneesi

Selperkatini ei aiheuttanut mutaatioita bakteereilla tehdyssä mutageenisuuskokeessa.

Karsinogeneesi

Selperkatiniin karsinogeenisuutta koskevia pitkäaikaistutkimuksia ei ole tehty.

Alkiotoksisuus/teratogeenisuus

Eläinten lisääntymistutkimusten tietojen ja selperkatiniin vaikutusmekanismin perusteella selperkatiniin anto raskaana olevalle naiselle voi aiheuttaa haittaa sikiölle. Alkiokuolemia ja epämuodostumia todettiin, kun tiineille rotille annettiin selperkatiniä organogeneesin aikana ja kun

emon altistukset olivat suunnilleen samaa luokkaa kuin ihmisten suositusannosten (160 mg kahdesti vuorokaudessa) yhteydessä.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja minisioilla toteutettujen tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että selperkatiniibi voi heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä.

Urosrotilla toteutetussa hedelmällisyystutkimuksessa havaittiin annosriippuvaista itusolukatoa ja spermatidirenttiota subkliinisillä AUC-perusteisilla altistustasoilla (0,2-kertaisia verrattuna kliiniseen altistukseen ihmisen suositusannoksen käytössä). Vaikutuksiin liittyi elinten painon lasku, siittiöiden liikkuvuuden huononeminen ja poikkeavien siittiöiden määrän suureneminen, kun AUC-perusteiset altistustasot olivat noin kaksinkertaiset verrattuna kliiniseen altistukseen ihmisen suositusannoksen käytössä. Urosrottien hedelmällisyystutkimuksen mikroskooppilöydökset olivat yhdenmukaisia rotilla ja minisioilla toteutetuissa toistuvan altistuksen tutkimuksissa havaittujen vaikutusten kanssa. Annosriippuvaiseen, korjautumattomaan kivesten degeneraatioon liittyi luminaalisten siittiöiden väheneminen lisäkiveksissä subkliinisillä AUC-perusteisilla altistustasoilla (0,1–0,4-kertaisia verrattuna kliiniseen altistukseen ihmisen suositusannoksen käytössä).

Naarasrotilla toteutetussa hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä koskeneessa tutkimuksessa havaittiin kiimakerhojen määrän vähenemistä sekä alkiokuolemia AUC-perusteisilla altistustasoilla, jotka olivat suunnilleen samaa luokkaa kuin kliininen altistus ihmisen suositusannoksen käytössä. Rotilla toteutetuissa toistuvan altistuksen tutkimuksissa havaittiin korjautuvaa emättimen epiteelisolujen muuttumista limaa erittäviksi soluiksi ja yksittäisten solujen sarveistumista sekä kiimakerhojen muutoksia kliinisesti merkittäväillä AUC-perusteisilla altistustasoilla. Minisioilla havaittiin keltarauhasten vähenemistä ja/tai keltarauhaskystia subkliinisillä AUC-perusteisilla kliinisillä altistustasoilla (0,07–0,3-kertaisia verrattuna kliiniseen altistukseen ihmisen suositusannoksen käytössä).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kapselin kuori

Retsevmo 40 mg kova kapseli
Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Rautaoksidi (E172)

Retsevmo 80 mg kova kapseli
Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Briljanttisininen (E133)

Kapselin musta muste

Shellakka
Etanoli 96 %
Isopropyylialkoholi
Butanoli

Propyleeniglykoli
Puhdistettu vesi
Ammoniakki, väkevä
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Muovipurkki

Yksi pakkaus sisältää 1 HDPE-purkin, jossa on muovinen kierrekorkki.

Retsevmo 40 mg kova kapseli

Retsevmo 40 mg kovat kapselit toimitetaan 60 kappaleen HDPE-purkissa.

Retsevmo 80 mg kova kapseli

Retsevmo 80 mg kovat kapselit toimitetaan 60 kappaleen tai 120 kappaleen HDPE-purkissa.

Läpipainopakkaus

Retsevmo 40 mg kova kapseli

14, 42, 56 tai 168 kovaa kapselia alumiinifoliolla sinetöidyissä PCTFE/PVC-läpipainopakkauksissa läpipainopakkauksortissa.

Retsevmo 80 mg kova kapseli

14, 28, 56 tai 112 kovaa kapselia alumiinifoliolla sinetöidyissä PCTFE/PVC-läpipainopakkauksissa läpipainopakkauksortissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. helmikuuta 2021
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5. tammikuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 a artiklan 4 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Selperkatinibin tehon ja turvallisuuden vahvistamisen tueksi <i>RET</i> -fuusiopositiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa myyntiluvan haltijan on toimitettava kliininen tutkimusraportti vaiheen 3 tutkimuksesta J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431), jossa selperkatinibia verrataan platinapohjaiseen hoitoon ja pemetreksedihoitoon joko pembrolitsumabin kanssa tai ilman paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen <i>RET</i> -fuusiopositiivisen ei-levyepiteelikarsinoomatyypin ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Tutkimusraportti tulee toimittaa määräaikaan mennessä.	31.12.2024
Selperkatinibin tehon ja turvallisuuden vahvistamisen tueksi <i>RET</i> -mutaatiopositiivisen medullaarisen kilpirauhassyövän hoidossa myyntiluvan haltijan on toimitettava kliininen tutkimusraportti vaiheen 3 tutkimuksesta J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531), jossa selperkatinibia verrataan lääkärin valitsemaan kabotsantinibiin tai vandetanibiin etenevän, pitkälle edenneen <i>RET</i> -mutaatiopositiivisen medullaarisen kilpirauhassyövän hoidossa, kun hoitoon ei ole aiemmin käytetty kinaasin estäjää. Tutkimusraportti tulee toimittaa määräaikaan mennessä.	30.9.2025
Selperkatinibin tehon ja turvallisuuden vahvistamisen tueksi <i>RET</i> -fuusiopositiivisen kilpirauhassyövän hoidossa myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset tutkimuksesta LIBRETTO-121.	30.6.2025
Selperkatinibin tehon ja turvallisuuden vahvistamisen tueksi <i>RET</i> -fuusiopositiivisen kilpirauhassyövän hoidossa potilailla, jotka eivät ole saaneet aiemmin systeemistä hoitoa, myyntiluvan haltijan on toimitettava kohortin 2 lopulliset tulokset keskeisestä tutkimuksesta LIBRETTO-001.	31.12.2025

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MUOVIPURKIN KOTELO – 40 MG KOVAT KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retsevmo 40 mg kovat kapselit
selperkatiniibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 40 mg selperkatiniibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

Käyttämätön lääke on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1527/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Retsevmo 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MUOVIPURKIN ETIKETTI – 40 MG KOVAT KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retsevmo 40 mg kovat kapselit
selperkatiniibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 40 mg selperkatiniibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Jos sisäsinetti on rikkoutunut, ei saa käyttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääke on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Lillyn logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1527/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS - KOTELO – 40 MG KOVAT KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retsevmo 40 mg kovat kapselit
selperkatiniibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 40 mg selperkatiniibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kovaa kapselia
42 kovaa kapselia
56 kovaa kapselia
168 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääke on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1527/004 (14 kovaa kapselia)
EU/1/20/1527/005 (42 kovaa kapselia)
EU/1/20/1527/006 (56 kovaa kapselia)
EU/1/20/1527/007 (168 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Retsevmo 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUSKORTTI - 40 MG KOVAT KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retsevmo 40 mg kovat kapselit
selperkatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aamu

Ilta

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUSKORTIN SISÄLLE TARKOITETTU LÄPIPAINOPAKKAUS,
40 MG KOVAT KAPSELIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retsevmo 40 mg
selperkatiniibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MUOVIPURKKI - KOTELO 80 MG KOVAT KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retsevmo 80 mg kovat kapselit
selperkatiniibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 80 mg selperkatiniibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia
120 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

Käyttämätön lääke on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1527/002 (60 kovaa kapselia)

EU/1/20/1527/003 (120 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Retsevmo 80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MUOVIPURKIN ETIKETTI – 80 MG KOVAT KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retsevmo 80 mg kovat kapselit
selperkatiniibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 80 mg selperkatiniibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia
120 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Jos sisäsinetti on rikkoutunut, ei saa käyttää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

Käyttämätön lääke on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Lillyn logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1527/002 (60 kovaa kapselia)
EU/1/20/1527/003 (120 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS - KOTELO – 80 MG KOVAT KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retsevmo 80 mg kovat kapselit
selperkatiniibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 80 mg selperkatiniibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
56 kovaa kapselia
112 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääke on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1527/008 (14 kovaa kapselia)
EU/1/20/1527/009 (28 kovaa kapselia)
EU/1/20/1527/010 (56 kovaa kapselia)
EU/1/20/1527/011 (112 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Retsevmo 80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUSKORTTI - 80 MG KOVAT KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retsevmo 80 mg kovat kapselit
selperkatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aamu

Ilta

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUSKORTIN SISÄLLE TARKOITETTU LÄPIPAINOPAKKAUS,
80 MG KOVAT KAPSELIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retsevmo 80 mg
selperkatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Retsevmo 40 mg kova kapseli

Retsevmo 80 mg kova kapseli

selperkatinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tätä selostetta kirjoitettaessa on oletettu, että lääkkeen ottava henkilö lukee selosteen itse. Jos annat lääkettä lapsellesi, kaikki selosteen tiedot ja ohjeet koskevat lastasi.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Retsevmo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Retsevmo-valmistetta
3. Miten Retsevmo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Retsevmo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Retsevmo on ja mihin sitä käytetään

Retsevmo on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on selperkatinibi.

Lääkkeellä hoidetaan seuraavia syöpiä, jotka aiheutuvat tietyistä poikkeavista *RET*-geenin muutoksista ja jotka ovat levinneet ja/tai joita ei voida poistaa leikkauksella:

- nk. ei-pienisoluihin keuhkosityöpä aikuisilla, joita ei ole aiemmin hoidettu *RET*-estäjällä.
- kilpirauhassyöpä (minkä tyyppinen tahansa) aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, jos syöpää ei ole saatu hallintaan radiojodihoidolla (kun se on ollut tarkoituksenmukaista).
- harvinainen, nk. medullaarinen kilpirauhassyöpä aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla.

Lääkäri määrittää testillä, onko syöpäkasvaimessasi *RET*-geenimuutos. Näin varmistetaan, että Retsevmo soveltuu sinulle.

Miten Retsevmo vaikuttaa

Kun syöpäkasvaimessa on *RET*-geenimuutos, elimistö tuottaa poikkeavaa *RET*-proteiinia. Tämä proteiini voi aiheuttaa hallitsematonta solujen kasvua ja syöpää. Retsevmo estää poikkeavan *RET*-proteiinin toiminnan ja voi täten hidastaa syöpäkasvaimen kasvua tai pysäyttää sen. Hoito voi myös pienentää kasvainta.

Jos sinulla on kysyttävää Retsevmo-valmisteen vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärisi puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Retsevmo-valmistetta

Älä ota Retsevmo-valmistetta

- jos olet allerginen selperkatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Retsevmo-valmistetta:

- jos sinulla on muita keuhko- tai hengitysongelmia kuin keuhkosyöpä.
- jos sinulla on kohonnut verenpaine.
- jos sinulle on kerrottu EKG-tutkimuksen jälkeen, että sydänsähkökäyrä on poikkeava eli sinulla on nk. pidentynyt QT-aika.
- jos sinulla on ongelmia kilpirauhasessa tai kilpirauhashormonin tasoissa.
- Retsevmo voi vaikuttaa naisten ja miesten hedelmällisyyteen, mikä voi vaikuttaa kykyyn saada lapsia. Keskustele lääkärin kanssa, jos asia huolettaa sinua.
- jos sinulla on ollut äskettäin merkittävää verenvuotoa.

Retsevmo voi aiheuttaa yliherkkyysoireita kuten kuumetta, ihottumaa ja kipua. Jos sinulla esiintyy jokin näistä reaktioista, ota yhteys lääkäriin. Tutkittuaan oireesi lääkäri voi kehottaa sinua käyttämään kortikosteroideja, kunnes oireet ovat lievittyneet.

Syöpäsolujen nopea hajoaminen (tuumorilyysioireyhtymä, TLS) voi tapahtua, kun käytät Retsevmo-valmistetta. Tämä voi aiheuttaa epäsäännöllistä sydämen sykettä, munuaisten vajaatoimintaa tai epänormaaleja verikoe tuloksia. Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on aiemmin ollut munuaisongelmia tai alhainen verenpaine, koska tämä saattaa lisätä TLS:ään liittyviä riskejä.

Ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” ja keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on mitä tahansa oireita.

Ennen hoitoa ja hoidon aikana tutkittavia asioita

- Retsevmo voi aiheuttaa vakavan, hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan keuhkotulehduksen. Lääkärisi tarkkailee sinua näiden oireiden varalta ennen Retsevmo-hoitoa ja sen aikana. Kerro heti lääkärillesi, jos havaitset keuhkosairauden oireita, kuten hengenahdistus, yskä ja kohonnut kehon lämpötila.
- Retsevmo voi vaikuttaa verenpaineeseen. Verenpaine mitataan ennen Retsevmo-hoitoa ja hoidon aikana.
- Retsevmo voi vaikuttaa maksan toimintaan. Ilmoita heti lääkäriille, jos sinulle ilmaantuu maksaoireita, joita ovat mm. ihon ja silmien keltaisuus, ruokahaluttomuus, pahoinvointi tai oksentelu tai oikeanpuoleinen ylävatsakipu.
- Retsevmo voi aiheuttaa poikkeavia EKG-löydöksiä. Sinulle tehdään EKG-tutkimus ennen Retsevmo-hoitoa ja hoidon aikana. Kerro lääkäriille, jos olet pyörtynyt, sillä se voi olla oire poikkeavasta sydänsähkökäyrästä.
- Retsevmo voi vaikuttaa kilpirauhasen toimintaan. Lääkäri seuraa kilpirauhasen toimintaa ennen Retsevmo-hoitoa ja hoidon aikana.
- Maksan toimintaa ja elektrolyyttiarvoja (kuten natrium, kalium, magnesium ja kalsium) seurataan säännöllisillä verikokeilla ennen Retsevmo-hoitoa ja hoidon aikana.
- Jos olet 12-18 vuotias, lääkärisi saattaa seurata kasvuasi hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Retsevmo-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiailla keuhkosyövän hoitoon. Valmistetta ei saa käyttää kilpirauhassyövän (mukaanlukien medullaarinen kilpirauhassyöpä) hoitoon alle 12-vuotiailla lapsilla.

Muut lääkevalmisteet ja Retsevmo

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin seuraavien lääkkeiden käytöstä ennen Retsevmo-lääkkeen ottamista:

- Lääkkeet, jotka saattavat suurentaa veren Retsevmo-lääkepitoisuuksia:
 - o klaritromysiini (käytetään bakteeritulehdusten hoitoon)
 - o itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli (käytetään sienitulehdusten hoitoon)
 - o atatsanaviiri, ritonaviiri, kobisistaatti (HIV-/AIDS-lääkkeitä).
- Lääkkeet, jotka saattavat huonontaa Retsevmo-hoidon tehoa:
 - o karbamatsepiini (käytetään epilepsian, hermosäryn, kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon)
 - o rifampisiini (käytetään tuberkuloosin ja eräiden muiden tulehdusten hoitoon)
 - o mäkikuisma (lievän masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
 - o omepratsoli, lansopratsoli tai muut protonipumpun estäjät (närsästyksen, maha- ja pohjukaissuolihaavojen ja refluksioireiden hoitoon). Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, ota Retsevmo kunnon aterian yhteydessä.
 - o ranitidiini, famotidiini tai muut H₂-salpaajat, joita käytetään maha- ja pohjukaissuolihaavojen ja refluksioireiden hoitoon. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, ota lääke 2 tuntia Retsevmo-valmisteen oton jälkeen.
- Lääkkeet, joiden pitoisuutta veressä Retsevmo saattaa lisätä:
 - o repaglinidi (käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon ja verensokerin säätelyyn)
 - o dasabuviiri (käytetään hepatiitti C:n hoitoon)
 - o seleksipagi (käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon)
 - o digoksiini (käytetään sydänsairauksien hoitoon)
 - o lovastatiini ja simvastatiini (käytetään korkean kolesterolin hoitoon)
 - o dabigatraani (käytetään veritulppien ehkäisyyn ja hoitoon).
- Lääkkeet, jotka voivat olla vähemmän tehokkaita käytettäessä yhdessä Retsevmo-valmisteen kanssa:
 - o levotyroksiini (käytetään kilpirauhasen vajaatoiminnan hoitoon).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Retsevmo-valmistetta raskauden aikana, sillä Retsevmo-valmisteen vaikutusta sikiöön ei tunneta.

Imetys

Älä imetä Retsevmo-hoidon aikana, sillä Retsevmo voi vahingoittaa imetettävää lasta. Ei tiedetä, erittykö Retsevmo rintamaitoon. Älä myöskään imetä vähintään viikkoon viimeisen Retsevmo-annoksen jälkeen.

Ehkäisy

On suositeltavaa, että naiset välttävät raskaaksi tulemista ja että miehet eivät siitä lapsia Retsevmo-hoidon aikana, sillä lääke voi vahingoittaa lasta. Jos on olemassa pienikin mahdollisuus, että lääkettä käyttävä henkilö voi tulla raskaaksi tai siittää lapsen, hänen on käytettävä riittävää raskauden ehkäisyä Retsevmo-hoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Retsevmo saattaa vaikuttaa kykyyn saada lapsia. Keskustele lääkärin kanssa hedelmällisyyden säilyttämisestä ennen hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ole erityisen varovainen ajaessasi tai käyttäessäsi koneita, sillä Retsevmo-hoidon aikana voi esiintyä väsymystä tai huimausta.

3. Miten Retsevmo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut ja käytä sinulle määrättyä annosta. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annoksen määrä

Lääkärisi määrää sinulle oikean annoksen. Suositeltu enimmäisannos on seuraava:

- Paino alle 50 kg: 120 mg kahdesti vuorokaudessa.
- Paino vähintään 50 kg: 160 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ota Retsevmo kahdesti vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamulla ja illalla.

Jos sinulla on Retsevmo-hoidon aikana tiettyjä haittavaikutuksia, lääkäri saattaa pienentää annostasi, tauottaa hoitosi tai lopettaa hoitosi pysyvästi.

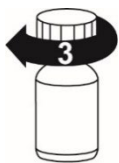
Voit ottaa kapselit joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Nielaise kapseli kokonaisuena, vesilasillisen kera. Kapselia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa ennen nielemistä.

Retsevmoa on saatavana läpipainopakkauksissa ja pulloissa. Purkin suojana on muovinen kierrekorkki.

Avaa purkki painamalla muovista kierrekorkkia alas ja kääntämällä sitä samalla vastapäivään kuvan osoittamalla tavalla.



Sulje purkki kääntämällä korkkia tiukasti myötäpäivään.



Jos otat enemmän Retsevmo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta kapselia tai jos joku muu ottaa lääkettäsi, kysy heti neuvoa lääkäriltä tai sairaalasta. Sairaalahoito saattaa olla tarpeen.

Jos unohtat ottaa Retsevmo-valmistetta

Jos oksennat lääkeannoksen ottamisen jälkeen tai annos unohtuu, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tai oksentamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Retsevmo-valmisteen oton

Älä lopeta Retsevmo-lääkkeen ottoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista:

- muut keuhko- tai hengitysongelmat kuin keuhkosityöpiä, joihin liittyy oireita, kuten hengenahdistus, yskä ja kohonnut kehon lämpötilaa (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)
- maksavaivat (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä, ja niihin voi liittyä maksan toimintaa kuvaavien veriarvojen poikkeavuuksia, kuten maksaentsyymiarvojen suurenemista), kuten ihon ja silmien keltaisuus, virtsan tummuus, ruokahaluttomuus, pahoinvointi tai oksentelu tai oikeanpuoleinen ylävatsakipu
- allerginen reaktio, jonka oireita ovat tyypillisesti kuume ja lihas-/ja nivelkipu ja tämän jälkeen ihottuma (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)
- kohonnut verenpaine (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)
- verenvuoto, jonka oireita voivat olla esim. veriyskökset.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- veren valkosolun määrän pieneneminen (esim. lymfosyytit, neutrofiilit, jne.)
- nesteen kertyminen elimistöön, mikä voi aiheuttaa käsien tai nilkkojen turvotusta
- veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, joka voi olla merkki siitä, että munuaiset eivät toimi kunnolla (munuaishäiriöt)
- ripuli
- uupumus tai väsymys
- suun kuivuus
- veren verihiutalemäärän pieneneminen, joka voi aiheuttaa verenvuotoa ja/tai mustelmanmuodostusta
- ihottuma
- vatsakipu
- veren magnesiumipitoisuuden niukkuus
- ummetus
- pahoinvointi
- matala hemoglobiini, mikä voi aiheuttaa anemiaa
- päänsärky
- oksentelu
- heikentynyt ruokahalu
- huimaus
- poikkeavat EKG-löydökset
- kuume tai kohonnut kehon lämpötila
- alentunut kilpirauhasen toiminta
- verenvuoto-oireet.

Yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 100:sta)

- keuhkojen limakalvon tai vatsaonteloon voi kertyä imunestettä, mikä voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai mahalaukun laajentumista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Retsevmo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä tai läpipainopakkaus kortissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että sisäsinetti on rikkoutunut tai sitä on peukaloitu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Retsevmo sisältää

Vaikuttava aine on selperkatiniibi. Yksi kova kapseli sisältää 40 mg tai 80 mg selperkatiniibia.

Muut aineet ovat:

- Kapselin sisältö: vedetön kolloidinen piidioksidi, mikrokiteinen selluloosa.
- Kapselin kuori 40 mg: liivate, titaanidioksidi (E171) ja rautaoksidi (E172).
- Kapselin kuori 80 mg: liivate, titaanidioksidi (E171) ja briljanttisininen (E133).
- Musta muste: shellakka, etanoli 96 %, isopropyylialkoholi, butanoli, propyleeniglykoli, puhdistettu vesi, väkevä ammoniakki, kaliumhydroksidi, musta rautaoksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Retsevmo 40 mg: harmaa, läpinäkymätön kova liivatekapseli, jossa mustalla merkinnät ”Lilly”, ”3977” ja ”40 mg”.

Retsevmo 80 mg: sininen, läpinäkymätön kova liivatekapseli, jossa mustalla merkinnät ”Lilly”, ”2980” ja ”80 mg”.

Retsevmo on saatavilla valkoisessa, läpinäkymättömässä purkissa, jossa on muovinen kierrekorkki. Purkki sisältää 60 kovaa 40 mg kapselia ja joko 60 tai 120 kovaa 80 mg kapselia. Kotelo sisältää yhden purkin.

Retsevmo on saatavilla läpipainopakkausissa, joissa on 14, 42, 56 tai 168 kovaa 40 mg kapselia ja läpipainopakkausissa, joissa on 14, 28, 56 tai 112 kovaa 80 mg kapselia.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.