

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Retsevmo 40 mg hörð hylki  
Retsevmo 80 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Retsevmo 40 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 40 mg af selpercátíníbi.

Retsevmo 80 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 80 mg af selpercátíníbi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hörð hylki.

Retsevmo 40 mg hörð hylki

Grátt ógegnsætt hylki, 6 x 18 mm (stærð 2), áletrað með „Lilly“, „3977“ og „40 mg“ með svörtu bleki.

Retsevmo 80 mg hörð hylki

Blátt ógegnsætt hylki, 8 x 22 mm (stærð 0), áletrað með „Lilly“, „2980“ og „80 mg“ með svörtu bleki.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Retsevmo sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með:

- langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er smáfrumukrabbamein (NSCLC) og er jákvætt fyrir *RET*-samruna og hefur ekki áður verið meðhöndlað með *RET* hemli

Retsevmo sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri með:

- langt gengið skjaldkirtilskrabbamein sem er jákvætt fyrir *RET*-samruna og ekki svarar meðferð með geislavirku jöði (ef meðferð með geislavirku jöði er viðeigandi)
- langt gengið *RET*-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli (medullary thyroid cancer, MTC)

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af krabbameinsmeðferðum skulu hefja og hafa umsjón með meðferð með Retsevmo.

### RET-prófun

Staðfesta skal *RET*-genasamruna (NSCLC og skjaldkirtilskrabbamein sem ekki er kjarnakrabbamein) eða -stökkbreytingu (MTC) með gilduðu prófi áður en meðferð með Retsevmo er hafin.

### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Retsevmo miðað við líkamsþyngd er:

- Líkamsþyngd undir 50 kg: 120 mg tvisvar á sólarhring.
- Líkamsþyngd 50 kg eða yfir: 160 mg tvisvar á sólarhring.

Ef sjúklingur kastar upp eða missir úr skammt skal segja sjúklingnum að taka næsta skammt á réttum tíma; ekki skal taka viðbótarskammt.

Meðferð skal haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturvekanir koma fram.

Minnka skal núverandi skammt selpercátíníbs um 50% ef lyfið er gefið samhliða öflugum CYP3A-hemli. Ef gjöf CYP3A-hemilsins er hætt skal auka skammt selpercátíníbs (eftir 3 til 5 helmingunartíma viðkomandi hemils) upp í skammtinn sem notaður var áður en gjöf hemils var hafin.

### *Skammtaaðlögun*

Sumar aukaverkanir kunna að krefjast þess að gert verði meðferðarhlé og/eða skammtar minnkaðir. Skammtabreytingar Retsevmo eru teknar saman í töflu 1 og töflu 2.

**Tafla 1 Ráðlagðar skammtabreytingar Retsevmo vegna aukaverkana eftir líkamsþyngd**

Skammtabreyting	Fullorðnir og unglingar ≥50 kg	Fullorðnir og unglingar <50 kg
Upphafsskammtur	160 mg til inntöku tvisvar á sólarhring	120 mg til inntöku tvisvar á sólarhring
Fyrsta skammtaminnkun	120 mg til inntöku tvisvar á sólarhring	80 mg til inntöku tvisvar á sólarhring
Önnur skammtaminnkun	80 mg til inntöku tvisvar á sólarhring	40 mg til inntöku tvisvar á sólarhring
Þriðja skammtaminnkun	40 mg til inntöku tvisvar á sólarhring	Á ekki við

**Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana**

Aukaverkun		Skammtabreyting
Hækkað ALAT eða ASAT	Af stigi 3 eða stigi 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gera skal hlé á lyfjagjöf þar til eiturvekanir eru komnar að upphafsgildum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hefjið lyfjagjöf á ný 2 skammtaþrepum neðar.</li> <li>• Ef selpercátíníþ þolist í að minnsta kosti 2 vikur án þess að ALAT eða ASAT aukist á ný skal auka skammtinn um 1 skammtaþrep.</li> <li>• Ef selpercátíníþ þolist í að minnsta kosti 4 vikur án þess að einkenni komi fram aftur skal auka skammtinn að þeim skammti sem tekinn var áður en hækkað ALAT eða ASAT af stigi 3 eða 4 kom fram.</li> <li>• Ef hækkað ALAT eða ASAT af stigi 3 eða 4 koma fram á ný þrátt fyrir skammtabreytingar skal stöðva gjöf selpercátíníþs fyrir fullt og allt.</li> </ul>
Ofnæmi	Öll stig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gera skal hlé á lyfjagjöf þar til eiturvekanir ganga til baka og hefja gjöf barkstera í skammtinum 1 mg/kg (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hefjið gjöf selpercátíníþs á ný í skammtinum 40 mg tvisvar á sólarhring á meðan sterameðferð er haldið áfram. Ef ofnæmi kemur upp að nýju skal hætta gjöf selpercátíníþs.</li> <li>• Ef selpercátíníþ þolist í minnsta kosti 7 daga án þess að ofnæmiseinkenni komi fram á ný skal auka skammt selpercátíníþs um 1 skammtaþrep í hverri viku þar til skammtinum sem tekinn var áður en ofnæmi kom fram hefur verið náð. Dragið úr steraskammti smám saman þegar selpercátíníþ í endanlegum skammti hefur verið þolað í að minnsta kosti 7 daga.</li> </ul>
Lenging QT-bils	Af stigi 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gera skal hlé á lyfjagjöf ef QTcF-bil er &gt;500 ms þar til QTcF-bil hefur á ný náð &lt;470 ms eða upphafsgildum (sjá kafla 4.4).</li> <li>• Hefjið meðferð með selpercátíníþi á ný í næsta skammtaþrepi fyrir neðan.</li> </ul>

	Af stigi 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hætta skal gjöf selpercatíníbs fyrir fullt og allt ef ekki er unnt að ná stjórn á lengingu QT-bils eftir að skammtur hefur verið minnkaður um tvö skammtaþrep, eða ef sjúklingurinn sýnir teikn eða einkenni alvarlegrar hjartsláttartruflunar.</li> </ul>
Háþrýstingur	Af stigi 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blóðþrýstingur skal vera undir stjórn áður en meðferð hefst.</li> <li>• Ef um marktækan háþrýsting er að ræða skal gera hlé á gjöf selpercatíníbs þar til náðst hefur stjórn á blóðþrýstingi með blóðþrýstingslækkandi meðferð. Hefja skal meðferð á ný með næstu skammtastærð fyrir neðan ef klínískar ábendingar eru fyrir hendi (sjá kafla 4.4 og 4.8).</li> </ul>
	Af stigi 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hætta skal meðferð með selpercatíníbi fyrir fullt og allt ef ekki tekst að ná nægilegri stjórn á marktækum háþrýstingi.</li> </ul>
Blæðingartilvik	Af stigi 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gera skal hlé á gjöf selpercatíníbs þar til upphafsástandi hefur verið náð. Hefjið meðferð á ný með minni skammti.</li> <li>• Ef 3. stigs tilvik koma fram á ný eftir að skömmtum hefur verið breytt skal hætta notkun selpercatíníbs fyrir fullt og allt.</li> </ul>
	Af stigi 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hætta skal notkun selpercatíníbs fyrir fullt og allt.</li> </ul>
Millivefslungna-sjúkdómur/lungnabólga	Af stigi 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gera skal hlé á gjöf selpercatíníbs þar til ástandið er gengið til baka.</li> <li>• Hefjið meðferð á ný með minni skammti.</li> <li>• Hætta skal notkun selpercatíníbs fyrir fullt og allt ef millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga kemur upp endurtekið</li> </ul>
	Af stigi 3 eða stigi 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hætta skal notkun selpercatíníbs fyrir fullt og allt</li> </ul>
Aðrar aukaverkanir	Af stigi 3 eða stigi 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gera skal hlé á gjöf selpercatíníbs þar til upphafsgildum hefur verið náð. Hefjið meðferð á ný með minni skammti.</li> <li>• Ef 4. stigs tilvik koma fram á ný eftir að skömmtum hefur verið breytt skal hætta notkun selpercatíníbs fyrir fullt og allt.</li> </ul>

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammtastærðir á grundvelli aldurs (sjá kafla 5.2).

Á heildina litið kom enginn munur fram á meðferðartengdum aukaverkunum eða verkun selpercátíníbs hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára annars vegar og yngri sjúklingum hins vegar. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga  $\geq 75$  ára.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi, eða um sjúklinga í skilun (sjá kafla 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Mikilvægt er að fylgjast náið með sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) lifrarstarfsemi. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) skulu fá 80 mg af selpercátíníbi tvisvar á sólarhring (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

Retsevmo má ekki nota hjá börnum yngri en 12 ára.

Engar upplýsingar liggja fyrir um börn eða unglunga með NSCLC-krabbamein sem er jákvætt fyrir RET-samruna.

Retsevmo er ætlað til notkunar hjá sjúklingum 12 ára og eldri til meðferðar við RET-stökkbreyttu kjarnakrabbameini í skjaldkirtli og skjaldkirtilskrabbameini sem er jákvætt fyrir RET-samruna (sjá kafla 5.1). Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um RET-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli og skjaldkirtilskrabbamein sem er jákvætt fyrir RET-samruna hjá börnum eða unglungum yngri en 18 ára. Skammtar skulu gefnir með hliðsjón af líkamsþyngd sjúklings (sjá kafla 4.2). Samkvæmt niðurstöðum úr forklínískri rannsókn (sjá kafla 5.3) á að fylgjast með opnum vaxtarlínium hjá sjúklingum á unglingsaldri. Íhuga á að gera hlé á skömmtun eða hætta henni, eftir alvarleika frávikum í vaxtarlínium og einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu.

## Lyfjagjöf

Retsevmo er til inntöku.

Hylkin skal gleypa í heilu lagi (sjúklingar mega ekki opna hylkin, mylja þau eða tyggja áður en þeim er kyngt) og þau má taka með eða án fæðu.

Sjúklingar skulu taka lyfið á um það bil sama tíma dag hvern.

Retsevmo skal taka með máltíð ef prótónpumpuhemlar eru notaðir samhliða (sjá kafla 4.5).

Retsevmo skal gefa 2 klukkustundum fyrir eða 10 klukkustundum eftir töku H<sub>2</sub>-blokka (sjá kafla 4.5).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, lífshættuleg eða banvæn tilvik millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með selpercátíníbi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna frá lungum sem geta bent til millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu. Gera á hlé á gjöf selpercátíníbs og rannsaka sjúklinga tafarlaust með tilliti til millivefslungnasjúkdóms ef þeir sýna bráð eða versnandi einkenni frá öndunarferum sem geta bent til millivefslungnasjúkdóms (t.d. mæði, hósta og hita) og veita viðeigandi meðferð. Gera á hlé á gjöf selpercátíníbs, minnka skammta af lyfinu eða hætta notkun þess

fyrir fullt og allt, eftir því hve alvarleg einkenni millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu eru (sjá kafla 4.2).

#### Hækkuð gildi alanínamínótransferasa (ALAT)/ aspartatamínótransferasa (ASAT)

Greint hefur verið frá hækkun ALAT af stigi  $\geq 3$  og hækkun ASAT af stigi  $\geq 3$  hjá sjúklingum sem fengu selpercátíníb (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með ALAT og ASAT áður en meðferð með selpercátíníbi er hafin, á tveggja vikna fresti fyrstu 3 mánuðina, mánaðarlega næstu 3 mánuði og eftir það samkvæmt klínískum ábendingum. Hugsanlega er þörf á skammtaaðlögun selpercátíníbs, með hliðsjón af því hve mikið gildi ALAT eða ASAT hafa hækkað (sjá kafla 4.2).

#### Háþrýstingur

Greint hefur verið frá háþrýstingi hjá sjúklingum sem fá selpercátíníb (sjá kafla 4.8). Blóðþrýstingur skal vera undir stjórn áður en meðferð með selpercátíníbi hefst. Hafa skal eftirlit með blóðþrýstingi meðan á meðferð með selpercátíníbi stendur og meðhöndla háþrýsting eftir þörfum með hefðbundnum blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Hugsanlega er þörf á skammtaaðlögun selpercátíníbs, með hliðsjón af umfangi blóðþrýstingshækkunar (sjá kafla 4.2). Hætta skal meðferð með selpercátíníbi fyrir fullt og allt ef ekki tekst að ná nægilegri stjórn á marktækum háþrýstingi með blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

#### Lenging QT-bils

Greint hefur verið frá lengingu QT-bils hjá sjúklingum sem fá selpercátíníb (sjá kafla 5.1). Selpercátíníb skal nota með varúð hjá sjúklingum með sjúkdóma eins og meðfætt heilkenni langs QT-bils, áunnið heilkenni langs QT-bils eða aðra sjúkdóma sem geta aukið líkur á hjartsláttartruflunum. Áður en meðferð með selpercátíníbi er hafin skal QTcF-bil vera  $\leq 470$  ms og blóðsölt í sermi innan eðlilegra gilda. Fylgjast skal með hjartalínuriti og blóðsöltum hjá öllum sjúklingum eftir fyrstu viku meðferðar með selpercátíníbi, og að minnsta kosti mánaðarlega fyrstu 6 mánuðina. Viðhafa skal eftirlit að öðru leyti eins og klínískar ábendingar gefa tilefni til, og miða skal tíðni við áhættuþætti á borð við niðurgang, uppköst og/eða ógleði. Leiðréttu skal blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun og blóðkalsíumlækkun áður en meðferð með selpercátíníbi hefst og meðan á henni stendur. Fylgjast á tíðar með QT-bili með hjartarafriti hjá sjúklingum sem þurfa samhliða að nota lyf sem vitað er að lengja QT-bil. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta selpercátíníbs eða gera hlé á meðferð með selpercátíníbi (sjá kafla 4.2).

#### Vanstarfsemi skjaldkirtils

Tilkynnt hefur verið um vanstarfsemi skjaldkirtils hjá sjúklingum sem fengu selpercátíníb (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að mæla starfsemi skjaldkirtils hjá öllum sjúklingum við upphaf meðferðar. Meðhöndla á sjúklinga sem fyrir voru með vanstarfsemi skjaldkirtils samkvæmt venjulegu verklagi áður en meðferð með selpercátíníbi hefst. Fylgjast á vandlega með öllum sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna vanstarfsemi skjaldkirtils meðan á meðferð með selpercátíníbi stendur. Mæla á starfsemi skjaldkirtils reglulega meðan á meðferð með selpercátíníbi stendur. Ef vanstarfsemi skjaldkirtils kemur fram hjá sjúklingi á að veita venjubundna meðferð, en hugsanlegt er að sjúklingar sýni ófullnægjandi svörun við uppbótarmeðferð með levótýroxíni (T4), þar sem hugsanlegt er að selpercátíníb hindri umbreytingu levótýroxíns í þríjóðþýrónín (T3) og nauðsynlegt gæti verið að veita uppbótarmeðferð með líótýroníni (sjá kafla 4.5).

#### Öflugir CYP3A4-örvar

Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP3A4-örva því hætta er á að þeir dragi úr verkun selpercátíníbs (sjá kafla 4.5).

## Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir kvenna og karla

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammt selpercátíníbs. Karlmennt sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammt selpercátíníbs (sjá kafla 4.6).

## Frjósemi

Forklínískar niðurstöður benda til þess að meðferð með Retsevmo geti skert frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 4.6 og 5.3). Bæði karlar og konur ættu að leita ráðgjafar varðandi varðveislu frjósemi fyrir meðferð.

## Ofnæmi

Greint hefur verið frá ofnæmi hjá sjúklingum sem fá selpercátíníb og kom meirihluti tilvika fram hjá sjúklingum með NSCLC-krabbamein, sem áður höfðu fengið ónæmismeðferð með mótetnum gegn PD-1/PD-L1 (sjá kafla 4.8). Teikn og einkenni ofnæmis voru meðal annars hiti, útbrot og liðverkir eða vöðvaverkir samhliða lækkuðum blóðflögum eða hækkuðum amínótransferösom. Gera skal hlé á gjöf selpercátíníbs ef ofnæmi kemur fram og hefja meðferð með sterum. Hugsanlega er þörf á skammtaaðlögun selpercátíníbs, með hliðsjón af umfangi ofnæmisviðbragða (sjá kafla 4.2). Halda skal áfram meðferð með sterum þangað til sjúklingurinn hefur náð markskammti á ný, og minnka steraskammtinn síðan smám saman. Ef ofnæmi kemur upp að nýju skal hætta gjöf selpercátíníbs fyrir fullt og allt.

## Blæðingar

Greint hefur verið frá alvarlegum blæðingartilvikum, meðal annars tilvikum sem leiddu til dauða hjá sjúklingum sem fengu selpercátíníb (sjá kafla 4.8). Hætta skal notkun selpercátíníbs fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með lífshættulegar eða endurteknar alvarlegar blæðingar (sjá kafla 4.2).

## Æxlislýsuheilkenni

Æxlislýsuheilkenni hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með selpercátíníbi. Meðal áhættuþátta fyrir æxlislýsuheilkenni eru mikil æxlisbyrði, langvinn vanstarfsemi nýrna, þvagþurrð, ofþornun, lágþrýstingur og súrt þvag. Fylgjast á vandlega með þessum sjúklingum og veita meðferð eftir því sem klínískt tilefni er til, auk þess að íhuga viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð, þ.m.t. vökvagjöf.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf selpercátíníbs

Umbrot selpercátíníbs fara fram fyrir tilstilli CYP3A4. Því geta lyf sem hafa áhrif á CYP3A4-ensímvirgni breytt lyfjahvörfum selpercátíníbs.

Selpercátíníb er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) og BCRP (breast cancer resistance protein) *in vitro*. Samt sem áður virðast þessi flutningsprótein ekki takmarka frásog selpercátíníbs eftir inntöku, þar sem aðgengi þess eftir inntöku er 73% og útsetning þess var lítillega aukin við samhliða gjöf rífampisíns, sem er P-gp-hemill (um það bil 6,5% aukning á  $AUC_{0-24}$  og um það bil 19% aukning á  $C_{max}$ ).

### *Efni sem geta aukið þéttni selpercátíníbs í plasma*

Samhliða gjöf staks 160 mg skammts af selpercátíníbi með ítrakónazóli sem er öflugur CYP3A-hemill, jók  $C_{max}$  og  $AUC$  selpercátíníbs um 30% og 130%, í sömu röð, samanborið við þegar selpercátíníb var gefið eingöngu. Ef nauðsynlegt er að gefa öfluga CYP3A-hemla og/eða P-gp-hemla



samhliða, meðal annars ketókónazól, ítrakónazól, voríkónazól, rítónavír, sakvínavír, telítrómýsín, pósakónazól og nefazódón, skal minnka skammt selpercátíníbs (sjá kafla 4.2).

#### *Efni sem geta dregið úr þéttni selpercátíníbs í plasma*

Við samhliða gjöf rífampisíns, sem er öflugur CYP3A4-örvi, varð lækkun sem nam um það bil 87% og 70% á AUC og  $C_{max}$  selpercátíníbs, í sömu röð, samanborið við þegar selpercátíníb var gefið eingöngu. Því skal forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4-örva, meðal annars karbamazepíns, fenóbarbitals, fenýtóíns, rífabútíns, rífampisíns og jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*).

#### Áhrif selpercátíníbs á lyfjahvörf annarra lyfja (aukning á plasmabéttni)

##### *Næm CYP2C8-hvarfefni*

Selpercátíníb jók  $C_{max}$  og AUC fyrir repaglíníð (hvarfefni CYP2C8) um um það bil 91% og 188%, í sömu röð. Því skal forðast gjöf samhliða næmum CYP2C8-hvarfefnum (t.d. ódíakvín, cerívastatín, enzalútamíð, paclítaxel, repaglíníð, tórasemíð, sórafeníb, rósíglítasón, búprenorfín, selexipag, dasabúvír og montelúkast).

##### *Næm CYP3A4-hvarfefni*

Selpercátíníb jók  $C_{max}$  og AUC fyrir mídazólam (hvarfefni CYP3A4) um um það bil 39% og 54%, í sömu röð. Því skal forðast notkun samhliða næmum CYP3A4-hvarfefnum (t.d. alfentaníl, avanafil, búspírón, cónívaptan, darífenacín, darúnavír, ebastín, lomítapíð, lóvastatín, mídazólam, naloxegól, nisoldipín, sakvínavír, simvastatín, típranavír, tríazólam, vardenafil).

#### Samhliða gjöf með lyfjum sem hafa áhrif á sýrustig í maga

Leysanleiki selpercátíníbs er háður sýrustigi og minnkar með hækkandi sýrustigi. Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum selpercátíníbs þegar það var gefið samhliða margföldum dagskömmtum af ranítídíni ( $H_2$ -blokki) sem gefnir voru 2 klukkustundum eftir skammt selpercátíníbs.

#### Samhliða gjöf með lyfjum sem eru prótónpumpuhemlar

Samhliða gjöf með margföldum dagskömmtum af ómeprazóli (prótónpumpuhemill) dró úr  $AUC_{0-INF}$  og  $C_{max}$  fyrir selpercátíníb þegar selpercátíníb var gefið á fastandi maga. Ekki varð marktæk breyting á  $AUC_{0-INF}$  og  $C_{max}$  fyrir selpercátíníb við gjöf samhliða margföldum dagskömmtum af ómeprazóli þegar Retsevmo var gefið með máltíð.

#### Samhliða gjöf með lyfjum sem eru hvarfefni flutningspróteina

Selpercátíníb hamlar nýrnaflutningspróteininu MATE1. Milliverkanir selpercátíníbs *in vivo* við hvarfefni MATE1 sem skipta máli klínískt, svo sem kreatínín, geta átt sér stað (sjá kafla 5.2).

Selpercátíníb hamlar P-gp og BCRP *in vitro*. *In vivo* jók selpercátíníb  $C_{max}$  fyrir dabígatran, sem er hvarfefni fyrir P-gp, um 43% og AUC fyrir dabígatran um 38%. Því skal gæta varúðar við töku næmra P-gp hvarfefna (t.d. fexófenadín, dabígatran etexílat, kolsísín, saxaglíptín), einkum ef um er að ræða lyf með þröngt lækningalegt hlutfall (narrow therapeutic index) (t.d. digoxín) (sjá kafla 5.2).

#### Lyf sem gætu haft skerta virkni við notkun samhliða selpercátíníbi

Selpercátíníb gæti hindrað virkni D2-dejoðínasa og þannig minnkað umbreytingu levótýroxíns (T4) í þríjoðþýrónín (T3). Sjúklingar gætu þess vegna sýnt ófullnægjandi svörun við uppbótarmeðferð með levótýroxíni og nauðsynlegt gæti verið að veita uppbótarmeðferð með líótýroníni (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir kvenna og karla

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammt selpercátíníbs. Karlmenn sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammt selpercátíníbs.

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun selpercátíníbs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Retsevmo er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Lyfið skal aðeins nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur meðferðar vegur þyngra en möguleg áhætta fyrir fósttrið.

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort selpercátíníð skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta skal brjóstgjöf meðan á meðferð með Retsevmo stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammt af lyfinu.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif selpercátíníbs á frjósemi hjá mönnum. Niðurstöður úr dýrarannsóknnum benda til þess að meðferð með Retsevmo geti skert frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3). Bæði karlar og konur ættu að leita ráðgjafar varðandi varðveislu frjósemi fyrir meðferð.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Retsevmo getur haft dálítill áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir þreytu eða sundli meðan á meðferð með Retsevmo stendur (sjá kafla 4.8).

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Algengustu ( $\geq 1,0\%$ ) alvarlegu aukaverkanirnar eru lungnabólga (6,6%), blæðing (3,2%), kviðverkur (2,9%), niðurgangur (2,0%), ofnæmi (1,9%), uppköst (1,8%), hækkun kreatíníns í blóði (1,6%), hækkun alanínamínótransferasa (ALAT) (1,3%), hækkun aspartatamínótransferasa (ASAT) (1,3%), hiti (1,3%), þreyta (1,2%), ógleði (1,2%), höfuðverkur (1,1%), iðrakirnibrjóst (chylothorax) (1,0%) og háþrýstingur (1,0%).

Hætta þurfti notkun Retsevmo varanlega vegna aukaverkana sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá 9,6% sjúklinga, óháð hvort þær voru taldar vera af lyfinu. Algengustu aukaverkanir sem leiddu til þess að notkun var hætt fyrir fullt og allt (3 sjúklingar eða fleiri) voru hækkun ALAT (0,7%), þreyta (0,6%), hækkun ASAT (0,5%), hækkun gallrauða í blóði (0,4%), lungnabólga (0,4%), blóðflagnafæð (0,4%) og blæðing (0,4%).

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum sem fengu meðferð með selpercátíníbi koma fram í töflu 3.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðni.

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Meðferðartími með selpercátíníbi var að miðgildi 30,09 mánuðir.

**Tafla 3 – Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu selpercátíníb sem stakt lyf (LIBRETTO-001; N=837)**

MedDRA líffæraflokkur	MedDRA kjörhugtak	Tíðni tilvika af öllum stigum	Tíðni $\geq 3$ . stigs tilvika
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga <sup>a</sup>	Mjög algengar	Algengar
Ónæmiskerfi <sup>b</sup>	Ofnæmi <sup>c</sup>	Algengar	Algengar
Innkirtlar	Vanstarfsemi skjaldkirtils	Mjög algengar	-
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur <sup>d</sup>	Mjög algengar	Algengar
	Sundl <sup>e</sup>	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Hjarta	Lenging QT-bils á hjartarafriti <sup>f</sup>	Mjög algengar	Algengar
Æðar	Háþrýstingur <sup>g</sup>	Mjög algengar	Mjög algengar
	Blæðing <sup>h</sup>	Mjög algengar	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Millivefslungna-sjúkdómur/lungnabólga <sup>i</sup>	Algengar	Sjaldgæfar
	Iðrakimisbrjóst (chylothorax)	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur <sup>j</sup>	Mjög algengar	Algengar
	Munnþurrkur <sup>k</sup>	Mjög algengar	-
	Kviðverkur <sup>l</sup>	Mjög algengar	Algengar
	Hægðatregða	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Ógleði	Mjög algengar	Algengar
	Uppköst <sup>m</sup>	Mjög algengar	Algengar
	Skinuholsiðrakyrni (chylous ascites) <sup>n</sup>	Algengar	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Útbrot <sup>o</sup>	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bjúgur <sup>p</sup>	Mjög algengar	Algengar
	Þreyta <sup>q</sup>	Mjög algengar	Algengar
	Sótthiti	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður <sup>r</sup>	Hækkað gildi ASAT	Mjög algengar	Mjög algengar
	Hækkað gildi ALAT	Mjög algengar	Mjög algengar
	Fækkun eitilfrumna	Mjög algengar	Mjög algengar
	Hækkuð gildi kreatínins	Mjög algengar	Algengar
	Fækkun hvíttra blóðfrumna	Mjög algengar	Algengar
	Hækkað gildi alkalísks fosfatasa	Mjög algengar	Algengar
	Fækkun blóðflagna	Mjög algengar	Algengar
	Lækkuð magnesíumgildi	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Lækkað gildi blóðrauða	Mjög algengar	Algengar
	Hækkað gildi heildargallrauða	Mjög algengar	Algengar
	Fækkun daufkyrninga	Mjög algengar	Algengar

<sup>a</sup> Lungnabólga nær til lungnabólgu, lungnasýkingar, ásvelginslungnabólgu, ígerðar í fleiðruholi (empyema), lungnafyllingar (lung consolidation), fleiðrusýkingar, lungnabólgu af völdum baktería, lungnabólgu af völdum stafýlókokka, ódæmigerðrar lungnabólgu, ígerðar í lungum, lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii*, lungnabólgu af völdum pneumokokka og lungnabólgu af völdum RS-veiru (respiratory syncytial virus).

- <sup>b</sup> Ofnæmisviðbrögð einkendust af dröfnuörðuútbrotum, oft í kjölfar sótthita með lið-/vöðvaverkjum, sem komu fram í fyrstu meðferðarlotu sjúklingsins (yfirlætt milli daga 7-21).
- <sup>c</sup> Ofnæmi nær til lyfjaofnæmis og ofnæmis.
- <sup>d</sup> Höfuðverkur nær til höfuðverkjar, skútahöfuðverkjar (sinus headache) og spennuhöfuðverkjar.
- <sup>e</sup> Sundl nær til sundls, svima (vertigo), yfirlættstilfinningar og réttstöðusundls.
- <sup>f</sup> Lenging QT-bils á hjartarafriti nær til lengingar QT-bils á hjartarafriti og óeðlilegs QT-bils á hjartarafriti.
- <sup>g</sup> Háþrýstingur nær til háþrýstings og hækkaðs blóðþrýstings.
- <sup>h</sup> Blæðing nær til blóðnasa, blóðhósta, mars, blóðs í þvagi, blæðingar frá endaparmi, blæðingar frá leggöngum, heilablæðingar, margúls vegna áverka, blóðs til staðar í þvagi, tárublæðingar, flekkblæðingar, blæðingar frá tannholdi, blóðs í hægðum, punktblæðingar, blóðblöðru, sjálfsprottins margúls, blæðingar í kviðvegg, blæðingar frá endaparmsopi, blóðblaðra í munni (angina bullosa haemorrhagica), dreifð blóðstorknun (disseminated intravascular coagulation), blæðingar í auga, blæðingar í maga, blæðingar í meltingarvegi, innankúpublæðingar, blæðingar undir húð, blæðingar frá gyllinæð, margúls í lifur, blæðingar innan kviðarhols, blæðingar í munni, blæðingar í vélinda, margúls í grindarholi, margúls kringum auga, blæðingar kringum auga, blæðingar í koki, mars í lunga, purpura, margúls aftan lífhimnu, blæðingar í húð, innanskúmsblæðingar, sarpblæðingar í þörmum (diverticulum intestinal haemorrhagic), margúls í auga, blóðugra uppkasta, blæðingar, blæðingarslags, blæðingar í lifur, blæðingar í barkakýli, blæðingar í neðri hluta meltingarvegar, sortusaurs, mikilla tíðablæðinga, jákvæðs blóðprófs í hægðum (occult blood positive), blæðingar eftir skurðaðgerð, blæðingar eftir tíðahvörf, blæðingar í sjónhimnu, blæðingar í augnhvítu, innanbastsblæðingar, blóðbrjóst vegna áverka, blæðing frá æxli, blæðingar í efri hluta meltingarvegar, blæðingar í legi og blæðingar þar sem stungið er á æð.
- <sup>i</sup> Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga nær til lungnabólgu, geislunarlungnabólgu, lungnateppusjúkdóms, bráðs andnaðarheilkennis (ARDS), lungnablöðrubólgu (alveolitis), berkjungabólgu (bronchiolitis), Langerhans-traffrumnagers og geislaskemmda á lungum.
- <sup>j</sup> Niðurgangur nær til niðurgangs, hægðaleka, bráðrar hægðaparfar, tíðra hægða og ofurhreyfanleika í meltingarvegi.
- <sup>k</sup> Munnþurrkur nær til munnþurrks og þurrks í slímhúð.
- <sup>l</sup> Kviðverkur nær til kviðverkjar, verkjar í efri hluta kviðarhols, óþæginda í kviðarholi, verkjar í neðri hluta kviðarhols og verkjar í meltingarfærum.
- <sup>m</sup> Uppköst ná til uppkasta, að kúgast og bakflæðis.
- <sup>n</sup> Skinuholsiðrakygni (chylous ascites) nær til skinuholsiðrakygnis og vökvasöfnunar í kviðarholi (ascites chylous) (MedDRA lowest level terms, LLTs).
- <sup>o</sup> Útbrot ná til útbrot, dröfnuörðuútbrot, húðbólgu, húðflögnunar, dröfnuútbrot, roðaútbrot, ofsakláða, ofnæmishúðbólgu, flögnunarútbrot, örðuútbrot, mislingalíkra útbrot, útbrot með kláða, blöðruútbrot, fiðrildisútbrot, útbrot tengdra háarsekkjum, útbreiddra útbrot og graftarútbrot.
- <sup>p</sup> Bjúgur nær til útlímabjúgs, andlitsbjúgs, bjúgs kringum augu, þrota í andliti, staðbundins bjúgs, þrota á útlímum, útbreidds bjúgs, bjúgs á augnlokum, þrota í augum, vessabjúgs, bjúgs á kynfærum, þrota í pung, ofnæmisbjúgs, bjúgs í augum, bjúgs, bjúgs í pung, bjúgs í húð, þrota og bjúgs umhverfis augu, þrota í eistum og þrota í sköpum og leggöngum.
- <sup>q</sup> Þreyta nær til þreytu, þróttleysis og lasleika.
- <sup>r</sup> Byggt á niðurstöðum frá rannsóknarstofum. Hlutfall er reiknað með því að nota fjölda sjúklinga sem voru metnir við upphaf rannsóknar og a.m.k. einu sinni eftir að rannsókn hófst sem nefnara og var hann 806 fyrir fækkun eitilfrumna, 830 fyrir lækkað gildi magnesíums, 814 fyrir fækkun daufkyrninga og 834 fyrir aðrar aukaverkanir.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Hækkun aminótransferasa (hækkun gildi ASAT/ALAT)*

Byggt á niðurstöðum frá rannsóknarstofum var greint frá hækkun ALAT hjá 56,7% sjúklinga og hækkun ASAT hjá 61,3% sjúklinga. Greint var frá hækkun ALAT af stigi 3 eða 4 hjá 12,2% sjúklinga og hækkun ASAT af stigi 3 eða 4 hjá 10,4% sjúklinga.

Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki var: Hækkun ASAT 4,7 vikur (bil: 0,7; 227,9), hækkun ALAT 4,4 vikur (bil: 0,9; 186,1).

Mælt er með skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem fá hækkun ALAT eða ASAT af stigi 3 eða 4 (sjá kafla 4.2).

### *Lenging QT-bils*

Hjá þeim 837 sjúklingum þar sem hjartalínurit lágu fyrir sýndi mat á gögnum að hjá 8,1% sjúklinga voru hámarksgildi QTcF-bils eftir upphaf meðferðar >500 msek og hjá 21,6% sjúklinga var mesta lenging QTcF-bils frá upphafsgildum >60 msek. Við lokamælingu eftir upphaf meðferðar var greint frá lengingu QTc-bils sem nam >60 msek. hjá 2,0% sjúklinga.

Ekki var greint frá neinum tilvikum um margbreytilegan sleglahraðtakt (*torsade de pointes*), skyndidauða, sleglahraðslátt, sleglatif eða sleglaflökt sem tengdust selpercátíníbi. Einn sjúklingur (0,1%) hætti meðferð vegna lengingar QT-bils.

Hugsanlega þarf að aðlaga skammta Retsevmo eða gera hlé á meðferð með Retsevmo (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### *Háþrýstingur*

Hjá þeim 837 sjúklingum þar sem mælingar á blóðþrýstingi lágu fyrir var miðgildi mestu hækkunar slagbilsþrýstings frá upphafsgildum 32 mm Hg (bil: -15; +100). Aðeins 10,3% sjúklinga héldu upphafsgildum meðan á meðferð stóð. Hjá 40,7% sjúklinga kom fram blóðþrýstingshækkun af stigi 1, hjá 38,5% sjúklinga kom fram blóðþrýstingshækkun af stigi 2 og hjá 9,8% sjúklinga kom fram blóðþrýstingshækkun af stigi 3. Greint var frá háþrýstingi sem aukaverkun sem kom fram við meðferðina hjá 44,8% sjúklinga með sögu um háþrýsting (af stigi 3 eða 4 hjá 28,2%) og 41,7% sjúklinga sem ekki voru með sögu um háþrýsting (af stigi 3 eða 4 hjá 14,1%).

Alls kom háþrýstingur af stigi 3 (skilgreindur sem hámarks slagbilsþrýstingur yfir 160 mm Hg) fram við meðferð hjá 19,8% sjúklinga. Tilkynt var um 4. stigs háþrýsting sem kom fram við meðferðina hjá 0,1% sjúklinga. Niðurstöður varðandi hlébilsþrýsting voru svipaðar en þó var þar um minni hækkun að ræða.

Tveir sjúklingar (0,2%) hættu meðferð fyrir fullt og allt vegna háþrýstings. Mælt er með skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem fá háþrýsting (sjá kafla 4.2). Hætta skal meðferð með selpercátíníbi fyrir fullt og allt ef ekki tekst að ná nægilegri stjórn á marktækum háþrýstingi með blóðþrýstingslækkandi lyfjum (sjá kafla 4.4).

### *Ofnæmi*

Teikn og einkenni ofnæmis voru meðal annars hiti, útbrot og liðverkir eða vöðvaverkir samhliða lækkuðum blóðflögum eða hækkuðum gildum amínótransferasa.

Í LIBRETTO-001 rannsókninni höfðu 24,0% sjúklinga sem fengu selpercátíníb (201/837) áður fengið ónæmismeðferð með mótefnum gegn PD-1/PD-L1. Ofnæmi kom fram hjá alls 5,7% sjúklinga sem fengu selpercátíníb (48/837), þar á meðal kom ofnæmi af stigi 3 fram hjá 1,9% sjúklinganna (16/837). Af 48 sjúklingum með ofnæmi voru 54,2% (26/48) með NSCLC-krabbamein og höfðu áður fengið ónæmismeðferð með mótefnum gegn PD-1/PD-L1.

Ofnæmi af stigi 3 kom fram hjá 3,5% sjúklinga (7/201) sem áður höfðu fengið ónæmismeðferð með mótefnum gegn PD-1/PD-L1.

Miðgildi tímalengdar þar til ofnæmi kom fram var 1,9 vikur (bil: 0,7 vikur til 203,9 vikur): 1,7 vikur hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið ónæmismeðferð með mótefnum gegn PD-1/PD-L1 og 4,4 vikur hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið ónæmismeðferð með mótefnum gegn PD-1/PD-L1.

Hugsanlega þarf að aðlaga skammta Retsevmo eða gera hlé á meðferð með Retsevmo (sjá kafla 4.2).

### *Blæðingar*

Blæðingartilvik af stigi  $\geq 3$  komu fyrir hjá 3,5% sjúklinga sem fengu meðferð með selpercátíníbi, þar á meðal banvæn tilvik hjá 4 sjúklingum (0,5%), tvö tilvik heilablæðingar, eitt tilvik blæðingar frá barkarauf og eitt tilvik blóðhósta. Miðgildi tímalengdar þar til blæðingartilvik komu fram var 34,1 vikur (bil: 0,1 vika til 234,6 vikur).

Hætta skal notkun selpercátíníbs fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með lífshættulegar eða endurteknar alvarlegar blæðingar (sjá kafla 4.2).

## Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

### *Börn*

Í LIBRETTO-001 voru 3 sjúklingar <18 ára (bil: 15-17 ár) með RET-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli. Í LIBRETTO-121 voru 8 sjúklingar <18 ára (bil: 12-17 ár) með skjaldkirtilskrabbamein sem var jákvætt fyrir RET-samruna. Ekki hafa verið greindir neinir sértækir þættir varðandi öryggi hjá börnum yngri en 18 ára.

### *Aldraðir*

Af þeim sjúklingum sem fengu selpercátíníb voru 24,7%  $\geq 65-74$  ára, 8,6% voru 75-84 ára, og 1,0% voru  $\geq 85$  ára. Tíðni alvarlegra aukaverkana sem tilkynnt var um var hærri hjá sjúklingum  $\geq 65-74$  ára (58,0%), 75-84 ára (62,5%) og  $\geq 85$  ára (100,0%) en hjá sjúklingum <65 ára (46,7%).

Tíðni aukaverkana sem leiddu til þess að notkun selpercátíníbs var hætt var hærri hjá sjúklingum  $\geq 65-74$  ára (10,1%), 75-84 ára (19,4%) og  $\geq 85$  ára (37,5%) en hjá sjúklingum <65 ára (7,6%).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Einkenni ofskömmtnunar hafa ekki verið staðfest. Ef grunur leikur á ofskömmtnun skal veita stuðningsmeðferð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf og lyf til ónæmistemprunar, æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EX22

### Verkunarháttur

Selpercátíníb er hemill fyrir *RET*-viðtaka týrósin-kínasa. Selpercátíníb hamlaði villigerð *RET* og mörgum stökkbreyttum *RET*-ísóformum, sem og *VEGFR1* og *VEGFR3* með *IC50*-gildi á bilinu 0,92 nM til 67,8 nM. Í öðrum ensimgreiningum hamlaði selpercátíníb einnig *FGFR 1, 2* og *3* við hærri þéttni sem þó var hægt að ná klínískt. Í bindingarprófi við þéttni selpercátíníbs sem nam 1  $\mu\text{M}$  kom fram marktæk hemlandi bindivirkni (>50%) fyrir 5-HT (serótónín) flutningsprótein (70,2% hemill) og  $\alpha 2\text{C}$  adrenvirkan viðtakahemil (51,7% hemill). Þéttin 1  $\mu\text{M}$  er u.þ.b. 7-falt hærri en hámarksþéttin óbundins selpercátíníbs í plasma eftir gjöf virks skammts.

Ákveðnar punktbreytingar í *RET* eða endurröðun litninga sem fela í sér „in-frame“ samruna *RET* við ýmis önnur gen geta leitt af sér sívirk *RET*-blendingsamrunaprótein sem geta örvað myndun krabbameins með því að virkja frumufjölgun í æxlisfrumulinum. Í æxlislíkönun *in vitro* og *in vivo* sýndi selpercátíníb fram á æxlishefjandi virkni í frumum sem bera sívirkt *RET*-prótein af völdum genasamruna og stökkbreytinga, þar með talið *CCDC6-RET*, *KIF5B-RET*, *RET V804M*, og *RET M918T*. Að auki sýndi selpercátíníb æxlishefjandi virkni hjá músum þar sem æxlisfrumur úr sjúklingum sem voru jákvæðar fyrir *RET*-samruna voru græddar innan hauskúpu.

### Lyfhrif

#### *Raflifeðlisfræði hjartans*

Í ítarlegri rannsókn á QT-bili hjá 32 heilbrigðum þátttakendum með jákvæðu viðmiði saust engar stórar breytingar (þ.e. >20 ms) á QTcF-bili við þéttni selpercátíníbs sem var sambærileg því sem sést

við meðferðarskammta. Greining á útsetningu og svörun benti til að þéttni yfir meðferðarþéttni gæti leitt til lengingar á QTc-bili sem næmi > 20 ms.

Greint var frá lengingu QT-bils hjá sjúklingum sem fengu selpercátíníb. Því þarf hugsanlega að aðlaga skammta eða gera hlé á meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Verkun og öryggi

Verkun Retsevmo var metin hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið NSCLC-krabbamein sem var jákvætt fyrir RET-samruna og skjaldkirtilskrabbamein sem var jákvætt fyrir RET-samruna, og hjá fullorðnum og unglíngum með RET-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli sem tóku þátt í fjölsetra, opinni 1./2. stigs klínískri rannsókn með einum hópi, sem nefnist LIBRETTO-001. Rannsóknin var í tveimur hlutum: 1. stigs (skammtaaukning (e. dose escalation)) og 2. stigs (útvíkkun skammta (e. dose expansion)). Meginmarkmið á stigi 1 var að ákvarða ráðlagðan skammt selpercátíníbs á stigi 2. Meginmarkmið á stigi 2 var að meta æxlishefjandi virkni selpercátíníbs með því að ákvarða heildarsvörunartíðni (ORR) samkvæmt mati óháðrar matsnefndar. Sjúklingar með mælanlegan eða ekki mælanlegan sjúkdóm ákvarðað samkvæmt RECIST 1.1, með staðfesta breytingu á RET-geni í æxli og sem höfðu ekki svarað hefðbundinni meðferð eða ekki þolað hana voru skráðir í rannsóknina. Sjúklingar með meinvörp í miðtaugakerfi voru gjaldgengir til þátttöku ef ástand var stöðugt, en sjúklingar með frumkomin æxli í miðtaugakerfi með einkennum, meinvörpum, krabbameinager í innri heilahimnum (e. leptomeningeal carcinomatosis) eða þrýsting á mænu voru útilokaðir frá þátttöku. Sjúklingar með þekkta aðal rekilbreytingu (driver alteration) aðra en RET, klínískt marktækan virkan hjarta- og æðasjúkdóm eða sögu um hjartadrep, eða QTcF-bil > 470 msec voru útilokaðir.

Sjúklingar á stigi 2 í rannsókninni fengu Retsevmo 160 mg til inntöku tvisvar á sólarhring þar til óviðunandi eiturverkanir komu fram eða þar til sjúkdómurinn versnaði. Auðkenning á RET-genabreytingu var ákvörðuð fyrirfram á rannsóknarstofum á hverjum stað með NGS (e. next generation sequencing), PCR (e. polymerase chain reaction) eða FISH (e. fluorescence in situ hybridization). Helsti mælikvarði á verkun var heildarsvörunartíðni (e. overall response rate, ORR) samkvæmt ákvörðun blindaðrar óháðrar matsnefndar (IRC) með hliðsjón af RECIST v1.1. Meðal viðbótarmælikvarða á verkun voru svörunarlengd (e. duration of response, DOR), lifun án versunar sjúkdóms (e. progression free survival, PFS) og heildarlifun (e. overall survival, OS).

### Lungnakrabbamein sem ekki er smáfrumukrabbamein (NSCLC) og er jákvætt fyrir RET-samruna – ekki áður meðhöndlað

Af 362 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var smáfrumukrabbamein (NSCLC) og var jákvætt fyrir RET-samruna, sem voru teknir inn í LIBRETTO-001 rannsóknina, höfðu 69 ekki fengið meðferð áður. Miðgildi aldurs var 63 ára (á bilinu 23 ára til 92 ára). 62,3% sjúklinganna voru kvenkyns. 69,6% sjúklinganna voru af hvítum kynstofni, 18,8% voru af asískum kynstofni, 5,8% voru af dökkum kynstofni og 69,6% höfðu aldrei reykt. Flestir sjúklinganna (98,6%) voru með sjúkdóm með meinvörpum við inntöku í rannsóknina og 23,2% voru með meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar að mati rannsakanda. ECOG-færnistuðull var 0-1 (94,2%) eða 2 (5,8%). Algengasta samrunagenið var KIF5B (69,6%), næst því kom CCDC6 (14,5%) og að lokum NCOA4 (1,4%). Niðurstöður verkunar fyrir NSCLC-krabbamein sem var jákvætt fyrir RET-samruna og þar sem sjúklingar höfðu enga fyrri meðferð að baki eru teknar saman í töflu 4.

**Tafla 4 Hlutlæg svörun og svörunarlengd**

	Sjúklingar sem unnt var að meta verkun hjá Mat óháðrar matsnefndar
N	69
<b>Hlutlæg svörun (full svörun + hlutasvörun)</b>	
% (95% öryggisbil)	82,6 (71,6; 90,7)
Full svörun, n (%)	5 (7,2)
Hlutasvörun, n (%)	52 (75,4)

<b>Svörunarlengd (í mánuðum)*</b>	
Miðgildi, (95% öryggisbil)	20,23 (15,4; 29,5)
<b>Hlutfall (%) sjúklinga með svörunarlengd</b>	
≥6 mánuðir (95% öryggisbil)	87,5 (75,5; 93,8)
≥12 mánuðir (95% öryggisbil)	66,7 (52,4; 77,6)

NE = ekki hægt að áætla

\*Miðgildi fyrir tímalengd eftirfylgni var 37,09 mánuðir (25., 75. hundraðshlutamark: 24,0;45,1).  
Gagnasnið: 13. janúar 2023.

Lungnakrabbamein sem ekki er smáfrumukrabbamein (NSCLC) og er jákvætt fyrir RET-samruna - áður meðhöndlað

Alls höfðu 247 sjúklingar áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum sem byggðu á platínusamböndum. Miðgildi aldurs var 61 árs (á bilinu 23 ára til 81 árs). 56,7% sjúklinganna voru kvenkyns. 43,7% sjúklinganna voru af hvítum kynstofni, 47,8% voru af asískum kynstofni, 4,9% voru af dökkum kynstofni og 66,8% höfðu aldrei reykt. Flestir sjúklinganna (98,8%) voru með sjúkdóm með meinvörpum við inntöku í rannsóknina og 31,2% voru með meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar að mati rannsakanda. ECOG-færnistuðull var 0-1 (97,1%) eða 2 (2,8%). Algengasta samrunagenið var KIF5B (61,9%), næst því kom CCDC6 (21,5%) og að lokum NCOA4 (2,0%). Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 2 (á bilinu 1–15) og höfðu 43,3% (n = 107/247) fengið 3 eða fleiri altækar meðferðir; meðal fyrri meðferða var meðferð með mótetnum gegn PD1/PD-L1 (58,3%), meðferð með fjölkínasahemlum (31,6%) og meðferð með taxanlyfjum (34,8%); 41,3% höfðu fengið annars konar altæka meðferð. Niðurstöður verkunar fyrir NSCLC-krabbamein sem var jákvætt fyrir RET-samruna og þar sem sjúklingar höfðu fyrri meðferð að baki eru teknar saman í töflu 5.

**Tafla 5** Hlutlæg svörun og svörunarlengd

	<b>Sjúklingar sem unnt var að meta verkun hjá Mat óháðrar matsnefndar</b>
N	247
<b>Hlutlæg svörun (full svörun + hlutasvörun)</b>	
% (95% öryggisbil)	61,5 (55,2; 67,6)
Full svörun, n (%)	20 (8,1)
Hlutasvörun, n (%)	132 (53,4)
<b>Svörunarlengd (í mánuðum)*</b>	
Miðgildi, (95% öryggisbil)	31,6, (20,4; 42,3)
<b>Hlutfall (%) sjúklinga með svörunarlengd</b>	
≥6 mánuðir (95% öryggisbil)	87,0 (80,4; 91,5)
≥12 mánuðir (95% öryggisbil)	73,0 (65,0; 79,5)

\*Miðgildi fyrir tímalengd eftirfylgni var 39,52 mánuðir (25., 75. hundraðshlutamark: 24,6; 45,0).  
Gagnasnið: 13. janúar 2023.

NSCLC-krabbamein sem er jákvætt fyrir RET-samruna, svörun í miðtaugakerfi

Heildarsvörunartíðni í miðtaugakerfi samkvæmt mati óháðrar matsnefndar var 84,6% (22/26; 95% öryggisbil: 65,1; 95,6) hjá 26 sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm. Full svörun sást hjá 7 sjúklingum (26,9%) og hlutasvörun hjá 15 sjúklingum (57,7%). Miðgildi svörunarlengdar í miðtaugakerfi var 9,36 mánuðir (95% öryggisbil: 7,4; 15,3).

Skjaldkirtilskrabbamein sem er jákvætt fyrir RET-samruna en hefur ekki verið meðhöndlað áður með altækri meðferð

Af þeim sjúklingum með skjaldkirtilskrabbamein sem var jákvætt fyrir RET-samruna, sem höfðu ekki áður fengið aðra altæka meðferð en með geislavirku jöði, sem voru teknir inn í LIBRETTO-001 rannsóknina, var unnt að fylgja 24 sjúklingum eftir í a.m.k. 6 mánuði og var talið unnt að meta verkun hjá þeim. Miðgildi aldurs var 60,5 árs (á bilinu 20 ára til 84 ára). 58,3% sjúklinganna voru karlkyns. 75% sjúklinganna voru af hvítum kynstofni. ECOG færnistuðull var skráður 0-1 (95,8%) eða 2 (4,2%). 100% sjúklinganna voru með sögu um sjúkdóm með meinvörpum. 22 af sjúklingunum 24 (91,7%) höfðu fengið geislavirkt jöð áður en þeir voru teknir inn í rannsóknina og voru því taldir ekki hafa



svarað meðferð með geislavirku jöði. Vefjagerð æxla hjá þessum 24 sjúklingum var sem hér segir: totuæxli (n = 23), illa þroskað æxli (e. poorly differentiated) (n = 1). Algengasta samrunagenið var CCDC6 (45,8%), næst því kom NCOA4 (20,8%). Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með skjaldkirtilskrabbamein sem var jákvætt fyrir *RET*-samruna, sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð eru teknar saman í töflu 6.

**Tafla 6 Hlutlæg svörun og svörunarlengd**

	Sjúklingar sem unnt var að meta verkun hjá Mat óháðrar matsnefndar
N	24
<b>Hlutlæg svörun (full svörun + hlutasvörun)</b>	
% (95% öryggisbil)	95,8 (78,9; 99,9)
Full svörun, n (%)	5 (20,8)
Hlutasvörun, n (%)	18 (75,0)
<b>Svörunarlengd (í mánuðum)*</b>	
Miðgildi, (95% öryggisbil)	NE (42,8; NE)
<b>Hlutfall (%) sjúklinga með svörunarlengd</b>	
≥12 mánuðir (95% öryggisbil)	100,0 (NE; NE)
≥24 mánuðir (95% öryggisbil)	90,9 (50,8; 98,7)

NE = ekki hægt að áætla

\*Miðgildi fyrir tímalengd eftirfylgni var 17,81 mánuðir (25., 75. hundraðshlutamark: 9,2; 42,3).

Gagnasnið: 13. janúar 2023.

Áður meðhöndlað skjaldkirtilskrabbamein sem er jákvætt fyrir *RET*-samruna

Af sjúklingum með skjaldkirtilskrabbamein jákvætt fyrir *RET*-samruna og sem höfðu áður fengið altæka meðferð aðra en geislavirkt jöð og skráðir voru í LIBRETTO-001-rannsóknina var hægt að fylgjast með 41 sjúklingi í að minnsta kosti 6 mánuði og því var litið á þessa sjúklinga sem hóp sem unnt var að meta verkun hjá. Miðgildi aldurs var 58 ár (bil 25 til 88 ár). 43,9% sjúklinganna voru karlar. 58,5% sjúklinganna voru hvítir, 29,3% asískir og 7,3% svartir. ECOG-færnis skor var 0-1 (92,7%) eða 2 (7,3%). 100% sjúklinga var með sjúkdóm með meinvörpum. Sjúklingar höfðu áður fengið að miðgildi 3 fyrri tegundir altækra meðferða (bil: 1–7). Meðal algengustu fyrri meðferða voru geislavirkt jöð (73,2%), fjölkínasahemill (85,4%). 9,8% höfðu fengið aðrar altækar meðferðir.

Vefjagerð æxla hjá þessum 41 sjúklingi var sem hér segir: totuæxli (n = 31), illa þroskað æxli (e. poorly differentiated) (n = 5), villivaxtaræxli (e. anaplastic) (n = 4) og Hurthle-frumuæxli (n = 1). Algengasta samrunagenið var CCDC6 (61,0%), næst því kom NCOA4 (19,5%).

Niðurstöður verkunar fyrir skjaldkirtilskrabbamein sem var jákvætt fyrir *RET*-samruna og þar sem sjúklingar höfðu fyrri meðferð að baki eru teknar saman í töflu 7.

**Tafla 7 Hlutlæg svörun og svörunarlengd**

	Sjúklingar sem unnt var að meta verkun hjá Mat óháðrar matsnefndar
N	41
<b>Hlutlæg svörun (full svörun + hlutasvörun)</b>	
% (95% öryggisbil)	85,4 (70,8; 94,4)
Full svörun, n (%)	5 (12,2)
Hlutasvörun, n (%)	30 (73,2)
<b>Svörunarlengd (í mánuðum)*</b>	
Miðgildi, (95% öryggisbil)	26,7 (12,1; NE)
<b>Hlutfall (%) sjúklinga með lengd svörunar</b>	
≥12 mánuðir (95% öryggisbil)	71,7 (52,4; 84,2)
≥24 mánuðir (95% öryggisbil)	50,7 (30,4; 67,8)

NE = ekki hægt að áætla

\*Miðgildi fyrir tímalengd eftirfylgni var 33,87 mánuðir (25., 75. hundraðshlutamark: 12,9; 44,8)  
Gagnasnið: 13. janúar 2023.

RET-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli sem ekki hafði verið meðhöndlað áður með cabózantíníbi eða vandetaníbi

Af 324 sjúklingum með RET-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli sem skráðir voru í LIBRETTO-001-rannsóknina voru 143 sem ekki höfðu áður verið meðhöndlaðir með cabózantíníbi eða vandetaníbi. Af þeim höfðu 116 ekki fengið neina altæka meðferð áður, en 27 höfðu áður fengið aðra altæka meðferð. Meðal sjúklinga sem ekki höfðu áður verið meðhöndlaðir með cabózantíníbi eða vandetaníbi var miðgildi aldurs 57 ár (bil 15 til 87 ár); 2 sjúklingar (1,4%) voru <18 ára. 58,0% sjúklinganna voru karlar. 86,7% sjúklinganna voru hvítir, 5,6% asískir og 1,4% svartir. Flestir sjúklinganna (97,9%) voru með sjúkdóm með meinvörpum við inntöku í rannsóknina. Greint var frá því að ECOG-færnis skor væri 0-1 (95,9%) eða 2 (4,2%). Algengasta stökkbreytingin var M918T (60,1%), en næst því komu system-stökkbreytingar utan frumu (23,8%). Niðurstöður verkunar fyrir RET-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli þar sem sjúklingar höfðu ekki áður verið meðhöndlaðir með cabózantíníbi eða vandetaníbi eru teknar saman í töflu 8.

**Tafla 8 Hlutlæg svörun og svörunarlengd**

	<b>Sjúklingar sem unnt var að meta verkun hjá Mat óháðrar matsnefndar</b>
N	143
<b>Hlutlæg svörun (full svörun + hlutasvörun)</b>	
% (95% öryggisbil)	82,5 (75,3; 88,4)
Full svörun, n (%)	34 (23,8)
Hlutasvörun, n (%)	84 (58,7)
<b>Svörunarlengd (í mánuðum)*</b>	
Miðgildi, (95% öryggisbil)	NE (51,3; NE)
<b>Hlutfall (%) með svörunarlengd</b>	
≥12 mánuðir (95% öryggisbil)	91,4 (84,6; 95,3)
≥24 mánuðir (95% öryggisbil)	84,1 (75,9; 89,7)

NE = ekki hægt að áætla

\* Miðgildi fyrir tímalengd eftirfylgni var 39,4 mánuðir (25., 75. hundraðshlutamark: 32,3;45,4).  
Gagnasnið 13. janúar 2023.

RET-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli sem hafði verið meðhöndlað áður

Af sjúklingum með RET-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli sem skráðir voru í LIBRETTO-001-rannsóknina höfðu 152 áður verið meðhöndlaðir með cabózantíníbi og/eða vandetaníbi og var talið unnt að meta verkun hjá þeim. Miðgildi aldurs var 58 ár (bil 17 til 90 ár); 1 sjúklingur (0,7%) var <18 ára. 63,8% sjúklinganna voru karlar. 90,1% sjúklinganna voru hvítir, 1,3% asískir og 1,3% svartir. Greint var frá að ECOG-færnis skor væri 0-1 (92,7%) eða 2 (7,2%). 98,0% sjúklinganna var með sjúkdóm með meinvörpum. Algengasta stökkbreytingin var M918T (65,1%), næst því komu system-stökkbreytingar utan frumu (15,8%). 100% (n = 152) sjúklinganna höfðu áður fengið altæka meðferð með að miðgildi tveimur altækum meðferðaráætlunum og 27,6% (n = 42) höfðu áður fengið þrjár eða fleiri altækar meðferðaráætlanir. Niðurstöður verkunar fyrir RET-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli þar sem sjúklingar höfðu fyrri meðferð að baki eru teknar saman í töflu 9.

**Tafla 9 Hlutlæg svörun og svörunarlengd**

	<b>Sjúklingar sem unnt var að meta verkun hjá Mat óháðrar matsnefndar</b>
N	152
<b>Hlutlæg svörun (full svörun + hlutasvörun)</b>	
% (95% öryggisbil)	77,6 (70,2; 84,0)
Full svörun, n (%)	19 (12,5)
Hlutasvörun, n (%)	99 (65,1)
<b>Svörunarlengd (í mánuðum)*</b>	
Miðgildi (95% öryggisbil)	45,3 (33,6; NE)
<b>Hlutfall (%) með svörunarlengd</b>	
12 mánuðir (95% öryggisbil)	83,0 (74,6; 88,8)
24 mánuðir (95% öryggisbil)	66,4 (56,3; 74,7)

NE = ekki hægt að áætla

\*Miðgildi fyrir tímalengd eftirfylgni var 38,3 mánuðir (25., 75. hundraðshlutaþáttur: 23,0; 46,1).  
Gagnasnið 13. janúar 2023.

### Börn

Til og með 13. janúar 2023 höfðu 10 sjúklingar með skjaldkirtilskrabbamein sem var jákvætt fyrir RET-samruna, á aldrinum 12 til ≤ 21 árs, fengið meðferð í LIBRETTO-121 rannsókninni, 1./2. stigs rannsókn hjá börnum með langt gengið fast æxli eða frumkomið æxli í miðtaugakerfi, með virkjandi breytingu í RET, sem enn stendur yfir. Af þessum 10 sjúklingum voru 8 sjúklingar yngri en 18 ára. Af þessum 10 sjúklingum höfðu 4 áður fengið eingöngu meðferð með geislavirku jöði, 2 höfðu áður fengið altæka meðferð sem ekki innihélt geislavirkt jöð og 4 höfðu ekki áður fengið neina altæka meðferð. Samkvæmt óháðri matsnefnd var hlutlægt svörunarhlutfall hjá öllum 10 sjúklingunum 60,0% (95% öryggisbil: 26,2; 87,8). 3 sjúklingar voru með staðfesta fulla svörun, en 3 sjúklingar voru með staðfesta hlutasvörun.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á selpercátíníbi hjá börnum 6 mánaða og yngri við æxlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á selpercátíníbi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við æxlum sem eru endurkomin (relapsed) eða svara ekki meðferð (refractory), þ.m.t. æxli sem eru jákvæð fyrir RET-samruna, RET-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli og önnur krabbamein með breytingar/virkjun á RET (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## **5.2 Lyfjahlörf**

Lyfjahlörf selpercátíníbs voru metin hjá sjúklingum með krabbamein sem vaxið hefur út fyrir mörk líffæris eða æxli með meinvörpum sem fengu 160 mg tvisvar á sólarhring, nema annað sé tekið fram.

Gildi AUC og  $C_{max}$  fyrir selpercátíníb við jafnvægi hækkuðu í réttu hlutfalli við skammta eða meira en svo á skammtabilinu 20 mg einu sinni á sólarhring upp í 240 mg tvisvar á sólarhring.

Jafnvægi náðist eftir um það bil 7 daga og miðgildishlutfall uppsöfnunar eftir gjöf 160 mg skammts tvisvar á sólarhring var 3,4-falt. Meðaltal [frávíkisstuðull (CV%)]  $C_{max}$  fyrir selpercátíníb við jafnvægi var 2.980 (53%) ng/ml og AUC<sub>0-24klst.</sub> var 51.600 (58%) ng\*klst./ml.

*In vivo* rannsóknir benda til þess að selpercátíníb sé vægur hemill á virkni P-gp.

*In vitro* rannsóknir gefa til kynna að selpercátíníb hamli hvorki né örvi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6 við þéttni eftir meðferðarskammta.

*In vitro* rannsóknir gefa til kynna að selpercátíníb hamli MATE1 og BCRP, en hamli ekki OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP og MATE2-K við þéttni eftir meðferðarskammta. Selpercátíníb gæti aukið kreatínín í sermi með því að draga úr nýrnapípluseytingu kreatíníns með hömlun á MATE1.

### Frásög

Retsevmo frásogaðist hratt eftir 160 mg skammt til inntöku með  $T_{max}$  sem var u.þ.b. 2 klukkustundir. Margfeldismeðaltal fyrir heildaraðgengi við inntöku var 73,2% (á bilinu: 60,2-81,5%).

### Áhrif fæðu

Þegar AUC og  $C_{max}$  selpercátíníbs eftir stakan 160 mg skammt til inntöku var borið saman á fastandi maga og með fituríkri máltíð jókst AUC um 9% og  $C_{max}$  lækkaði um 14% með fituríkri máltíð hjá heilbrigðum þátttakendum. Þessar breytingar voru ekki taldar skipta máli klínískt. Þar af leiðandi má taka selpercátíníb með eða án matar.

### Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál selpercátíníbs (CV%) ( $V_{ss}/F$ ), metið samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er 191 (69%) l eftir inntöku selpercátíníbs hjá fullorðnum sjúklingum. Selpercátíníb er 96% bundið plasmapróteinum manna *in vitro* og bindingin er óháð þéttni þess. Þéttnihlutfall blóðs miðað við plasma er 0,7.

### Umbrot

Selpercátíníb umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Eftir gjöf á stökum [<sup>14</sup>C] geislamerktum 160 mg skammti af selpercátíníbi til inntöku hjá heilbrigðum þátttakendum var óbreytt selpercátíníb 86% af mældum geislavirkum efnisþáttum í plasma.

### Brotthvarf

Meðalúthreinsun (CV%) (CL/F) selpercátíníbs er 6,0 (49%) l/klst. og helmingunartíminn er 22 klukkustundir eftir inntöku hjá fullorðnum sjúklingum. Eftir gjöf á stökum [<sup>14</sup>C] geislamerktum 160 mg skammti af selpercátíníbi til inntöku hjá heilbrigðum þátttakendum kom 69% (14% óbreytt) af geislavirka skammtinum fram í saur og 24% (11,5% óbreytt) í þvagi.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldur, kyn og líkamsþyngd*

Hvorki aldur (bil: 15 til 90 ára) né kyn höfðu klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf Retsevmo. Sjúklingar með líkamsþyngd <50 kg skulu hefja Retsevmo-meðferð með 120 mg skammti tvisvar á sólarhring en sjúklingar ≥50 kg skulu hefja Retsevmo-meðferð með 160 mg skammti tvisvar á sólarhring.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

AUC<sub>0-∞</sub> fyrir selpercátíníb jókst um 7% hjá þátttakendum með vægt skerta lifrarstarfsemi og um 32% hjá þátttakendum með meðalskerta lifrarstarfsemi samkvæmt Child-Pugh flokkun. Því er útsetning

fyrir selpercátíníbi (AUC) hjá þátttakendum með væga og miðlungsskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A og B) sambærileg við útsetningu hjá heilbrigðum þátttakendum þegar 160 mg skammtur er gefinn.

AUC<sub>0-∞</sub> fyrir selpercátíníb jókst um 77% hjá þátttakendum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar selpercátíníbs hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Þar af leiðandi er ráðlagt að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (kafla 4.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Í klínískri líflyfjafræðirannsókn þar sem stakur 160 mg skammtur af selpercátíníbi var notaður, hélt útsetning (AUC) óbreytt hjá þátttakendum með væga, miðlungs eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR <15 ml/mín.) og sjúklingar í skilun hafa ekki verið rannsakaðir.

#### *Börn*

Byggt á takmörkuðum lyfjahvarfaupplýsingum var C<sub>max</sub> og AUC sambærilegt hjá unglingum 12-18 ára og hjá fullorðnum.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Rannsóknir með endurteknum skömmtum voru gerðar hjá ungum og fullorðnum rottum og ungum og fullorðnum smásvínunum til að lýsa eiturverkunum. Sameiginleg marklíffæri eiturverkunar hjá rottum og smásvínunum voru blóðmyndandi kerfi, eitlavafir, tunga, briskirtill, meltingarvegur, kastþynna og æxlunarvefir í karldýrum. Á heildina litið gengu eiturverkanir í þessum líffærum til baka en undantekningar frá því voru eiturverkun í eistum hjá ungum og fullorðnum dýrum og breytingar á vaxtarlínunum hjá ungum rottum. Eiturverkun í eggjastokkum sem gekk til baka kom eingöngu fram hjá smásvínunum. Við stóra skammta olli eiturverkun í meltingarfærum veikindum hjá smásvínunum við útsetningu sem var yfirleitt undir útsetningu sem næst ef lyfið er gefið í ráðlögðum skömmtum hjá mönnum. Í einni rannsókn með smásvínunum sást smávægileg afturkræf lenging QTc-bils hjá kvendýrum, sem var u.þ.b. 12% miðað við samanburðarhóp og 7% miðað við mæligildi sem tekin voru fyrir skammt. Marklíffæri eiturverkunar sem kom aðeins fram hjá rottum voru nagtönn, lifur, leggöng, lungu, Brunners-kirtill og steinefnaútfellingar vegna blóðfosfathækkunar í ýmsum líkamsvefjum. Þessar eiturverkanir sem komu aðeins fram í viðkomandi líffærum hjá rottum gengu til baka.

#### Eiturverkanir á ungvíði

Útsetning fyrir selpercátíníbi sem jafngildir u.þ.b. 0,5 til 2-faldri útsetningu hjá fullorðnum mönnum olli dauðsföllum hjá rottum yngri en 21 dags gömlum. Rottur sem voru 21 dags eða eldri þöldu sambærilega útsetningu.

Hjá ungum og fullorðnum rottum og ungum og fullorðnum smágrísunum með opnar vaxtarlínur sem var gefið selpercátíníb sáust smásæjar breytingar, stækkun, ofvöxtur og rangvöxtur í vaxtarlínubrjóski. Hjá ungum rottum var rangvöxtur í vaxtarlínunum óafturkræfur og tengdist minnkaðri lengd lærleggs og minnkaðri beinþéttni. Breytingar á beinum sáust við útsetningu sem jafngilti því sem sést hjá fullorðnum sjúklingum sem taka ráðlagða skammta, 160 mg tvisvar á dag.

Hjá ungum karlkyns rottum, sem var gefið selpercátíníb og fengu að ná kynþroskaaldri eftir að gjöf lyfsins var hætt, sást skert æxlunargeta þegar þær mökuðust við ómeðhöndlaðar kvenkyns rottur. Við útsetningu sem nam u.þ.b. 3,4-faldri útsetningu sem hafði áhrif hjá fullorðnum sáust minnkaðir vísar fyrir frjósemi og mökun, aukið fósturtap fyrir og eftir hreiðrun og minnkaður fjöldi lífvænlegra fóstura.

#### Eiturverkanir á erfðaeftni

Selpercátíníb veldur ekki eiturverkunum á erfðaeftni við meðferðarskammta. Í *in vivo* smákjarnagreiningu á rottum var selpercátíníb jákvætt við þéttni sem var >7-föld sú hámarksþéttni sem kemur fram eftir skammtinn 160 mg tvisvar á sólarhring fyrir menn. Í *in vitro* smákjarnagreiningu

á eitilfrumum úr blóði manna kom fram óljós svörun við þéttni sem var um það bil 485-föld hámarksþéttni eftir mannaskammt.

#### *Stökkbreyting*

Selpercátíníð olli ekki stökkbreytingum í greiningu á stökkbreytandi áhrifum á bakteríur.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar langtímarannsóknir til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif selpercátíníðs.

#### Eiturverkanir á fósturvísu/fósturskemmdir

Samkvæmt gögnum úr æxlunarrannsóknum hjá dýrum og með hliðsjón af verkunarhætti getur selpercátíníð valdið fósturskaða ef það er gefið barnshafandi konum. Þegar selpercátíníð var gefið unगाfullum rottum á líffærismyndunarskeiði í skömmtum sem leiddu til útsetningar fyrir móður sem var um það bil jöfn útsetningu við ráðlagðan skammt fyrir menn, sem er 160 mg tvisvar á sólarhring, kom fram dauði fósturvísa og vansköpun.

#### Eiturverkanir á æxlun

Niðurstöður rannsókna hjá rottum og smásvínunum benda til þess að selpercátíníð geti skert frjósemi hjá körlum og konum.

Í frjósemisrannsókn hjá karlkyns rottum kom fram skammtaháð kímfrumueyðing og teppa forsæðisfrumna við útsetningu undir klínískum gildum samkvæmt AUC (0,2-föld klínísk útsetning við ráðlagðan skammt fyrir menn). Þessi áhrif voru tengd við minnkaða líffærabygnd, skertan hreyfanleika sáðfrumna og aukinn fjölda óeðlilegra sáðfrumna við útsetningargildi byggð á AUC sem voru u.þ.b. tvöföld klínísk útsetning við ráðlagðan skammt fyrir menn. Smásæjar niðurstöður í frjósemisrannsókninni hjá karlkyns rottum samræmdust þeim áhrifum sem komu fram í rannsóknum hjá rottum og smásvínunum með endurteknum skömmtum, en í þeim var skammtaháð óafturkræf hrörnun eistna tengd við fækkun sáðfrumna í holrýmum eistalyppa við útsetningu undir klínískum gildum, byggð á AUC (0,1 til 0,4-föld klínísk útsetning við ráðlagðan skammt fyrir menn).

Í rannsókn á frjósemi hjá kvenkyns rottum og rannsóknum á fósturvísunum snemma á fósturvísisskeiði kom fram fækkun í fjölda tímgunarhringja sem og dauði fósturvísa við útsetningargildi byggð á AUC sem voru u.þ.b. jöfn klínískri útsetningu við ráðlagðan skammt fyrir menn. Í rannsóknum með endurteknum skömmtum hjá rottum sást slímmyndun í leggöngum með hyrnismyndun stakra frumna sem gekk til baka og breyting á tímgunarhringjum við útsetningargildi byggð á AUC sem samsvara gildum í mönnum á meðferð. Hjá smásvínunum kom fram fækkun gulbúa og/eða gulbúsblaðra við útsetningu undir klínískum gildum byggð á AUC (0,07 til 0,3-föld klínísk útsetning við ráðlagðan skammt fyrir menn).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi  
Vatnsfrí kísilkvoða

## Hylkisskel

*Retsevmo 40 mg hörð hylki*

Gelatin

Títantvíoxíð (E171)

Járnnoxíð (E172)

*Retsevmo 80 mg hörð hylki*

Gelatin

Títantvíoxíð (E171)

Skærblár FCF (E133)

## Samsetning á svörtu bleki fyrir hylki

Gljálakk

Etanól (96 prósent)

Ísóprópýlalkóhól

Bútanól

Própýlenglýkól

Hreinsað vatn

Óblönduð ammoníakslausn

Kalíumhýdroxíð

Svart járnnoxíð

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

## **6.5 Gerð fláts og innihald**

### Plastglas

Í hverri þakkingu er 1 HDPE-glas með skrúfloki úr plasti.

*Retsevmo 40 mg hörð hylki*

Retsevmo 40 mg hörð hylki koma í HDPE-glasi með 60 hylkjum.

*Retsevmo 80 mg hörð hylki*

Retsevmo 80 mg hörð hylki koma í HDPE-glasi með 60 hylkjum eða HDPE-glasi með 120 hylkjum.

### Þynnupakking

*Retsevmo 40 mg hörð hylki*

Hylkin eru í þynnum úr PCTFE/PVC sem lokað er með álfilmu, í þynnuspjaldi með 14, 42, 56 eða 168 hörðum hylkjum.

*Retsevmo 80 mg hörð hylki*

Hylkin eru í þynnum úr PCTFE/PVC sem lokað er með álfilmu, í þynnuspjaldi með 14, 28, 56 eða 112 hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. febrúar 2021  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. janúar 2024

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.



## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR  
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

## E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14a(4) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Í því skyni að staðfesta frekar öryggi og verkun selpercátíníbs í meðferð sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er smáfrumukrabbamein og er jákvætt fyrir RET-samruna skal markaðsleyfishafi leggja fram klínískra rannsóknarskýrslu fyrir 3. stigs rannsóknina J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) með samanburði á selpercátíníbi og meðferð með platínulyfi og pemetrexedmeðferð, með eða án	31. desember 2024

Lýsing	Tímamörk
pembrólizúmabs, hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki smáfrumukrabbamein og ekki flöguþekjukrabbamein, en er annaðhvort staðbundið langt gengið eða með meinvörpum og jákvætt fyrir RET-samruna. Leggja á fram skýrslu um klínísku rannsóknina í síðasta lagi	
Í því skyni að staðfesta frekar öryggi og verkun selpercatíníbs í meðferð sjúklinga með RET-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli skal markaðsleyfishafi leggja fram klínísku rannsóknarskýrslu fyrir 3. stigs rannsóknina J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) með samanburði á selpercatíníbi og cabózantíníbi eða vandetaníbi samkvæmt vali læknis hjá sjúklingum með versnandi, langt gengið RET-stökkbreytt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli sem hafa ekki áður fengið meðferð með kínasahemli. Leggja á fram skýrslu um klínísku rannsóknina í síðasta lagi	30. september 2025
Í því skyni að staðfesta frekar öryggi og verkun selpercatíníbs í meðferð sjúklinga með skjaldkirtilskrabbamein sem var jákvætt fyrir RET-samruna, skal markaðsleyfishafi leggja fram endanlegar niðurstöður úr LIBRETTO-121 rannsókninni.	30. júní 2025
Í því skyni að staðfesta frekar öryggi og verkun selpercatíníbs í meðferð sjúklinga við skjaldkirtilskrabbameini sem er jákvætt fyrir RET-samruna en hefur ekki verið meðhöndlað áður með altækri meðferð, skal markaðsleyfishafi leggja fram endanlegar niðurstöður fyrir hóp 2 í LIBRETTO-001 lykilrannsókninni.	31. desember 2025

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**PLASTGLAS - ÖSKJUR FYRIR 40 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Retsevmo 40 mg hörð hylki  
selpercatíníð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 40 mg af selpercatíníði.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðu innihaldi á viðeigandi hátt.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1527/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Retsevmo 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**PLASTGLAS - MERKIMÍÐI FYRIR 40 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Retsevmo 40 mg hörð hylki  
selpercátíníð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 40 mg af selpercátíníði.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Ef innra innsigli hefur verið rofið má ekki nota lyfið.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðu innihaldi á viðeigandi hátt.



**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Kennimerki Lilly

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1527/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÞYNNUPAKKNING - ÖSKJUR FYRIR 40 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Retsevmo 40 mg hörð hylki  
selpercátíníð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 40 mg af selpercátíníði.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 hörð hylki  
42 hörð hylki  
56 hörð hylki  
168 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðu innihaldi á viðeigandi hátt.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1527/004 (14 hörð hylki)  
EU/1/20/1527/005 (42 hörð hylki)  
EU/1/20/1527/006 (56 hörð hylki)  
EU/1/20/1527/007 (168 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Retsevmo 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING – ÞYNNUSPJALD FYRIR 40 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Retsevmo 40 mg hörð hylki  
selpercatíníð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

morgunn

kvöld

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING –ÞYNNUR SEM ERU INNAN VIÐ ÞYNNUSPJALD FYRIR 40 MG  
HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Retsevmo 40 mg  
selpercatíníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**PLASTGLAS - ÖSKJUR FYRIR 80 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Retsevmo 80 mg hörð hylki  
selpercatíníð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 80 mg af selpercatíníði.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki  
120 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðu innihaldi á viðeigandi hátt.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1527/002 (60 hörð hylki)  
EU/1/20/1527/003 (120 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Retsevmo 80 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**PLASTGLAS - MERKIMÍÐI FYRIR 80 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Retsevmo 80 mg hörð hylki  
selpercatíníb

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 80 mg af selpercatíníbi.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki  
120 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Ef innra innsigli hefur verið rofið má ekki nota lyfið.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðu innihaldi á viðeigandi hátt.



**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Kennimerki Lilly

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1527/002 (60 hörð hylki)  
EU/1/20/1527/003 (120 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÞYNNUPAKKNING - ÖSKJUR FYRIR 80 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Retsevmo 80 mg hörð hylki  
selpercatíníð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 80 mg af selpercatíníði.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 hörð hylki  
28 hörð hylki  
56 hörð hylki  
112 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðu innihaldi á viðeigandi hátt.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1527/008 (14 hörð hylki)  
EU/1/20/1527/009 (28 hörð hylki)  
EU/1/20/1527/010 (56 hörð hylki)  
EU/1/20/1527/011 (112 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Retsevmo 80 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING – ÞYNNUSPJALD FYRIR 80 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Retsevmo 80 mg hörð hylki  
selpercátíníð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

morgunn

kvöld

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING – ÞYNNUR SEM ERU INNAN VIÐ ÞYNNUSPJALD FYRIR 80 MG  
HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Retsevmo 80 mg  
selpercatíníð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Retsevmo 40 mg hörð hylki**  
**Retsevmo 80 mg hörð hylki**  
selpercatíníb

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Þessi fylgiseðill hefur verið skrifaður eins og einstaklingurinn sem tekur lyfið sé að lesa hann. Ef þú gefur barninu þínu lyfið, skaltu skipta „þú“ út fyrir „barnið þitt“.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Retsevmo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Retsevmo
3. Hvernig nota á Retsevmo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Retsevmo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Retsevmo og við hverju það er notað

Retsevmo er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið selpercatíníb.

Það er notað til meðferðar við eftirtöldum krabbameinum sem tiltekna óeðlilegar breytingar á RET-geni valda, þegar krabbameinið hefur dreift sér og/eða ekki er hægt að fjarlægja það með aðgerð:

- Tegund lungnakrabbameins hjá fullorðnum sem kallast lungnakrabbamein sem ekki er smáfrumukrabbamein (e. non-small cell lung cancer) og hefur ekki áður verið meðhöndlað með lyfi sem inniheldur *RET*-hemil.
- Skjaldkirtilskrabbamein (allar tegundir) hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri, ef meðferð með geislavirku jöði, ef hún er viðeigandi, hefur ekki dugað til að ná stjórn á krabbameininu.
- Sjaldgæf tegund skjaldkirtilskrabbameins sem kallast kjarnakrabbamein í skjaldkirtli (e. medullary thyroid cancer) hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri.

Læknirinn mun framkvæma próf til að athuga hvort breyting á RET-geni sé til staðar í krabbameininu. Þetta er gert til þess að tryggja að Retsevmo sé rétta lyfið fyrir þig.

### Verkun Retsevmo

Hjá sjúklingum sem eru með krabbamein með breytingu á RET-geni veldur breytingin því að líkaminn framleiðir óeðlilegt RET-prótein sem getur leitt til óhefts frumuvaxtar og krabbameins. Retsevmo hindrar virkni óeðlilega RET-próteinsins og getur þannig hægt á vexti krabbameinsins eða stöðvað hann. Það getur einnig hjálpað til við að minnka krabbameinið.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Retsevmo verkar eða af hverju þér var ávísað þessu lyfi skaltu spyrja lækninn.

## 2. Áður en byrjað er að nota Retsevmo

### Ekki má nota Retsevmo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir selpercatíníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Retsevmo er notað:

- Ef þú ert með lungna- eða öndunarvandamál, önnur en krabbamein í lungum.
- Ef þú ert með háan blóðþrýsting.
- Ef þér hefur verið sagt að hjartalínurit sýni að þú hafir óeðlilega rafleiðni í hjartanu sem nefnist lenging QT-bils.
- Ef þú ert með vandamál tengd skjaldkirtli eða magni skjaldkirtilshormóna.
- Retsevmo getur haft áhrif á frjósemi hjá körlum og konum, sem gæti haft áhrif á getu þína til að eignast börn. Ræddu við læknum ef þetta veldur þér áhyggjum.
- Ef þú hefur nýlega fengið alvarlega blæðingu.

Retsevmo getur valdið ofnæmisviðbrögðum, s.s. hita, útbrotum og verkjum. Ræddu við læknum ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana. Eftir að læknum hefur athugað einkenni þín gæti hann beðið þig um að taka barkstera þar til einkenni ganga til baka.

Hratt niðurbrot krabbameinsfrumna (æxlislýsuheilkenni) getur komið fram hjá þeim sem taka Retsevmo. Þetta getur valdið óreglulegum hjartslætti, nýrnabilun eða afbrigðilegum niðurstöðum blóðþrófa. Ræddu við læknum ef þú ert með sögu um nýrnvandamál eða lágan blóðþrýsting, þar sem þetta getur aukið hættu sem tengist æxlislýsuheilkenni.

Sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ og ræddu við læknum ef þú hefur einhver einkenni.

### Það sem læknum athugar áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur

- Retsevmo getur valdið alvarlegri, lífshættulegri eða banvænni bólgu í lungum. Læknum mun fylgjast með þér með tilliti til einkenna áður en þú færð meðferð með Retsevmo og meðan þú færð lyfið. Látið læknum vita tafarlaust ef vart verður við einhver einkenni lungnavandamála, þ.m.t. mæði, hósta eða hækkaðan líkamshita.
- Retsevmo getur haft áhrif á blóðþrýsting. Blóðþrýstingur þinn verður mældur áður en meðferð með Retsevmo hefst og meðan á henni stendur.
- Retsevmo getur haft áhrif á lifrarstarfsemi. Láttu læknum tafarlaust vita ef þú færð einkenni lifravandamála þ.m.t.: gulu (gulleit augu og húð), lystarleysi, ógleði eða uppköst, eða verk ofarlega hægra megin á kviðsvæðinu.
- Retsevmo getur valdið óeðlilegum breytingum á hjartalínuriti. Hjartalínurit verður tekið hjá þér áður en meðferð með Retsevmo hefst og meðan á henni stendur. Segðu læknum frá ef það líður yfir þig, því það getur verið einkenni um óeðlilegt hjartalínurit.
- Retsevmo gæti haft áhrif á starfsemi skjaldkirtils. Læknum mun mæla starfsemi skjaldkirtilsins áður en meðferð með Retsevmo hefst og meðan á henni stendur.
- Þú ferð í reglulegar blóðprufur áður en meðferð með Retsevmo hefst og meðan á henni stendur til að fylgjast með lifrarstarfsemi þinni og blóðsöltum (svo sem natríum, kalíum, magnesíum og kalsíum) í blóði þínu.
- Ef þú ert á aldrinum 12-18 ára mun læknum fylgjast með vexti þínum meðan á meðferð stendur.

### Börn og unglingar

Retsevmo er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum yngri en 18 ára við lungnakrabbameini.

Notkun við krabbameini í skjaldkirtli (þ.m.t. kjarnakrabbameini í skjaldkirtli) á ekki við um börn yngri en 12 ára.



## Notkun annarra lyfja samhliða Retsevmo

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skal láta lækninn eða lyfjafræðing vita áður en Retsevmo er notað ef þú tekur eftirfarandi:

- lyf sem kunna að auka þéttni Retsevmo í blóðinu:
  - o Klarítrómýsín (notað til að meðhöndla bakteríusýkingar)
  - o Ítrakónazól, ketókónazól, pósakónazól, voríkónazól (notuð til að meðhöndla sveppasýkingar)
  - o Atazanavír, ritónavír, kóbísistat (notuð til að meðhöndla HIV-sýkingar/alnæmi)
- lyf sem kunna að draga úr virkni Retsevmo:
  - o Karbamazepín (notað til að meðhöndla flogaveiki, taugaverki og geðvarfasýki)
  - o Rífampísín (notað við berklum og sumum öðrum sýkingum)
  - o Jóhannesarjurt (jurtalyf notað til meðferðar við vægu þunglyndi og kvíða)
  - o Ómeprazól, lansóprazól eða aðrir prótónpumpuhemlar sem notaðir eru til að meðhöndla brjóstsviða, magasár og vélindabakflæði. Ef þú notar einhver af þessum lyfjum skaltu taka Retsevmo með heilli máltíð
  - o Ranítidín, famotidín eða aðra H2-blokka sem eru notaðir til að meðhöndla magasár og vélindabakflæði. Ef þú notar einhver af þessum lyfjum þarftu að taka þau 2 klukkustundum eftir að þú hefur tekið Retsevmo
- lyf sem Retsevmo gæti aukið blóðþéttni fyrir:
  - o Repaglíníð (notað til að meðhöndla sykursýki af tegund 2 og stjórna blóðsykri)
  - o Dasabúvír (notað til að meðhöndla lifrabólgu C)
  - o Selexipag (notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting)
  - o Dígoxín (notað við hjartasjúkdómum)
  - o Lovastatín og simvastatín (notuð við háu kólesteróli í blóði)
  - o Dabíгатran (notað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn og meðferðar við blóðtöppum)
- lyf sem gætu haft skerta virkni við notkun samhliða Retsevmo:
  - o Levótýroxín (notað við vanstarfsemi skjaldkirtils)

## Meðganga, brjóstagið og frjósemi

### Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er tekið.

Þú átt ekki að nota Retsevmo á meðgöngu þar sem áhrif Retsevmo á fóstur eru ekki þekkt.

### Brjóstagið

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Retsevmo stendur þar sem Retsevmo gæti skaðað barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort Retsevmo berst í brjóstamjólk. Þú skalt ekki hafa barn á brjósti í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn af Retsevmo.

### Getnaðarvarnir

Mælt er með því að konur forðist þungun og karlar forðist að geta barn meðan á meðferð með Retsevmo stendur, þar sem lyfið gæti skaðað barnið. Ef einhver möguleiki er á því að kona sem tekur þetta lyf geti orðið þunguð eða karlmaður sem tekur þetta lyf geti getið barn verða þau að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn af Retsevmo.

### Frjósemi

Retsevmo getur haft áhrif á getu þína til að eignast börn. Ræðið við lækninn til að fá ráðgjöf um varðveislu frjósemi áður en meðferð hefst.

## Akstur og notkun véla

Gæta skal sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla þar sem þú gætir fundið fyrir þreytu eða svima á meðan þú tekur Retsevmo.

### 3. Hvernig nota á Retsevmo

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um og í þeim skammti sem hefur verið ávísað. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### Hve mikið á að taka af lyfinu?

Læknirinn mun ávísa skammti sem hentar þér. Ráðlagðir hámarksskammtar eru sem hér segir:

- Líkamsþyngd undir 50 kg: 120 mg tvisvar á dag.
- Líkamsþyngd 50 kg eða meiri: 160 mg tvisvar á dag.

Retsevmo er tekið tvisvar á sólarhring, á um það bil sama tíma á hverjum degi, helst að morgni og að kvöldi.

Ef þú finnur fyrir ákveðnum aukaverkunum meðan þú tekur Retsevmo mun læknirinn þinn hugsanlega minnka skammtinn eða stöðva meðferðina, annaðhvort tímabundið eða fyrir fullt og allt.

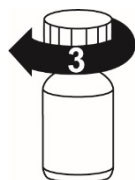
Þú getur tekið hylkin með eða án fæðu. Gleyptu hylkið í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki má tyggja, mylja eða opna hylkið áður en því er kyngt.

Retsevmo er fáanlegt í þynnupakkningum og glösum. Glasið er varið með plastskrúftappa:

Ýttu plastskrúftappanum niður og snúðu honum rangsælis eins og sýnt er á myndinni til að opna glasið.



Snúðu tappanum þétt réttisælis til að loka glasinu.



#### Ef tekinn er stærri skammtur af Retsevmo en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of mörg hylki eða ef einhver annar tekur inn lyfið þitt skaltu hafa samband við lækni eða sjúkrahús til að fá ráðleggingar. Læknismeðferð kann að vera nauðsynleg.

#### Ef þú gleymir að taka Retsevmo

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið skammt eða gleymir að taka skammt skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka eða kastað hefur verið upp.

#### Ef hætt er að nota Retsevmo

Ekki hætta að taka Retsevmo nema læknirinn gefi þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð eitthvað af eftirfarandi:

- Lungna- eða öndunarvandamál önnur en krabbamein í lungum, með einkennum svo sem mæði, hósta eða hækkuðum líkamshita (sem geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Lifrarvandamál (sem geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum og geta tengst óeðlilegum niðurstöðum í blóðprufum sem mæla lifrarstarfsemi, svo sem hækkuð gildi lifrarendíma), þ.m.t.: gulleit augu og húð (gula), dökkt þvag, lystarleysi, ógleði eða uppköst, eða verkur ofarlega hægra megin á kviðsvæðinu
- Ofnæmisviðbrögð sem koma dæmigert fram sem hiti og vöðva-/liðverkir með útbrotum í kjölfarið (sem geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Hár blóðþrýstingur (sem getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Blæðing með einkennum á borð við hósta með blóðugum uppgangi

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

### **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- Fækkun hvítra blóðfrumna (t.d. eítílfumna, dauðkyrninga o.s.frv.)
- Vökvasöfnun sem getur valdið bólgu á höndum eða ökkulum (bjúgur)
- Hækkað kreatínín í blóði samkvæmt rannsóknum, sem getur verið vísbending um að nýrun starfi ekki eðlilega (nýrnasjúkdómar)
- Niðurgangur
- Þreyta
- Munnþurrkur
- Fækkun blóðflagna sem getur valdið blæðingu og marblettum
- Útbrot
- Kviðverkir
- Lág magnesíumgildi í blóði
- Hægðatregða
- Ógleði
- Lítið magn blóðrauða (hemóglóbíns) í blóði, sem getur valdið blóðleysi
- Höfuðverkur
- Uppköst
- Minnkuð matarlyst
- Sundl
- Óeðlilegt hjartalínurit
- Hiti eða hár hiti
- Minnkuð virkni skjaldkirtils
- Einkenni blæðinga

### **Algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 100 einstaklingum)**

- Sogæðavökvi getur safnast upp í lungnaþekju eða magaholi, sem getur valdið öndunarerfiðleikum eða stækkun maga.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Retsevmo**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða glassins eða þynnuspjaldinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef innra innsiglið er rofið eða ber þess merki að átt hafi verið við það.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Retsevmo inniheldur

Virka innihaldsefnið er selpercatíníð. Hvert hart hylki inniheldur 40 eða 80 mg af selpercatíníði.

Önnur innihaldsefni eru:

- Innihald hylkis: Vatnsfrí kísilkvoða, örkristallaður sellulósi
- Hylkisskel 40 mg: Gelatín, titantvíoxíð (E171) og járnoxíð (E172).
- Hylkisskel 80 mg: Gelatín, titantvíoxíð (E171) og skærblátt FCF (E133).
- Svart blek: Gljálakk, etanól (96%), ísóprópýlalkóhól, bútanól, própýlenglýkól, hreinsað vatn, ammoníakslausn (óþynnt), kalíumhýdroxíð, svart járnoxíð

### Lýsing á útliti Retsevmo og pakkningastærðir

Retsevmo 40 mg er grátt ógegnsætt hart gelatínhylki með svartri áletrun: „Lilly“, „3977“ og „40 mg“.

Retsevmo 80 mg er blátt ógegnsætt hart gelatínhylki með svartri áletrun: „Lilly“, „2980“ og „80 mg“.

Retsevmo kemur í hvítu ógegnsæju glasi með skrúfloki úr plasti, sem inniheldur 60 hörð hylki af 40 mg styrkleikanum, eða annaðhvort 60 eða 120 hörð hylki af 80 mg styrkleikanum. Hver askja inniheldur eitt glas.

Retsevmo er fáanlegt í þynnupakkningum með 14, 42, 56 eða 168 hörðum 40 mg hylkjum eða 14, 28, 56 eða 112 hörðum 80 mg hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### Belgique/België/Belgien

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

#### Lietuva

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΛΥ 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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>