

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Retsevmo 40 mg kapsuli ibsin  
Retsevmo 80 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Retsevmo 40 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 40 mg selpercatinib.

Retsevmo 80 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg selpercatinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsuli ibsin.

Retsevmo 40 mg kapsuli ibsin

Kapsula griża opaka, 6 x 18-il mm (daqqs 2), stampata b'"Lilly", "3977" u "40 mg" b'linka sewda.

Retsevmo 80 mg kapsuli ibsin

Kapsula blu opaka, 8 x 22 mm (daqqs 0), stampata b'"Lilly", "2980" u "80 mg" b'linka sewda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Retsevmo bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' adulti b':

- kanċer avanzat tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar (NSCLC, non-small cell lung cancer) pożittiv għall-fużjoni *RET* li ma kienx ittrattat preċedentement b'inibitur *RET*
- tumuri solidi avanzati pożittivi għall-fużjoni *RET*, meta għażliet ta' trattamenti li ma jimmirawx lejn l-*RET* jipprovdu benefiċċju kliniku limitat, jew intużaw kollha (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Retsevmo bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' adulti u adolexxenti mill-età ta' 12-il sena u 'l fuq b':

- kanċer avanzat tat-tirojde pożittiv għall-fużjoni *RET* li huma refrattarji għal jodju radjuattiv (jekk jodju radjuattiv jkun adattat)

- kanċer avvanzat tal-medulla tat-tirojda (MTC, *medullary thyroid cancer*) b' mutazzjoni *RET*

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b' Retsevmo għandha tinbeda u tiġi sorveljata minn tobbja b' esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

### Ittestjar għal RET

Il-preżenza ta' mutazzjoni tal-gene *RET* (MTC) jew fużjoni (tipi l-oħra kollha ta' tumuri) għandha tiġi kkonfermata permezz ta' test validat qabel il-bidu tat-trattament b' Retsevmo.

### Požoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' Retsevmo ibbażata fuq il-piż tal-ġisem hija:

- anqas minn 50 kg: 120 mg darbtejn kuljum.
- 50 kg jew aktar: 160 mg darbtejn kuljum.

Jekk il-pazjent jirremetti jew jaqbeż doża, il-pazjent għandu jingħata parir biex jiehu d-doża li jkun imiss fil-ħin skedat; m'għandhiex tittiehed doża addizzjonali.

It-trattament għandu jitkompla sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Id-doża attwali ta' selpercatinib għandha titnaqqas b' 50% jekk jingħata flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A. Jekk l-inibitur qawwi ta' CYP3A jitwaqqaf, id-doża ta' selpercatinib għandha tiżdied (wara 3-5 half-lives tal-inibitur) sad-doża li kienet qed tintuża qabel inbeda l-inibitur.

### *Agġustamenti fid-doża*

L-immaniġġjar ta' xi reazzjonijiet avversi jista' jkun jeħtieġ it-twaqqif temporanju/tnaqqis tad-doża. Modifikazzjonijiet fid-doża ta' Retsevmo huma miġbura fil-qosor f' Tabella 1 u Tabella 2.

**Tabella 1 Modifikazzjonijiet irrakkomandat fid-doża ta' Retsevmo minhabba reazzjonijiet avversi abbażi ta' piż tal-ġisem**

| Modifikazzjoni fid-doża           | Adulti u adolexxenti ≥50 Kg      | Adulti u adolexxenti <50 Kg      |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Doża tal-bidu</b>              | 160 mg mill-ħalq darbtejn kuljum | 120 mg mill-ħalq darbtejn kuljum |
| <b>L-Ewwel tnaqqis fid-doża</b>   | 120 mg mill-ħalq darbtejn kuljum | 80 mg mill-ħalq darbtejn kuljum  |
| <b>It-Tieni tnaqqis fid-doża</b>  | 80 mg mill-ħalq darbtejn kuljum  | 40 mg mill-ħalq darbtejn kuljum  |
| <b>It-Tielet tnaqqis fid-doża</b> | 40 mg mill-ħalq darbtejn kuljum  | Ma japplikax                     |

**Tabella 2 Modifikazzjonijiet irrakkomandati fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi**

| <b>Reazzjoni avversa għall-medicina (ADR- <i>adverse drug reaction</i>)</b> |                   | <b>Modifikazzjoni fid-doża</b>  |
|---|-------------------|---|
| Żieda fl-ALT jew fl-AST   | Grad 3 jew Grad 4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Issospendi d-doża sakemm it-tossicità terġa' lura għal-linja bażi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Erga' ibda b'doża mnaqqsa b'2 livelli.</li> <li>• Jekk wara tal-anqas ġimagħtejn selpercatinib jiġi ttollerat mingħajr żieda rikorrenti fl-ALT jew l-AST, żid l-għoti tad-doża b'livell 1.</li> <li>• Jekk selpercatinib jiġi ttollerat mingħajr rikorrenza għal mill-anqas 4 ġimgħat, żid għad-doża li kienet tittiehed qabel ma bdew iż-żidiet ta' Grad 3 jew 4 fl-AST jew fl-ALT.</li> <li>• Waqqaf b'mod permanenti selpercatinib jekk iż-żidiet ta' Grad 3 jew 4 fl-ALT jew fl-AST jerggħu jseħħu minkejja modifikazzjonijiet fid-doża.</li> </ul>  |
| Sensittività eċċessiva  | Il-gradji kollha  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Issospendi d-doża sakemm it-tossicità tgħaddi u ibda' l-kortikosteroidi b'doża ta' 1 mg/kg (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Erga' ibda selpercatinib b'doża ta' 40 mg darbtejn kuljum filwaqt li tkompli t-trattament bl-isteroidi. Waqqaf selpercatinib jekk ikun hemm sensittività eċċessiva rikorrenti.</li> <li>• Jekk wara mill-inqas 7 ijiem, selpercatinib jiġi ttollerat mingħajr sensittività eċċessiva rikorrenti, żid regolarment id-doża ta' selpercatinib b'livell 1 tad-doża kull ġimgħa, sakemm tintlaħaq id-doża li kienet qed tittiehed qabel bdiet is-sensittività eċċessiva. Naqqas id-doża tal-kortikosteroidi wara li selpercatinib jkun ġie ttollerat għal mill-anqas 7 ijiem bid-doża finali.</li> </ul> |
| Titwil tal-intervall QT   | Grad 3            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Issospendi d-doża għal intervalli ta' QTcF &gt;500 ms sakemm il-QTcF jirritorna għal &lt;470 ms jew għal-linja bażi (ara sezzjoni 4.4).</li> <li>• Erga' ibda t-trattament b'selpercatinib bil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss.</li> </ul>   |

|  |                   |   |
|--|-------------------|---|
|  | Grad 4            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf selpercatinib għalkollox jekk it-titwil tal-intervall QT jibqa' mhux ikkontrollat wara 2 tnaqqis tad-doża jew jekk il-pazjent ikollu sinjali jew sintomi ta' aritmija serja.</li> </ul>   |
| Pressjoni għolja   | Grad 3            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il-pressjoni tad-demem tal-pazjent għandha tiġi kkontrollata qabel jinbada t-trattament.</li> <li>• Selpercatinib għandu jiġi sospiż b'mod temporanju għal ipertensjoni sinifikanti b'mod mediku sakemm tiġi kkontrollata b'terapija ta' kontra l-ipertensjoni. Id-dożaġġ għandu jerga' jinbada mill-ġdid bid-doża aktar baxxa li jmiss jekk ikun indikat b'mod kliniku (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).</li> </ul> |
|  | Grad 4            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk l-ipertensjoni sinifikanti b'mod mediku ma tkunx tista' tiġi kkontrollata.</li> </ul>   |
| Avvenimenti emorraġiċi   | Grad 3            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib għandu jiġi sospiż sakemm ikun hemm irkupru għal-linja bażi. Erga' ibda b'doża mnaqqsa.</li> <li>• Jekk jerggħu jseħħu avvenimenti ta' Grad 3 wara t-tibdil fid-doża waqqaf selpercatinib b'mod permanenti.</li> </ul>   |
|  | Grad 4            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf selpercatinib b'mod permanenti.</li> </ul>  |
| Mard interstizjali tal-pulmun (ILD - <i>interstitial lung disease</i> )/Pnewmonite | Grad 2            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Żomm selpercatinib sakemm il-problema tissolva ruhha.</li> <li>• Erga' ibda b'doża mnaqqsa.</li> <li>• Waqqaf selpercatinib għal ILD/pnewmonite rikorrenti</li> </ul>  |
|  | Grad 3 jew Grad 4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf selpercatinib</li> </ul>  |
| Reazzjonijiet avversi oħra   | Grad 3 jew Grad 4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib għandu jiġi sospiż sakemm ikun hemm irkupru għal-linja bażi. Erga' ibda b'doża mnaqqsa.</li> <li>• Jekk jerggħu jseħħu avvenimenti ta' Grad 4 wara t-tibdil fid-doża, waqqaf selpercatinib b'mod permanenti.</li> </ul>  |

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-età (ara sezzjoni 5.2).

In ġenerali ma ġew osservati l-ebda differenzi fl-avvenimenti avversi li feġġew minhabba t-trattament jew f' kemm huwa effettiv selpercatinib bejn il-pazjenti li kellhom età  $\geq 65$  sena u pazjenti iżgħar. Hija disponibbli data limitata f' pazjenti  $\geq 75$  sena.

### *Indeboliment tal-kliewi*

Mhuwiex mehtieg aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew qawwi tal-kliewi. Ma hemm l-ebda dejta f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju, jew f'pazjenti fuq id-dijalisi (sezzjoni 5.2).

### *Indebolimen tal-fwied*

Il-monitoraġġ mill-qrib tal-pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied huwa importanti. Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh klassi A) jew moderat (Child-Pugh klassi B). Pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C) għandhom jingħataw id-doża ta' 80 mg selpercatinib darbtejn kuljum (sezzjoni 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Retsevmo m'għandux jintuża fi tfal li għandhom anqas minn 12-il sena.

Ma hemm l-ebda *data* fi tfal jew adolexxenti b'tumuri pożittivi għall-fużjoni RET hlief għal kanċer tat-tirojde pożittiv għall-fużjoni RET.

Retsevmo huwa intenzjonat li jiġi użat mill-età ta' 12-il sena għat-trattament ta' pazjenti b'MTC mutanti għal-RET (ara sezzjoni 5.1). F'MTC mutanti għal RET, hemm disponibbli *data* limitata hafna fi tfal u adolexxenti b'età anqas minn 18-il sena. Il-pazjenti għandhom jingħataw doži skont il-piż tal-ġisem (ara sezzjoni 4.2). Abbażi ta' riżultati minn studju prekliniku (ara sezzjoni 5.3), it-trufijiet miftuħa tat-tkabbir tal-għadam f'pazjenti adolexxenti għandhom jiġu mmonitorjati. Għandu jiġi kkunsidrat l-interruzzjoni jew it-twaqqif tad-doża abbażi tas-severità ta' kwalunkwe anormalità fit-trufijiet tat-tkabbir tal-għadam u ta' evalwazzjoni individwali tar-riskju u l-benefiċċju.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Retsevmo qiegħed biex jintuża mill-ħalq.

Il-kapsuli għandhom jinbelghu shaħ (il-pazjenti m'għandhomx jifthu, ifarrku, jew jomgħodu l-kapsula qabel jibilghuha) u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajru.

Il-pazjenti għandhom jieħdu d-doži bejn wiehed u iehor fl-istess hin kuljum.

Retsevmo għandu jittieħed flimkien ma' ikla jekk jintuża flimkien ma' inibitur tal-pompa tal-proton (ara sezzjoni 4.5).

Retsevmo għandu jingħata sagħtejn qabel jew 10 sigħat wara antagonisti tar-riċettur ta' H<sub>2</sub> (ara sezzjoni 4.5).

## **4.3 Konraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi waħda mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet dwar l-użu**

### L-effikaċja fost it-tipi varji ta' tumuri

Il-benefiċċju ta' selpercatinib ġie stabbilit f'provi kliniċi ta' fergħa waħda li kienu magħmula minn kampjuni relattivament żgħar ta' pazjenti fejn it-tumuri tagħhom urew fużjonijiet tal-gene RET. L-effetti favorevoli ta' selpercatinib ġew murija abbażi tar-rata ta' rispons ogġettiv u t-tul ta' żmien tar-rispons f'numru limitat ta' tipi ta' tumuri. L-effett jista' jkun kwantitativament differenti skont it-tip ta' tumor, kif ukoll skont il-bidliet ġenomiċi li jkun hemm preżenti (ara sezzjoni 5.1). Għal dawn ir-raġunijiet, selpercatinib għandu jintuża biss jekk m'hemm ebda għażla ta' trattament fejn ġie stabbilit li hemm xi benefiċċju kliniku, jew fejn dawn l-għażliet ta' trattamenti ntużaw kollha (jiġifieri m'hemm ebda għażla sodisfaċenti ta' trattament).

### Mard Interstizjali tal-Pulmun (ILD- *Interstitial Lung Disease*)/Pnewmonite

Każijiet severi, ta' periklu għall-ħajja jew fatali ta' ILD/pnewmonite ġew irrapportati f'pazjenti ttrattati b'selpercatinib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari għal

sintomi pulmonarji li huma indikattivi ta'ILD/pnewmonite. Selpercatinib għandu jinżamm, u l-pazjenti għandhom jiġu investigati minnufih għalILD jekk jipprezentaw b'sintomi respiratorji akuti jew li marru għall-agħar li jistgħu jkunu indikattivi ta'ILD (e.ż., dispnea, sogħla, u deni), u ttrattati kif xieraq mill-aspett mediku. Skont is-severità ta'ILD/pnewmonite, id-doża ta' selpercatinib għandha tiġi interrotta, imnaqqsa jew imwaqqfa b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

#### Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT)/ aspartate aminotransferase (AST)

ALT b'żieda ta' Grad  $\geq 3$  u AST b'żieda ta' Grad  $\geq 3$  ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu selpercatinib (ara sezzjoni 4.8). L-ALT u l-AST għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu tat-terapija b'selpercatinib, kull ġimagħtejn matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament, kull xahar għat-3 xhur ta' trattament li jmiss inkella kif ikun indikat b'mod kliniku. Abbażi taż-żieda fil-livelli tal-ALT jew AST, selpercatinib jista' jkun jeħtieġ modifikazzjoni fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

#### Pressjoni għolja

Ġiet irrappurtata pressjoni għolja f'pazjenti li kienu qed jirċievu selpercatinib (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demmi tal-pazjenti għandha tiġi kkontrollata qabel tibda t-trattament b'selpercatinib, immonitorjata waqt it-trattament b'selpercatinib u trattata skont il-bżonn b'terapija standard kontra l-pressjoni għolja. Abbażi tal-livell ta' żieda fil-pressjoni tad-demmi, selpercatinib jista' jkollu bżonn modifikazzjoni fid-doża (ara sezzjoni 4.2). Selpercatinib għandu jitwaqqaf għalkollox jekk pressjoni għolja sinifikanti b'mod mediku ma tistax tiġi kkontrollata permezz ta' terapija kontra l-pressjoni.

#### Titwil tal-intervall QT

Ġie rrapportat titwil tal-intervall QT f'pazjenti li jkunu qed jirċievu selpercatinib (ara sezzjoni 5.1). Selpercatinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'kondizzjonijiet bħal sindrome kongenitali ta' titwil fl-intervall QT jew sindrome akkwizita ta' titwil fl-intervall QT jew kondizzjonijiet kliniċi oħra li jippreddisponu għal aritmiji.

Il-pazjenti għandu jkollhom intervall QTcF ta'  $\leq 470$  ms u l-elettroliti fis-serum fil-firxa normali qabel tibda t-trattament b'selpercatinib. Elettrokardjogrammi u elettroliti fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati fil-pazjenti kollha wara ġimgħa ta' trattament b'selpercatinib, tal-inqas kull xahar għall-ewwel 6 xhur inkella kif indikat b'mod kliniku billi tiġi aġġustata l-frekwenza abbażi tal-fatturi ta' riskju inkluż dijarea, rimettar, u/jew nawsja. Ipokalimja, ipomanjesimja u ipokalċimja għandhom jiġu kkoreġuti qabel tibda selpercatinib u matul it-trattament. Iċċekkja l-intervall QT b'ECGs b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li għandhom bżonn trattament bi prodotti mediċinali oħra meħuda fl-istess ħin li huma magħrufa li jtaflu l-intervall QT.

Selpercatinib jista' jkun jeħtieġ waqfien jew modifikazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

#### Ipotirojdiżmu

Ġie rrapportat l-ipotirojdiżmu f'pazjenti li qed jirċievu selpercatinib (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li għall-pazjenti kollha isir ilhom valutazzjoni tal-funzjoni tat-tirojde biex isservi bħala linja bażi. Pazjenti b'ipotirojdiżmu li diġà jeżisti għandhom jiġu ttrattati skont il-prattika medika standard qabel ma jinbeda t-trattament b'selpercatinib. Waqt it-trattament b'selpercatinib, il-pazjenti kollha għandhom jiġu osservati mill-viċin għal sinjali u sintomi ta' disfunzjoni tat-tirojde. Il-funzjoni tat-tirojde għandha tiġi ċċekkjata b'mod regolari waqt it-trattament b'selpercatinib. Pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni tat-tirojde għandhom jiġu ttrattati skont il-prattika medika standard, madankollu l-pazjenti jista' ma jkollhomx rispons sodisfaċenti għas-sostituzzjoni b'levothyroxine (T4) peress li selpercatinib jista' jinibixxi l-konverżjoni ta' levothyroxine għal triiodothyronine (T3) u jista' jkun hemm bżonn ta' supplementazzjoni b'liothyronine (ara sezzjoni 4.5).

#### Stimulaturi qawwija ta' CYP3A4

L-użu flimkien ma' stimulaturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat minhabba r-riskju ta' tnaqqis fl-effikaċja ta' selpercatinib (ara sezzjoni 4.5).

## Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna matul it-trattament u għal mill-anqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' selpercatinib. Irġiel b'sieħba li jista' jkollha t-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal mill-anqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' selpercatinib (ara sezzjoni 4.6).

## Fertilità

Abbaži ta' sejbiet mhux kliniċi, il-fertilità fin-nisa u fl-irġiel tista' tiġi konpromessa mit-trattament b'Retsevmo (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Kemm in-nisa kif ukoll l-irġiel għandhom ifittxu parir fuq il-preservazzjoni tal-fertilità qabel it-trattament.

## Sensittività eċċessiva

Ġiet irrappurtata sensittività eċċessiva f'pazjenti li kienu qed jirċievu selpercatinib bil-parti l-kbira tal-avvenimenti jiġu osservati f'pazjenti b'NSCLC ittrattati preċedentement b'immunoterapija kontra-PD-1/PD-L1 (ara sezzjoni 4.8). Sinjali u sintomi ta' sensittività eċċessiva kienu jinkludu deni, raxx, u artragi jew mijalgji bi tnaqqis fil-plejtlets jew zieda fl-aminotransferases fl-istess waqt. Jekk isehh sensittività eċċessiva, issospendi selpercatinib, u ibda trattament bl-isterojdi. Abbaži tal-grad tar-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, selpercatinib jista' jkun jehtieg modifikazzjoni fid-doża (ara sezzjoni 4.2). L-isterojdi għandhom jitkomplew sakemm il-pazjent jilhaq id-doża li jkollu bżonn imbagħad jitnaqqsu bil-mod il-mod. Waqqaf selpercatinib għalkollox jekk ikun hemm sensittività eċċessiva rikorrenti.

## Emorraġiji

Ġew irrappurtati avvenimenti emorraġiċi serji inklużi dawk fatali f'pazjenti li kienu qed jirċievu selpercatinib (ara sezzjoni 4.8).

Waqqaf selpercatinib għalkollox f'pazjenti b'emorraġija severa rikorrenti jew ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.2).

## Sindromu ta' tkissir ta' tumur (TLS *tumour lysis syndrome*)

Ġew osservati każijiet ta' TLS f'pazjenti ttrattati b'selpercatinib. Fatturi ta' riskju għal TLS jinkludu ammont kbir ta' kanċer fil-ġisem, insuffiċjenza renali kronika eżistenti minn qabel, oligurja, deidratazzjoni, ipotensjoni u awrina aċiduża. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mħarsa mill-viċin u ttrattati skont il-bżonn kliniku, u għandha tiġi kkunsidrata profilassi xierqa li tinkludi l-idratazzjoni.

## Epifiżjolisi tar-ras femorali f'Pazjenti Pedjatriċi

Ġiet irrappurtata epifiżjolisi tar-ras femorali f'pazjenti pedjatriċi (<18-il sena t'età) li qed jirċievu selpercatinib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal sintomi li jindikaw epifiżjolisi tar-ras femorali u ttrattati skont kif ikun xieraq mill-aspett mediku u kirurġiku.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

### Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq il-farmakokinetika ta' selpercatinib

Il-metabolizmu ta' selpercatinib huwa permezz ta' CYP3A4. Għalhekk, prodotti mediċinali li jistgħu jinfluwenzaw l-attività tal-enzima CYP3A4 jistgħu jibdlu l-farmakokinetika ta' selpercatinib.

Selpercatinib huwa sustrat għall-glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein) u l-Proteina ta' Reżistenza tal-Kanċer tas-Sider (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) *in vitro*, madankollu dawn it-trasportaturi ma jidhrux li jillimitaw l-assorbiment ta' selpercatinib mill-ħalq, minħabba li l-bijodisponibilità tiegħu mill-ħalq hija 73% u l-esponiment tiegħu żdied b'mod minimu bl-għoti flimkien mal-inibitur ta' P-gp rifampicin (zieda ta' madwar 6.5% u 19% fl-AUC<sub>0-24</sub> u s-C<sub>max</sub> ta' selpercatinib, rispettivament).



#### *Sustanzi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' selpercatinib fil-plażma*

L-ġhoti flimkien ta' doża waħda ta' 160 mg selpercatinib ma' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, zied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' selpercatinib bi 30% u 130%, rispettivament, meta mqabbel ma' selpercatinib mogħti waħdu. Jekk għandhom jingħataw flimkien inibituri qawwija ta' CYP3A u/jew inibituri ta' P-gp, inkluż, iżda mhux limitati għal, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, saquinavir, telithromycin, posaconazole u nefazodone, id-doża ta' selpercatinib għandha titnaqqas (ara sezzjoni 4.2).

#### *Sustanzi li jisgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' selpercatinib fil-plażma*

L-ġhoti flimkien ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4 wassal għal tnaqqis ta' madwar 87% u 70% fl- AUC u s- $C_{max}$  ta' selpercatinib, rispettivament, meta mqabbel ma' selpercatinib waħdu, għalhekk l-użu flimkien ma' stimulatori qawwija ta' CYP3A4 inklużi, iżda mhux limitati għal, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin u St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), għandhom jiġu evitati.

#### Effetti ta' selpercatinib fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra (zieda fil-konċentrazzjoni tal-plażma)

##### *Sustrati sensittivi għal CYP2C8*

Selpercatinib zied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' repaglinide (sustrat ta' CYP2C8) b'madwar 91% u 188% rispettivament. Għalhekk l-ġhoti flimkien ma' sustrati sensittivi għal CYP2C8 (eż., odiaquine, cerivastatin, enzalutamide, paclitaxel, repaglinide, torasemide, sorafenib, rosiglitazone, buprenorphine, selexipag, dasabuvir u montelukast), għandhom jiġu evitati.

##### *Sustrati sensittivi għal CYP3A4*

Selpercatinib zied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' midazolam (sustrat ta' CYP3A4) b'madwar 39% u 54%, rispettivament. Għalhekk l-ġhoti flimkien ma' sustrati sensittivi għal CYP3A4, (eż., alfentanil, avanafil, buspirone, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastine, lomitapide, lovastatin, midazolam, naloxegol, nisoldipine, saquinavir, simvastatin, tipranavir, triazolam, vardenafil), għandhom jiġu evitati.

#### Għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jaffettwaw il-pH tal-istonku

Selpercatinib għandu solubilità li tiddependi mill-pH, b'solubilità inqas b'pH ogħla. Ma kienu osservati l-ebda differenzi sinifikanti fil-farmakokinetika ta' selpercatinib meta ingħata flimkien ma' doži multipli ta' kuljum ta' ranitidine (antagonist tar-riċettur ta'  $H_2$ ) mogħtija sagħtejn wara d-doża ta' selpercatinib.

#### Għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma inibituri tal-pompa tal-proton

L-ġhoti flimkien ma' doži multipli ta' kuljum ta' omeprazole (inibitur tal-pompa tal-proton) naqqas l-AUC<sub>0-INF</sub> u s- $C_{max}$  ta' selpercatinib meta selpercatinib ingħata fi stat ta' sawm. L-ġhoti flimkien ma' doži multipli ta' kuljum ta' omeprazole ma' bidilx l-AUC<sub>0-INF</sub> u s- $C_{max}$  ta' selpercatinib meta Retsevmo ngħata mal-ikel.

#### Għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sustrati ta' trasportaturi

Selpercatinib jinibixxi t-trasportatur tal-kliwi l-proteina 1 li tippompja 'l barra ħafna mediċini u tossini (MATE1, multidrug and toxin extrusion protein 1). *In vivo* jistgħu jseħħu interazzjonijiet ta' selpercatinib ma' sustrati rilevanti b'mod kliniku ta' MATE1, bħall-kreatinina (ara sezzjoni 5.2).

Selpercatinib huwa inibitur ta' P-gp u BCRP *in vitro*. *In vivo*, selpercatinib zied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' dabigatran, sustrat ta' P-gp, b'43% u 38%, rispettivament. Għalhekk, għandha tintuża l-kawtela meta wiehed jieħu sustrat sensitiv ta' P-gp (eż., fexofenadine, dabigatran etexilate, colchicine, saxagliptin) u b'mod partikulari daww b'indici terapewtiku ristrett (eż., digoxin) (ara sezzjoni 5.2).

## Prodotti medicinali li jistgħu jkunu inqas effiċjenti meta jingħataw ma' selpercatinib

Selpercatinib jista' jinibixxi D2 deiodinase u b'hekk inaqqas il-konverżjoni ta' levothyroxine (T4) għal triiodothyronine (T3). Il-pazjenti jistgħu għalhekk ikollhom rispons li ma jkunx sodisfaċenti għas-sostituzzjoni b'levothyroxine u jista' jkun hemm bżonn ta' supplimentazzjoni b'liothyronine (ara sezzjoni 4.4).

## Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar interazzjonijiet saru biss fl-adulti.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva hafna matul it-trattament u għal mill-anqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' selpercatinib. Irġiel b'sieħba f'età li jista' jkollha t-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal mill-anqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' selpercatinib.

#### Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' selpercatinib f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Retsevmo mhuwiex rakkomandat matul it-tqala u f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni. Huwa għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju possibbli għall-fetu.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk selpercatinib jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid li jkunu qed jitreddgħu mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'Retsevmo u għal mill-anqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

#### Fertilità

Ma hemmx *data* fil-bniedem dwar l-effett ta' selpercatinib fuq il-fertilità. Abbażi tas-sejbiet minn studji fl-annimali, il-fertilità fl-irġiel u n-nisa tista' tiġi kompromessa permezz ta' trattament b'Retsevmo (ara sezzjoni 5.3). Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa għandhom ifittxu parir dwar il-preservazzjoni tal-fertilità qabel it-trattament.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Retsevmo jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqgħodu attenti meta jsuqu jew jużaw magni f'każ li jkollhom għeja jew sturdament waqt it-trattament b'Retsevmo (ara sezzjoni 4.8).

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-frekwenza integrata tal-ADRs irrapportati f'pazjenti ttrattati b'selpercatinib minn studju multicentriku ta' fażi 1/2, *open-label* u b'doża li tibqa' tiżdied (LIBRETTO-001) u minn żewġ studji komparattivi multicentriki ta' fażi 3, *open-label* u magħmula b'mod arbitrarju (LIBRETTO-431 u LIBRETTO-531) huma miġbura fil-qosor. L-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina komuni u serji (ADRs, *adverse drug reactions*) huma pulmonite (5.3 %), emorraġġja (2.4 %), uġigh addominali (2.1 %), tnaqqis fil-livell ta' sodium fid-dem (2.0 %), dijarea (1.5 %), sensitività eċċessiva (1.4 %),

rimettar (1.3 %), zieda fil-kreatinina fid-demmm (1.3 %), deni (1.3 %), infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju (1.3 %), zieda fl-ALT (1.0 %) u zieda fl-AST (1.0 %).

Twaqqif permanenti ta' Retsevmo minhabba avvenimenti avversi li feġġew minhabba t-trattament, irrISPettivament mill-attribuzzjoni seħħew f'8.8 % tal-pazjenti. L-aktar ADRs komuni li wasslu għal twaqqif permanenti (3 pazjenti jew iżjed) kienu zieda fl-ALT (0.7%), għeja (0.5%), zieda fl-AST (0.4%), zieda fil-bilirubin fid-demmm (0.3 %), pulmonite (0.3 %), tromboċitopenija (0.3%), emorragija (0.3 %), u sensitività eċċessiva (0.3 %).

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina miġbura f'tabella

Il-frekwenza integrata u s-severità ta' ADRs irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'selpercatinib fl-Istudju LIBRETTO-001, l-Istudju LIBRETTO-431 u l-Istudju LIBRETTO-531 qed jintwerew f'Tabella 3.

L-ADR huma klassifikati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA u l-frekwenza . Il-gruppi tal-frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ); rari hafna ( $< 1/10000$ ), u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Iż-żmien medjan ta' trattament bi selpercatinib kien ta' 30.09 xhur (L-Istudju LIBRETTO-001), 16.7 xhur (L-Istudju LIBRETTO-431) u 14.9 xhur (L-Istudju LIBRETTO-531).

**Tabella 3 Reazzjonijiet avversi għall-medicina f'pazjenti li jkunu qed jirċievu selpercatinib (N=1188)**

| Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA           | Terminu ppreferut MedDRA                                 | Il-Frekwenza tal-Gradi kollha | Frekwenza ta' Grad $\geq 3$ |
|--|--|-------------------------------|-----------------------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet                 | Infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju <sup>a</sup>         | Komuni hafna                  | Komuni                      |
|  | Pulmonite <sup>b</sup>                                   | Komuni hafna                  | Komuni                      |
| Disturbi fis-sistema immuni <sup>c</sup>           | Sensittività eċċessiva <sup>d</sup>                      | Komuni                        | Komuni                      |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja                  | Ipotirojdiżmu  | Komuni hafna                  | -                           |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni           | Nuqqas t'aptit   | Komuni hafna                  | Mhux komuni                 |
| Disturbi fis-sistema nervuża                       | Ugħigh ta' ras <sup>e</sup>                              | Komuni hafna                  | Komuni                      |
|  | Sturdament <sup>f</sup>                                  | Komuni hafna                  | Mhux komuni                 |
| Disturbi fil-qalb                                  | Elettrokardjogram tal-intervall QT imtawwal <sup>g</sup> | Komuni hafna                  | Komuni                      |
| Disturbi vaskulari                                 | Ipertensjoni <sup>h</sup>                                | Komuni hafna                  | Komuni hafna                |
|  | Emorragija <sup>i</sup>                                  | Komuni hafna                  | Komuni                      |
| Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali     | Mard interstizjali tal-pulmun/pnewmonite <sup>j</sup>    | Komuni                        | Mhux komuni                 |
|  | Kajlotoraci  | Komuni                        | Mhux komuni                 |
| Disturbi gastrointestinali                         | Dijarea <sup>k</sup>                                     | Komuni hafna                  | Komuni                      |
|  | Ħalq xott <sup>l</sup>                                   | Komuni hafna                  | Mhux komuni                 |
|  | Ugħigh addominali <sup>m</sup>                           | Komuni hafna                  | Komuni                      |
|  | Stitikezza   | Komuni hafna                  | Mhux komuni                 |
|  | Nawsja   | Komuni hafna                  | Komuni                      |
|  | Rimettar <sup>n</sup>                                    | Komuni hafna                  | Komuni                      |
|  | Stomatite <sup>o</sup>                                   | Komuni hafna                  | Mhux komuni                 |
|  | Axxite kajluż <sup>p</sup>                               | Komuni                        | Mhux komuni                 |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | Raxx <sup>q</sup>  | Komuni hafna                  | Komuni                      |

|  |  |  |                                  |
|--|--|--|----------------------------------|
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi  | Epifizjoli tar-ras femorali <sup>f</sup>         | Komuni                                       | Komuni                           |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider          | Disfunzjoni erettili <sup>g</sup>                | Komuni hafna                                 | Mhux komuni                      |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Edima <sup>t</sup><br>Gheja <sup>u</sup><br>Deni | Komuni hafna<br>Komuni hafna<br>Komuni hafna | Komuni<br>Komuni<br>Mhux komuni* |
| Investigazzjonijiet <sup>v</sup>                       | Żieda fl-AST                                     | Komuni hafna                                 | Komuni hafna                     |
|  | Żieda fl-ALT                                     | Komuni hafna                                 | Komuni hafna                     |
|  | Tnaqqis fil-calcium                              | Komuni hafna                                 | Komuni                           |
|  | Tnaqqis fl-ghadd tal-limfoċiti                   | Komuni hafna                                 | Komuni hafna                     |
|  | Tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelluli bojod tad-demmi     | Komuni hafna                                 | Komuni                           |
|  | Tnaqqis fl-albumin                               | Komuni hafna                                 | Komuni                           |
|  | Żieda fil-kreatinina                             | Komuni hafna                                 | Komuni                           |
|  | Tnaqqis fis-sodium                               | Komuni hafna                                 | Komuni hafna                     |
|  | Żieda fl-alkaline phosphatase                    | Komuni hafna                                 | Komuni                           |
|  | Tnaqqis fil-plejtlits                            | Komuni hafna                                 | Komuni                           |
|  | Żieda fit-total ta' bilirubin                    | Komuni hafna                                 | Komuni                           |
|  | Tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili                  | Komuni hafna                                 | Komuni                           |
|  | Tnaqqis fl-emoglobina                            | Komuni hafna                                 | Komuni                           |
|  | Tnaqqis fil-magnesium                            | Komuni hafna                                 | Komuni                           |
|  | Tnaqqis fil-potassium                            | Komuni hafna                                 | Komuni                           |

- <sup>a</sup> Infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju jinkludu infezzjoni fil-passaġġ urinarju, ċistite, urosepsis, infezzjoni fil-passaġġ urinarju kkawżata minn escherichia, pajilonefrite kkawżata minn escherichia, infezzjoni tal-kliewi, il-presenza ta' nitrite fl-awrina, pajilonefrite, uretrite, infezzjoni fil-passaġġ urinarju kkawżata minn batterji u infezzjoni urogenitali kkawżata minn fungi.
- <sup>b</sup> Pulmonite tinkludi pulmonite, infezzjoni fil-pulmun, pulmonite minn aspirazzjoni, empijema, konsolidazzjoni tal-pulmun, infezzjoni plewrali, pulmonite batterjali, pulmonite stafilokokkali, pulmonite atipika, aġġess tal-pulmun, pneumoċiste, pulmonite jirovecii, pulmonite pneumokokkali, pulmonite virali respiraroju sinsizjali, effużjoni plewrali infettiva u pulmonite virali.
- <sup>c</sup> Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu kkaratterizzati minn raxx makulopapulari hafna drabi wara deni assoċjat ma' artralġji/mjalġji matul l-ewwel ċiklu ta' trattament tal-pazjent (issoltu bejn Jiem 7-21).
- <sup>d</sup> Sensittività eċċessiva tinkludi sensittività eċċessiva għall-medicina u sensittività eċċessiva
- <sup>e</sup> Uġiġħ ta' ras jinkludi uġiġħ ta' ras, uġiġħ ta' ras minħabba sinus u wġiġħ ta' ras minħabba tensjoni.
- <sup>f</sup> Sturdament jinkludi sturdament, vertiġini, presinkope u sturdament ta' meta tbiddel il-pożizzjoni f'daqqa.
- <sup>g</sup> Elettrokardjogram tal-intervall QT imtawwal jinkludi elettrokardjogram QT imtawwal, u intervall QT tal-elettrokardjogram mhux normali.
- <sup>h</sup> Ipertensjoni tinkludi ipertensjoni u zieda fil-pressjoni tad-demmi.

- <sup>i</sup> Emorraġija tinkludi epistassi, emoptisi, kontużjoni, ematurja, emorraġija rettali, emorraġija mill-vaġina, emorraġija ċerebrali, ematoma minhabba trawma, demm prezenti fl-awrina, emorraġija konguntivali, ekkimożi, demm mill-ħaneq, ematokezi, petekje, nfafet bid-demm, ematoma spontanja, ematoma tal-ħajt addominali, emorraġija mill-anu, anġina bulloża emorraġika, koagulazzjoni intravaskulari mxerrda, , emorraġija fl-għajn, emorraġija gastrika, , emorraġija gastrointestinali, emorraġija intrakranjali, emorraġija subkutaneja, emorraġija mill-morliti, ematoma epatika, emorraġija intra-addominali, emorraġija mill-ħalq, emorraġija esofagali, ematoma fil-pelvis, ematoma periorbitali, emorraġija periorbitali, emorraġija fil-faringi, kontusjoni pulmonarja, purpura, ematoma retroperitoneali, emorraġija fil-ġilda, emorraġija subaraknojde, diverticulum intestinali emorraġika, ematoma fl-għajn, ematemesi, emorraġija, puplesija emorraġika, emorraġija epatika, emorraġija fil-laringi, emorraġija fin-naħa t'isfel tas-sistema gastrointestinali, melaena, menorraġja, riżultat pożittiv għal demm fl-ippurgar, emorraġija wara proċedura kirurġika, emorraġija ta' wara l-menopawża, emorraġija retinali, emorraġija sklerali, emorraġija subdurali, emotoraci wara trawma, emorraġija minn tumor, emorraġija fin-naħa ta' fuq tas-sistema gastrointestinali, emorraġija fl-utru, ematoma fis-sit ta' titqib ta' vina jew arterja, emartrozi u ematoma.
- <sup>j</sup> Mard interstizjali tal-pulmun/pnewmonite jinkludi mard interstizjali tal-pulmun, pnewmonite, pnewmonite minhabba radjazzjoni, mard pulmonarju restrittiv, sindrome ta' skonfort akut respiratorju, alveolite, bronkjolite istjoċitosi taċ-ċellula ta' langerhans, ħsara pulmonarja minhabba radjazzjoni, mard ċistiku tal-pulmun, infiltrazzjoni tal-pulmun u opaċità tal-pulmun.
- <sup>k</sup> Dijarea tinkludi dijarea, inkontinenza anali, urġenza tal-ippurgar, ippurgar frekwenti u ipermotilità gastrointestinali.
- <sup>l</sup> Ħalq xott jinkludi ħalq xott u xuttaġni tal-mukoża.
- <sup>m</sup> Uġiġh addominali jinkludi uġiġh addominali, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, skonfort addominali, uġiġh fin-naħa t'isfel tal-addome u wġiġh gastrointestinali.
- <sup>n</sup> Rimettar jinkludi rimettar, tqalligh, u rigurġitazzjoni
- <sup>o</sup> Stomatite tinkludi stomatite, ulċeri fil-ħalq, infjammazzjoni tal-mukożi u infafet fil-mukożi tal-ħalq.
- <sup>p</sup> Axxite kajluż, jinkludi axxite kajluż u kajluż axxite (MedDRA LLTs).
- <sup>q</sup> Raxx jinkludi raxx, raxx makulopapulari, dermatite, twaqqiġ ta' qxur mill-ġilda, raxx makulari, raxx eritematożu, urtikarja, dermatite allergika, raxx bil-qxur, raxx papulari, raxx morbilliformi, raxx bil-ħakk, raxx vesikulari, raxx fuq il-wiċċ b'forma ta' farfett, raxx follikulari, raxx generalizzat, raxx bil-materja u reazzjoni fil-ġilda.
- <sup>r</sup> B'mod komuni (6.4%) ġiet osservata epifizjoli tar-ras femorali f'pazjenti pedjatriċi (<18-il sena t'età) ttrattati b'selpercatinib (n=47).
- <sup>s</sup> Id-disfunzjoni erettili ġiet osservata b'mod komuni ħafna (12.4 %) f'pazjenti maskili ttrattati b' selpercatinib fi provi kliniċi (n=986)
- <sup>t</sup> Edima tinkludi edima periferali, edima fil-wiċċ, edima periorbitali, nefha fil-wiċċ, edima lokalizzata, nefha periferali, edima generalizzata, edima fil-kappell tal-għajn, nefha fl-għajn, limfedima, edima ġenitali, nefha fl-iskrotum, anġjoedima, edima fl-għajn, edima, edima fl-iskrotum, edima fil-ġilda, nefha, edima orbitali, nefha testikulari, nefha vulvovaġinali, nefha orbitali, edima fil-pene, nefha periorbitali u nefha fil-kappell tal-għajn.
- <sup>u</sup> Għeja tinkludi għeja, astenja u telqa.
- <sup>v</sup> Abbażi ta' stimi ta' laboratorju. Il-persentaġġ huwa kkalkulat skont in-numru tal-pazjenti bi stima fil-linja bażi u mill-inqas stima waħda wara l-linja bażi bħala d-denominator.

### Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi f'pazjenti li qed jirċievu selpercatinib

#### *Židiet fil-livelli t'aminotransferase (żieda fl-AST / ALT)*

Abbażi ta' stima tal-laboratorju, iż-żidiet fl-ALT u fl-AST ġew irrappurtati f'59.4% u 61% tal-pazjenti, rispettivament. Židiet ta' Grad 3 jew 4 fl-ALT jew fl-AST ġew irrappurtati f'14.1% u 9.5% tal-pazjenti, rispettivament.

Iż-żmien medjan għall-bidu tagħhom kien: żieda fl-AST 4.7 ġimġhat (firxa: 0.7, 227.9), żieda fl-ALT 4.4 ġimġhat (firxa: 0.9, 186.1) f'LIBRETTO-001, żieda fl-AST 5.1 ġimġhat (firxa: 0.7, 88.1), żieda fl-ALT 5.1 ġimġhat (firxa: 0.7, 110.9) f'LIBRETTO-431 u żieda fl-AST 6.1 ġimġhat (firxa: 0.1, 85.1), żieda fl-ALT 6.1 ġimġhat (firxa: 0.1, 85.1) f'LIBRETTO-531.

Modifikazzjoni fid-doża hija rrakkomandata għall-pazjenti li jiżviluppaw żieda ta' Grad 3 jew 4 fl-ALT jew fl-AST (ara sezzjoni 4.2).

### *Titwil tal-intervall QT*

Fit-837 pazjent fl-istudju LIBRETTO-001 li kellhom ECGs, evalwazzjoni tad-*data* wriet li 8.1% tal-pazjenti kellhom valur massimu ta' QTcF >500 msec wara l-linja bażi, u 21.6% tal-pazjenti kellhom żieda massima ta' >60 msec mil-linja bażi fl-intervalli QTcF. Fiż-żmien tal-aħħar kejl ta' wara l-linja bażi, giet irrappurtata żieda ta' >60 msec fil-valur ta' QTc fi 2.0% tal-pazjenti f'LIBRETTO-001. Mill-156 pazjent f'LIBRETTO-431 li kellhom ECGs, 5.1% tal-pazjenti kellhom valur massimu ta' QTcF wara l-linja bażi ta' >500 msec u 16.7% tal-pazjenti kellhom żieda massima mil-linja bażi ta' >60 msec fl-intervalli QTcF. Mill-191 pazjent f'LIBRETTO-531 li kellhom ECGs, 3.7% tal-pazjenti kellhom valur massimu ta' QTcF wara l-linja bażi ta' >500 msec u 17.8% tal-pazjenti kellhom żieda massima mil-linja bażi ta' >60 msec fl-intervalli QTcF.

Fl-istudji LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 u LIBRETTO-531, ma kien hemm l-ebda rapporti ta' *torsade de pointes*, avvenimenti ta' Grad  $\geq 3$  jew aritmiji, takikardija ventrikulari, fibrillazzjoni ventrikulari jew tferfir ventrikulari li kienu klinikament sinifikanti u li feġġew waqt it-trattament. Avvenimenti fatali ta' mewt zoptu u arrest kardijaku kienu rrapportati f'pazjenti b'passat mediku kardijaku sinifikanti. Minn fost l-istudji kollha, żewġ pazjenti (0.2 %) waqfu selpercatinib minhabba titwil tal-QT. Jista' jkun meħtieġ interruzzjoni jew modifikazzjoni fid-doża ta' Retsevmo (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### *Pressjoni għolja*

Fit-837 pazjent li tteħdetilhom il-miżura tal-pressjoni tad-demmm fl-istudju LIBRETTO-001, il-medjan taż-żieda massima tal-pressjoni sistolika mil-linja bażi kienet 32 mm Hg (firxa: -15, +100). Ir-riżultati tal-pressjoni diastolika tad-demmm kienu simili, iżda ż-żidiet ma kinux daqshekk kbar. F'LIBRETTO-001, 10.3 % tal-pazjenti biss żammew il-grad tal-linja bażi tagħhom matul it-trattament, 40.7% kellhom bidla b'żieda ta' grad 1, 38.5% ta' 2 gradi u 9.8% ta' 3 gradi. Ġie rrapportat avveniment avvers ta' pressjoni għolja li feġġ mat-trattament f'44.8% tal-pazjenti bi storja ta' pressjoni għolja (28.2% bi grad 3,4) u 41.7% tal-pazjenti mingħajr storja ta' pressjoni għolja (14.1% bi grad 3, 4). Mill-154 pazjent ittrattati b'selpercatinib u li tteħdetilhom il-miżura tal-pressjoni tad-demmm f'LIBRETTO-431, 23.4 % tal-pazjenti ttrattati b'selpercatinib żammew il-grad tal-linja bażi tagħhom matul it-trattament, 49.4% kellhom bidla b'żieda ta' grad 1, 22.7% kellhom bidla b'żieda ta' 2 gradi u 3.3% kellhom bidla b'żieda ta' 3 gradi.

Mill-192 pazjent ittrattati b'selpercatinib u li tteħdetilhom il-miżura tal-pressjoni tad-demmm f'LIBRETTO-531, 20.8 % tal-pazjenti ttrattati b'selpercatinib żammew il-grad tal-linja bażi tagħhom matul it-trattament, 43.8% kellhom bidla b'żieda ta' grad 1, 27.6% kellhom bidla b'żieda ta' 2 gradi u 6.8% kellhom bidla b'żieda ta' 3 gradi.

Globalment, total ta' 19.8% tal-pazjenti f'LIBRETTO-001, 20.3 % tal-pazjenti f'LIBRETTO-431 u 19.2 % tal-pazjenti f'LIBRETTO-531 urew pressjoni għolja ta' Grad 3 li feġġet minhabba t-trattament (ddefinita bħala pressjoni sistolika tad-demmm massima ta' aktar minn 160 mm Hg). Pressjoni għolja ta' Grad 4 li feġġet minhabba t-trattament giet irrappurtata f'0.1 % tal-pazjenti f'LIBRETTO-001, u ma kien hemm ebda rapport f'LIBRETTO-431 u LIBRETTO-531.

Żewġ pazjenti (0.2 %) waqfu b'mod permanenti t-trattament minhabba l-pressjoni għolja f'LIBRETTO-001 u ebda pazjent f'LIBRETTO-431 u LIBRETTO-531. Modifikazzjoni fid-doża hija rrakkomandata f'pazjenti li jiżviluppaw pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.2). Selpercatinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk il-pressjoni għolja sinifikanti b'mod kliniku ma tkunx tista' tiġi kkontrollata b'terapija kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.4).

### *Sensittività eċċessiva*

Sinjali u sintomi ta' sensittività eċċessiva kienu jinkludu deni, raxx, u artralġji jew mijalġji bi tnaqqis tal-plejtlets jew żieda fl-aminotransferase fl-istess waqt.

Fl-istudju LIBRETTO-001, 24.0% (201/837) tal-pazjenti ttrattati b'selpercatinib kienu rċevew preċedement immunoterapija kontra PD-1/PD-L1. Sensittività eċċessiva sehhet f'total ta' 5.7%

(48/837) tal-pazjenti li rċewew selpercatinib, li kienu jinkludu sensitività eċċessiva ta' Grad 3 f'1.9% (16/837) tal-pazjenti.

Mit-48 pazjent b'sensitività eċċessiva f'LIBRETTO-001, 54.2% (26/48) kellhom NSCLC u kienu rċewew qabel immunoterapija kontra PD-1/PD-L1.

Sensitività eċċessiva ta' Grad 3 sehhet f'3.5% (7/201) tal-pazjenti ttrattati preċedentement b'immunoterapija kontra PD-1/PD-L1 f'LIBRETTO-001.

F'LIBRETTO-001, iż-żmien medjan sakemm sehew is-sinjali u s-sintomi ta' sensitività eċċessiva kien ta' 1.9 ġimghat (margni: 0.7 sa 203.9 ġimghat): 1.7 ġimghat f'pazjenti b'immunoterapija preċedenti kontra PD-1/PD-L1 u 4.4 ġimghat f'pazjenti li qatt ma kienu rċewew immunoterapija kontra PD-1/PD-L1.

L-istudju LIBRETTO-431 rreġistra pazjenti b'NSCLC avanzat jew metastatiku. Sensitività eċċessiva sehhet f'total ta' 1.9% (3/158) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu selpercatinib, inkluż sensitività eċċessiva ta' Grad 3 f'0.6% (1/158) tal-pazjenti. Abbażi tal-istudji LIBRETTO-001 u LIBRETTO-431 (N=205), analiżi integrata ta' pazjenti b'NSCLC li kienu qed jirċievu selpercatinib u li preċedentement kienu ttrattati b'terapija ta' anti-PD-1/PD-L1, sensitività eċċessiva sehhet f'16.6% tal-pazjenti, inkluż sensitività eċċessiva ta'  $\geq$ Grad 3 f'5.9% tal-pazjenti.

L-istudju LIBRETTO-531 rreġistra pazjenti b'MTC avanzat jew metastatiku. Sensitività eċċessiva sehhet f'pazjent 1 (0.5% [1/193]) li kien qed jirċievi selpercatinib. Dan il-pazjent 1 kellu sensitività eċċessiva ta' Grad 3.

Jista' jkun meħtieġ interruzzjoni jew modifikazzjoni fid-doża ta' Retsevmo (ara sezzjoni 4.2).

### *Emorraġiji*

Avvenimenti emorraġiċi ta' Grad  $\geq 3$  sehew fi 2.5% tal-pazjenti trattati b'selpercatinib minn fost l-istudji LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 u LIBRETTO-531. F'LIBRETTO-001 dan kien jinkludi 4 (0.5%) pazjenti b'avvenimenti emorraġiċi fatali, żewġ każijiet ta' emorraġija ċerebrali, u każ wiehed kull wiehed ta' emorraġija fil-post tat-trakeostomija u soghla bid-demm. Ma ġew irrapportati ebda avvenimenti emorraġiċi fatali f'pazjenti ttrattati b'selpercatinib f'LIBRETTO-431 jew LIBRETTO-531. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' dawn l-avvenimenti kien ta' 34.1 ġimghat (firxa: 0.1 ġimgha sa 234.6 ġimghat) f'LIBRETTO-001, 16.8 ġimghat (firxa: 1.1 sa 94.1 ġimghat) f'LIBRETTO-431 u 10.7 ġimghat (firxa: 1.0 sa 124.1 ġimghat) f'LIBRETTO-531.

Selpercatinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'emorraġija severa rikorrenti jew ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.2).

### Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

#### *Pazjenti pedjatriċi*

Kien hemm 3 pazjenti b'età < 18-il sena (firxa: 15-17) b'MTC mutanti għal RET f'LIBRETTO-001. Kien hemm 8 pazjenti b'età < 18-il sena (firxa: 12-17) b'kanċer tat-tirojde pożittiv għall-fużjoni RET f'LIBRETTO-121. Kien hemm pazjent 1 t'età ta' 12-il sena b'MTC mutanti għal RET f'LIBRETTO-531. Ġew irrapportati każijiet ta' epifizjoli tar-ras femorali f'pazjenti b'età < 18-il sena ttrattati b'selpercatinib (ara sezzjoni 4.4). Ma ġew identifikati ebda kwistjonijiet oħra partikulari ta' sigurtà fi tfal li għandhom anqas minn 18-il sena.

#### *Anzjani*

F'pazjenti li kienu qed jirċievu selpercatinib, 24.7% kellhom età  $\geq 65$ -74 sena, 8.6% kellhom 75-84 sena, u 1.0% kellhom  $\geq 85$  sena fl-istudju LIBRETTO-001. Fl-istudju LIBRETTO-431, 26.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu selpercatinib kellhom età  $\geq 65$ -74 sena, 9.5% kellhom 75-84 sena, u 1.3% kellhom  $\geq 85$  sena. Fl-istudju LIBRETTO-531, 20.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu selpercatinib kellhom età  $\geq 65$ -74 sena, 5.2% kellhom 75-84 sena, u ebda wiehed ma kellu  $\geq 85$  sena. Il-frekwenza ta' avvenimenti avversi serji rrapportata kienet oghla f'pazjenti b'età  $\geq 65$ -74 sena (58.0%), 75-84 sena (62.5%), u  $\geq 85$  sena (100.0%), milli f'pazjenti b'età ta' <65 sena (46.7%) f'LIBRETTO-001 u f'LIBRETTO-431,  $\geq 65$ -74 sena (38.1%), 75-84 sena (46.7%),  $\geq 85$  sena (50.0%) milli f'pazjenti <65 sena (31.3%). F'LIBRETTO-531, il-frekwenza ta' avvenimenti avversi serji rrapportata kienet oghla f'pazjenti b'età ta' 75-84 sena (50%), milli f'pazjenti b'età ta' <65 sena (20.8%) u ta' 65-74 sena (17.9%),

Fl-istudju LIBRETTO-001, il-frekwenza ta' AE li wasslet għall-waqfien ta' selpercatinib kienet oghla f'pazjenti b'età  $\geq 65$ -74 sena (10.1%), 75-84 sena (19.4%), u  $\geq 85$  sena (37.5%), milli f'pazjenti ta'

<65 sena (7.6%). Fl-istudju LIBRETTO-431, il-frekwenza ta' AE li wasslet għall-waqfien ta' selpercatinib kienet oghla f'pazjenti b'età ≥65-74 sena (14.3%), 75-84 sena (20.0%), milli f'pazjenti ta' <65 sena (7.1%). Ma kien hemm ebda pazjent ≥85 sena li waqqaf selpercatinib minhabba AE. Fl-LIBRETTO-531, il-frekwenza ta' AE li wasslet għall-waqfien ta' selpercatinib kienet oghla f'pazjenti b'età ta' 75-84 sena (10.0%) u ≥65-74 sena (7.7%), milli f'pazjenti <65 sena (3.5%)

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Sintomi ta' doża eċċessiva ma ġewx stabbiliti. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, għandha tiġi pprovduta kura ta' sostenn.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi u immunomodulatorji, sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinase, kodiċi ATC: L01EX22

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Selpercatinib huwa inibitur tar-riċettur ta' tyrosine kinase irranġat mill-ġdid waqt transfezzjoni (*RET*, rearranged during transfection). Selpercatinib inibixxa *RET* li jinstab b'mod naturali u hafna iżoformi ta' *RET* b'mutazzjoni kif ukoll *VEGFR1* u *VEGFR3* b'valuri *IC50* li varjaw minn 0.92 nM sa 67.8 nM. F'assaggi oħra t'enzimi, selpercatinib ukoll inibixxa *FGFR 1, 2, u 3* f'konċentrazzjonijiet oghla li jistgħu xorta jinkisbu f'ambjent kliniku. F'assaggi ta' rbit bil-konċentrazzjoni ta' 1 μM selpercatinib, ġiet osservata attività sinifikanti ta' irbit antagonist (>50%) għat-trasportatur 5-HT (serotonin) (antagonist 70.2%) u l-adenoriċettur α<sub>2C</sub> (antagonist 51.7%). Il-konċentrazzjoni ta' 1 μM hija madwar 7 darbiet oghla mill-massimu tal-konċentrazzjoni mhix marbuta tad-doża effikaċi ta' selpercatinib fil-plażma.

Ċerti mutazzjonijiet ta' nukleotid jew aċidu nuklejiku wiehed f'*RET* jew arrangamenti mill-ġdid tal-kromosomi li jinvolvu fużjonijiet mingħajr tibdil fil-frame ta' *RET* ma' diversi ġeni shabhom iwasslu għal proteini kimeriċi attivati b'mod kostitutiv ta' fużjoni *RET* li jistgħu jkollhom influwenza onkoġenika qawwija billi jippromwovu l-proliferazzjoni tal-linji taċ-ċelluli tat-tumur. F'mudelli ta' tumuri *in vitro* u *in vivo*, selpercatinib wera attività kontra t-tumur f'ċelluli li fihom ikollhom attivazzjoni kostitutiva tal-proteina *RET* li tiġi minn fużjonijiet u mutazzjonijiet tal-ġene, inkluż *CCDC6-RET*, *KIF5B-RET*, *RET V804M*, u *RET M918T*. Barra dan, selpercatinib wera attività kontra tumur fi ġrieden li kellhom impjant ta' tumur pożittiv għall-fużjoni *RET* ġol-kranju miġjub minn pazjent.

#### Proprjetajiet farmakodinamiċi

##### *Elettrofizjologija kardijaka*

Fi studju bir-reqqa tal-QT b'kontroll pożittiv fi 32 individwi f'saħħithom, ma ġiet innutata l-ebda bidla kbira (jiġifieri, >20 ms) fl-intervall QTcF b'konċentrazzjonijiet ta' selpercatinib jixbhu daww osservati bl-iskeda tal-għoti tad-doża terapewtika. Analizi ta' esponiment u rispons indikat li konċentrazzjonijiet supra terapewtiċi, jistgħu jwasslu għal zieda ta' >20 ms fil-QTc.

F'pazjenti li rċievew selpercatinib, kien irrapportat titwil tal-intervall QT. Għalhekk, jista' jkun meħtieġ waqfien jew modifikazzjoni tad-doża fil-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).



## Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Retsevmo giet stmata f'pazjenti adulti b'NSCLC avanzat pozzittiv għall-fużjoni RET, kanċer tat-tirojde pozzittiv għall-fużjoni RET, tumuri solidi oħra pozzittivi għall-fużjoni RET u f'pazjenti adulti u adolexxenti b'MTC b'mutazzjoni RET li ġew irreġistrati fi studju klinika ta' fażi 1/2, b'ħafna ċentri, bi grupp wiehed fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża: L-istudju LIBRETTO-001. L-effikaċja ta' Retsevmo f'NSCLC pozzittiv għall-fużjoni RET kienet ikkonfermata fl-Istudju ta' Fażi 3 LIBRETTO-431 (ara sezzjoni NSCLC pozzittiv għall-fużjoni RET li qatt ma ġie ttrattat). L-effikaċja ta' Retsevmo f'MTC b'mutazzjoni RET kienet ikkonfermata fl-Istudju ta' Fażi 3 LIBRETTO-531 (ara s-sezzjoni kanċer tal-medulla tat-tirojde (MTC) b'mutazzjoni RET li qatt ma ġie ttrattat b'Vandetanib u cabozantinib).

L-istudju LIBRETTO-001 kien jinkludi żewġ partijiet: fażi 1 (doża li tiżdied) u fażi 2 (doża li tespandi). L-oġettiv primarju tal-porzjon ta' fażi 1 kien li jiddetermina d-doża rrakkomandata ta' fażi 2 ta' selpercatinib. L-oġettiv primarju tal-parti ta' fażi 2 kien li jevalwa l-attività ta' selpercatinib kontra t-tumur billi jiġi determinat ORR, stmat permezz ta' kumitat ta' assessjar indipendenti. Ġew irreġistrati pazjenti b'mard li seta' jew ma setax jitkejjel determinat permezz ta' RECIST 1.1, b'xhieda ta' tibdil fil-ġene RET fit-tumur. Pazjenti b'metastasi fis-CNS kienu eligibbli jekk kienu stabbli, filwaqt li pazjenti b'tumur primarju bis-sintomi fis-CNS, metastasi, karċinomatożi leptomeningeali jew korda tas-sinla tad-dahar maqrusa ġew esklużi. Pazjenti li kellhom influwenza primarja qawwiya ta' bidla magħrufa li ma kinitx RET, mard kardjovaskulari attiv sinifikanti b'mod kliniku jew storja ta' infart mijokardijaku, interval QTcF > 470 msec ġew esklużi.

Pazjenti fil-porzjon ta' fażi 2 tal-istudju rċewew Retsevmo 160 mg mill-halq darbtejn kuljum sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. L-identifikazzjoni ta' bidla fil-ġene RET giet determinata b'mod prospettiv f'laboratorji lokali bl-użu tas-sekwenzar bl-aktar tekonoġġija riċenti (NGS, next generation sequencing), reazzjoni tal-katina tal-polymerase (PCR, polymerase chain reaction), jew fluorescence in situ hybridization (FISH). Il-kejl tar-riżultat primarju ta' effikaċja kien r-rata oġġettiva ta' rispons (ORR, *objective response rate*) skont RECIST v1.1 kif determinat mill-kumitat ta' assessjar indipendenti fejn l-investigaturi ma kinux jafu liema sustanza qed tintuża (IRC, *independent review committee*). Riżultati sekondarji ta' effikaċja inkludew it-tul ta' żmien tar-rispons (DOR, *duration of response*), is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS- *progression free survival*) u s-sopravivenza in ġenerali (OS- *overall survival*).

### NSCLC pozzittiv għall-fużjoni RET li qatt ma ġie ttrattat

#### *LIBRETTO-431*

L-effikaċja ta' Retsevmo f'NSCLC pozzittiv għall-fużjoni RET giet ikkonfermata f'LIBRETTO-431, studju ta' fażi 3, arbitrarju, *open-label*, multiċentriku, b'komparatur, li qabbel selpercatinib ma' terapija bbażata fuq il-platinum u pemetrexed bi jew mingħajr pembrolizumab f'pazjenti b'NSCLC avanzat jew metastatiku pozzittiv għall-fużjoni RET. Kienu eligibbli, pazjenti adulti b'NSCLC ikkonfermat b'mod istoloġiku, li kien lokalment avanzat jew metastatiku u li ma setax jitneħħa b'mod kirurġiku u li ma kellhom ebda terapija sistemika preċedenti għal mard metastatiku. Pazjenti li rċewew terapija awżiljari jew neoawżiljari jekk l-aħħar doża ta' trattament sistemiku kien intemm mill-inqas 6 xhur qabel ma saret l-għażla b'mod arbitrarju kienu wkoll eligibbli. Il-pazjenti rċewew 160 mg ta' selpercatinib darbtejn kuljum (doża tal-bidu) jew terapija bbażata fuq il-platinum u pemetrexed bi jew mingħajr pembrolizumab. Il-pazjenti ġew imqassma skont ir-reġjun ġeografiku (Asja tal-Lvant vs bnadi oħra), kondizzjoni fir-rigward ta' metastasi fil-moħħ evalwati mill-investigatur fil-linja bażi (assenti jew mhux magħruf vs preżenti) u jekk l-investigatur kellux l-intenzjoni (qabel ma saret l-għażla b'mod arbitrarju) li jittratta l-pazjent bi jew mingħajr pembrolizumab. Il-kejl tar-riżultat primarju ta' effikaċja kien PFS skont RECIST 1.1 permezz ta' BICR. Riżultati sekondarji ta' effikaċja inkludew OS, ORR/DOR/DCR permezz ta' BICR, ORR/DOR intrakranjali permezz ta' BICR, u ż-żmien sad-deterjorazzjoni tas-sintomi pulmonarji permezz ta' NSCLC-SAQ.

Mill-261 pazjent irreġistrati u magħżula arbitrarjament fil-popolazzjoni b'intenzjoni għat-trattament (ITT-*intention to treat*) fl-Istudju LIBRETTO-431, 212 intgħażlu skont jekk l-investigatur kellux l-intenzjoni li l-pazjent jirċievi pembrolizumab (qabel l-għażla b'mod arbitrarju), biex tiġi magħmula l-

popolazzjoni ITT-Pembrolizumab. Fil-popolazzjoni ITT-Pembrolizumab, 129 pazjent irċevew selpercatinib waqt li 83 irċevew kimoterapija bbażata fuq il-platinum u pemetrexed flimkien ma' pembrolizumab. L-età medjana tal-pazjenti fil-popolazzjoni ITT-Pembrolizumab kienet ta' 61.5 snin (firxa 31 sa 84 sena). 53.3% tal-pazjenti kienu nisa. 41.3% tal-pazjenti kienu Bojod, 56.3% kienu Asjatiċi, 1% kienu Suwed. 67.9% qatt ma kienu pejpu. Fil-popolazzjoni ITT Pembrolizumab, 93% kellhom mard metastatiku, u 20.3% tal-pazjenti kellhom metastasi fis-CNS fil-linja bażi. L-istat ta' eżekuzzjoni ECOG kien irrapportat bħala 0-1 (96.7%) jew 2 (3.3%). L-aktar partner komuni ta' fużjoni kien KIF5B (44.8%), segwit minn CCDC6 (9.9%). L-istudju laħaq il-punt finali primarju tiegħu ta' titjib fil-PFS kemm fil-popolazzjoni ITT-Pembrolizumab u kemm fil-popolazzjoni ITT. Ir-riżultati primarji ta' effikaċja għall-popolazzjoni ITT-Pembrolizumab għall-pazjenti b'NSCLC pożittivi għall-fużjoni RET u li qatt ma kienu rċevew trattament qabel huma miġbura fil-qosor f' Tabella 4 u Figura 1.

**Tabella 4 LIBRETTO-431: Ġabra fil-qosor tad-data ta' effikaċja (evalwazzjoni BICR , popolazzjoni ITT-Pembrolizumab)**

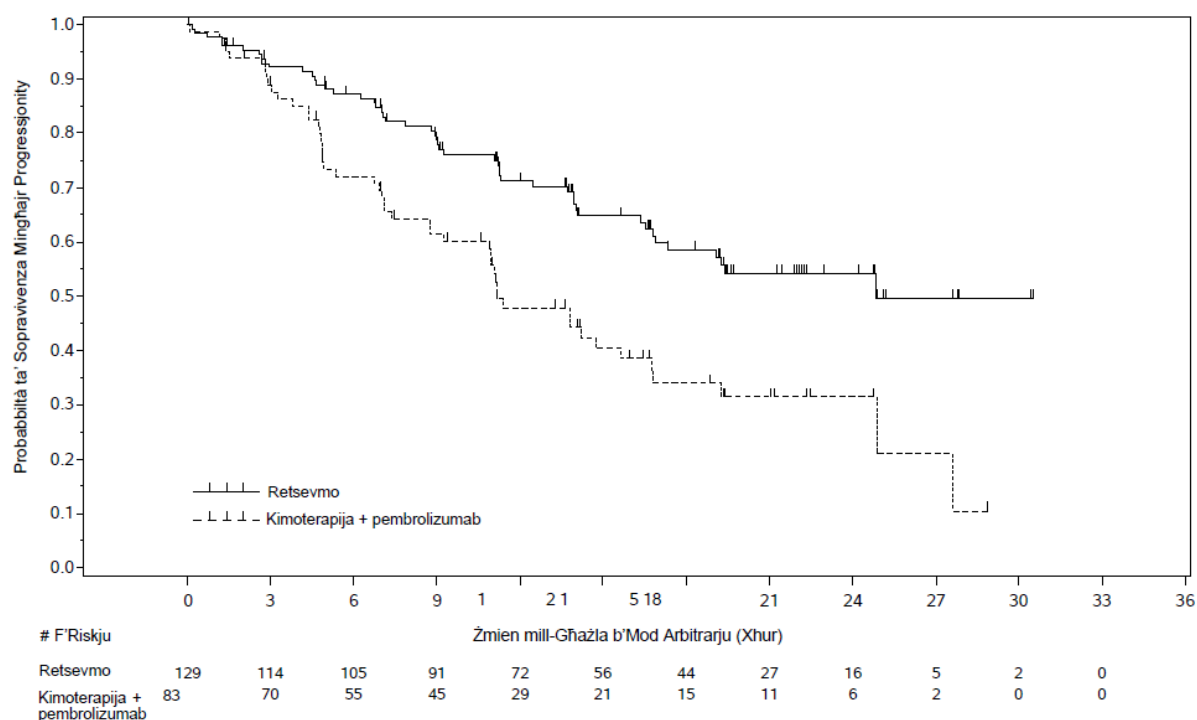
|  | <b>Selpercatinib</b> | <b>Kontroll<br/>(kimoterapija<br/>bbażata fuq il-<br/>platinum u<br/>pemetrexed flimkien<br/>ma'<br/>pembrolizumab)</b> |
|--|----------------------|---|
| <b>Sopravivenza mingħajr progressjoni</b>                | <b>N = 129</b>       | <b>N = 83</b>   |
| Medjan [xhur] (95% CI)                                   | 24.84 (16.89, NE)    | 11.17 (8.77, 16.76)   |
| Proporzjon ta' Periklu (95% CI)                          | 0.465 (0.309, 0.699) |   |
| <i>Stratified log rank</i> valur-p                       | 0.0002               |   |
| Rata ta' PFS fuq 24 xahar (%) (95% CI)                   | 54.2 (43.6, 63.6)    | 31.6 (20.1, 43.7)   |
| <b>Rispons oġġettiv (CR + PR)</b>                        |                      |   |
| % (95% CI)   | 83.7 (76.2, 89.6)    | 65.1 (53.8, 75.2)   |
| Rispons komplet n (%)                                    | 9 (7.0)              | 5 (6.0)   |
| Rispons parzjali n (%)                                   | 99 (76.7)            | 49 (59.0)   |
| <b>Tul ta' żmien tar-rispons*</b>                        |                      |   |
| Medjan [xhur] (95% CI)                                   | 24.18 (17.94, NE)    | 11.47 (9.66, 23.26)   |
| <b>Rata (%) ta' pazjenti b'tul ta' żmien ta' rispons</b> |                      |   |
| 24 xahar (95% CI)  | 59.6 (47.5, 69.8)    | 22.8 (6.3, 45.5)  |

NE = ma jistax jiġi stmat

\*Medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu kien 17.97 xahar (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentile: 12.32, 21.03) fil-fergħa ta' selpercatinib u 14.55 xahar (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentile: 9.69, 20.73) fil-fergħa tal-kontroll.

Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data (*cut-off date*): 01 Mejju 2023.

**Figura 1. LIBRETTO-431: Dijagramma Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni (evalwazzjoni BICR, popolazzjoni ITT-Pembrolizumab)**



Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data (*cut-off date*): 01 Mejju 2023.

L-OS ma kienx matur meta saret l-analizi primarja ta' PFS. Meta sar aġġornament deskrittiv ta' analizi interim ta' OS (mehtieġa 43% ta' avvenimenti speċifikati minn qabel ta' OS għall-analizi finali, bid-data miġbura sa 1 ta' Mejju 2024), fil-popolazzjoni ITT, ġew osservati 75 avveniment fost iż-żewġ fergħat u l-HR kien 1.259 ([95% CI: 0.777, 2.040]; p=0.3496). Wara 30 xahar l-istima tas-sopravivenza ingenerali kienet ta' 71% (95% CI: 63, 78) u 76% (95% CI: 66, 84) fil-fergħa ta' selpercatinib u fil-fergħa tal-kontroll, rispettivament. L-OS jista' jiġi affettwat mill-iżbilanċ fit-terapiji wara l-progressjoni. Mit-68 pazjent fil-fergħa tal-kontroll li kellhom progressjoni tal-marda, 50 pazjent (74%) irċevew selpercatinib waqt il-progressjoni. Mill-71 pazjent fil-fergħa ta' selpercatinib li kellhom progressjoni fil-marda, 16 (23%) irċevew kimoterapija u/jew terapija ta' inibituri ta' punti ewlenin fis-sistema immuni, u 44 (62%) baqgħu jirċievu selpercatinib.

Fil-popolazzjoni ITT-Pembrolizumab, selpercatinib tawwal b'mod sinifikanti ż-żmien sakemm is-sintomi ta' NSCLC irrapporati mill-pazjent marru għall-aġġornament, skont kif imkejjet mill-punteġġ totali tal-Kwestjonarju dwar l-Evalwazzjoni tas-Sintomi NSCLC (żieda ta'  $\geq 2$ -punti) meta mqabbel mal-kontroll (HR: 0.34 [95% CI: 0.20, 0.55]; iż-żmien medjan ma ntlahaqx għall-fergħa ta' selpercatinib kontra 1.9 xhur [95% CI: 0.7, 6.6]) għall-fergħa tal-kontroll. Barra minn hekk, selpercatinib tawwal b'mod sinifikanti ż-żmien sad-deterjorament ikkonfermat fil-funzjoni fiżika u ż-żamma tal-kwalità tal-ħajja ingenerali maż-żmien.

#### LIBRETTO-001

Mit-362 pazjent b'NSCLC pożittiv għall-fużjoni *RET* li rreġistraw f'LIBRETTO-001, 69 ma kienu qatt irċevew trattament. L-età medjana kienet ta' 63 sena (marġni ta' 23 sena sa 92 sena). 62.3% tal-pazjenti kienu nisa. 69.6% tal-pazjenti kienu Bojod, 18.8% kienu Asjatiċi, 5.8% kienu Suwed u 69.6% qatt ma kienu pejpu. Il-parti l-kbira tal-pazjenti (98.6%) kellhom mard metastatiku meta rreġistraw u 23.2% kelhom metastasi fis-CNS fil-linja bażi skont evalwazzjoni mill-investigatur. L-istat ta' eżekuzzjoni ECOG ġie rrapportat bħala 0-1 (94.2%) jew 2 (5.8%). L-aktar sustanza komuni użata bħala għajjnuna għall-fużjoni kienet KIF5B (69.6%), segwita minn CCDC6 (14.5%) u mbagħad NCOA4 (1.4%). Ir-rizultati tal-effikaċja għall-pazjenti NSCLC pożittiv għal fużjoni *RET* li qatt ma ġew ittrattati qabel huma mqassra f'Tabella 5.

**Tabella 5 LIBRETTO-001: Rispons oġġettiv u tul ta' żmien tar-rispons**

|  | <b>Pazjenti eliġibbli għall-effikaċja<br/>Stima IRC</b> |
|--|---|
| N  | 69  |
| <b>Rispons oġġettiv (CR + PR)</b>                        |   |
| % (95% CI)   | 82.6 (71.6, 90.7)                                       |
| Rispons sħiħ n (%)                                       | 5 (7.2)   |
| Rispons parzjali n (%)                                   | 52 (75.4)   |
| <b>Tul ta' żmien tar-rispons (xhur)*</b>                 |   |
| Medjan, 95% CI   | 20.23 (15.4, 29.5)                                      |
| <b>Rata (%) ta' pazjenti b'tul ta' żmien ta' rispons</b> |   |
| ≥ 6 xhur (95% CI)  | 87.5 (75.5, 93.8)                                       |
| ≥ 12 -il xahar (95% CI)                                  | 66.7 (52.4, 77.6)                                       |

\*Medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu kien 37.09 xahar (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentile: 24.0, 45.1)

Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data (cut-off date): 13 ta' Jannar 2023

*NSCLC pożittiv għall-fużjoni RET ittrattat preċedentement*

Total ta' 247 pazjent kienu rċevew preċedentement kimoterapija bbażata fuq il-platinum fl-Istudju LIBRETTO-001. L-età medjana kienet ta' 61 sena (margni ta' 23 sena sa 81 sena). 56.7% tal-pazjenti kienu nisa. 43.7% tal-pazjenti kienu Bojod, 47.8% kienu Asjatiċi, 4.9% kienu Suwed u 66.8% qatt ma kienu pejpu. Il-parti l-kbira tal-pazjenti (98.8%) kellhom mard metastatiku meta rreġistraw u 31.2% kelhom metastasi fis-CNS fil-linja bażi skont evalwazzjoni mill-investigatur. L-istat ta' eżekuzzjoni ECOG gie rrapportat bhala 0-1 (97.1%) jew 2 (2.8%). L-aktar sustanza komuni użata bhala għajnuma għall-fużjoni kienet KIF5B (61.9%), segwita minn CCDC6 (21.5%) u mbaġħad NCOA4 (2.0%). In-numru medjan ta' terapiji sistemici preċedenti kien 2 (margni 1–15) u 43.3% (n = 107/247) irċevew 3 jew iżjed skedi sistemici preċedenti; trattamenti preċedenti inkludew terapija anti PD1/PD-L1 (58.3%), inibitur ta' multi-kinase (MKI) (31.6%) u taxanes (34.8%); 41.3% kellhom terapiji sistemici oħrajn. Ir-riżultati tal-effikaċja għall-pazjenti NSCLC pożittiv għal fużjoni RET ittrattati preċedentement huma mqasra f' Tabella 6.

**Tabella 6 LIBRETTO-001: Rispons oġġettiv u tul ta' żmien tar-rispons**

|  | <b>Pazjenti eliġibbli għall-effikaċja<br/>Stima tal-IRC</b> |
|--|---|
| N  | 247   |
| <b>Rispons oġġettiv (CR + PR)</b>                        |   |
| % (95% CI)   | 61.5 (55.2 67.6)  |
| Rispons sħiħ n (%)                                       | 20 (8.1)  |
| Rispons parzjali n (%)                                   | 132 (53.4)  |
| <b>Tul ta' żmien tar-rispons (xhur)*</b>                 |   |
| Medjan (95% CI)  | 31.6 (20.4, 42.3)   |
| <b>Rata (%) ta' pazjenti b'tul ta' żmien ta' rispons</b> |   |
| ≥ 6 xhur (95% CI)  | 87.0 (80.4, 91.5)   |
| ≥ 12 -il xahar (95% CI)                                  | 73.0 (65.0, 79.5)   |

\*Medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu kien 39.52 ta' xahar (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentile: 24.6,45.0)

Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data: 13 ta' Jannar 2023

*Rispons tas-CNS f'NSCLC pożittiv għall-fużjoni RET*

Fl-Istudju LIBRETTO-431 is-CNS ORR evalwat permezz ta' BICR kien ta' 82.4% (14/17 95% CI: 56.6, 96.2) fis-17-il pazjent ittrattati b'selpercatinib b'metastasi fil-moħħ li seta' jiġi kkalkulat fil-linja bażi, kontra 58.3% (7/12 95% CI: 27.7 sa 84.4) fit-12-il pazjent fil-fergħa tal-kontroll fil-popolazzjoni ITT-Pembrolizumab. CR kien osservat f'6/17 (35.3%) tal-pazjenti fil-fergħa ta' selpercatinib kontra 2/12 (16.7%) pazjenti fil-fergħa tal-kontroll tal-popolazzjoni ITT-Pembrolizumab. CR kien osservat f'6/17-il pazjent (35.3%) fil-fergħa ta' selpercatinib kontra 2/12-il pazjent (16.7%) fil-fergħa tal-kontroll. Bi żmien medjan ta' segwitu għal DOR ta' 9.92 xahar (95% CI: 7.66, 18.10) fil-fergħa ta' selpercatinib u 12.68 xahar (95% CI: 2.79, NE) fil-fergħa tal-kontroll, id-DOR medjan ma ntlahaqx għal selpercatinib (95% CI: 7.62, NE) meta mqabbel ma' 13.4 xhur (95% CI: 3.45, NE) bil-kontroll.

F'192 pazjent fejn kienu disponibbli skans intrakranjali fil-linja bażi, il-proporzjon ta' periklu ta' kawża speċifika għal żmien sa progressjoni fis-CNS, kif evalwat mill-BICR, kien 0.28; 95% CI: 0.12, 0.68 (HR ta' 0.17; 95% CI: 0.04, 0.69 għal 150 pazjent mingħajr metastasi intrakranjali fil-linja bażi, u HR ta' 0.61; 95% CI: 0.19, 1.92 għal 42 pazjent b' metastasi intrakranjali fil-linja bażi). 8 pazjenti (6.7%) fil-fergħa ta' selpercatinib kellhom l-ewwel avveniment ta' progressjoni fis-CNS meta mqabbel ma' 13-il pazjent (18.1%) fil-fergħa tal-kontroll.

Is-CNS ORR evalwat mill-IRC kien 84.6% (22/26; 95% CI: 65.1, 95.6) f'26 pazjent b'mard li seta' jiġi mkejjejl fl-Istudju LIBRETTO-001. CR ġie osservat f'7 (26.9%) pazjenti u PR f'15-il pazjent (57.5%). Is-CNS DOR medjan kien ta' 9.36 xahar (95% CI: 7.4, 15.3).

*Kanċer tat-tirojde pożittiv għall-fużjoni RET li qatt ma ġie ttrattat b'mod sistemiku*

Mill-pazjenti b'kanċer tat-tirojde pożittiv għall-fużjoni RET li qatt ma ħadu terapija sistemika ħlief jodju radjuattiv, u li ġew irreġistrati f'LIBRETTO-001, 24 pazjent kellhom l-opportunità li jiġu segwiti għal tal-anqas 6 xhur u kienu meqjusa eliġibbli għall-effikaċja. Il-medjan tal-età kien 60.5 snin (firxa minn 20 sa 84 sena). 58.3% tal-pazjenti kienu rġiel. 75% tal-pazjenti kienu Bojod. L-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG kien irrappurtat bħala 0-1 (95.8%) jew 2 (4.2%). 100% tal-pazjenti kellhom passat mediku ta' mard metastatiku. 22 mill-24 pazjent (91.7%) irċievew jodju radjuattiv qabel ma ġew irreġistrati fl-istudju u għalhekk ġew meqjusa bħala refrattarji għall-jodju radjuattiv. L-istologiji differenti rrapprezentati fl-24 pazjent kienu jinkludu: papillari (n=23) u ddifferenzjati b'mod dgħajjef (n=1). L-aktar sustanza komuni użata bħala għajjnuna għall-fużjoni kienet CCDC6 (62.5%) segwita minn NCOA4 (29.2%). Ir-riżultati ta' effikaċja għall-pazjenti b'kanċer tat-tirojde pożittiv għall-fużjoni RET li qatt ma ħadu terapija sistemika huma mqassra f'Tabella 7.

**Tabella 7 LIBRETTO-001: Rispons oġġettiv u t-tul ta' żmien tar-rispons**

|  | <b>Pazjenti eliġibbli għall-effikaċja<br/>Stima tal-IRC</b> |
|--|---|
| N  | 24  |
| <b>Rispons oġġettiv (CR + PR)</b>                        |   |
| % (95% CI)   | 95.8 (78.9, 99.9)   |
| Rispons sħiħ n (%)                                       | 5 (20.8)  |
| Rispons parzjali n (%)                                   | 18 (75.0)   |
| <b>Tul ta' żmien tar-rispons (xhur)*</b>                 |   |
| Medjan (95% CI)  | NE (42.8, NE)   |
| <b>Rata (%) ta' pazjenti b'tul ta' żmien ta' rispons</b> |   |
| ≥ 12-il xahar (95% CI)                                   | 100.0 (NE, NE)  |
| ≥ 24 xahar (95% CI)                                      | 90.9 (50.8, 98.7)   |

NE = ma jistgħux jiġu stmati

\* Medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu kien 17.81 xahar (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentile: 9.2, 42.3)

Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data: 13 ta' Jannar 2023

*Kanċer tat-tirojde pożittiv għall-fużjoni ta' RET -trattat qabel*

Mill-pazjenti b'kanċer tat-tirojde pożittiv għall-fużjoni ta' RET li kienu ġew trattati qabel b'terapija sistemika li ma kinitix jodju radjuattiv, u ġew irreġistrati f'LIBRETTO-001, 41 pazjent kellhom l-opportunità li jiġu segwiti għal mill-anqas 6 xhur u kienu meqjusa eliġibbli għall-effikaċja. L-età medjana kienet ta' 58 sena (firxa 25 sa 88 sena). 43.9% tal-pazjenti kienu rġiel. 58.5 % tal-pazjenti kienu Bojod filwaqt li 29.3% kienu Asjatiċi u 7.3% kienu Suwed. L-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ġie rappurtat li kien 0-1 (92.7%) jew 2 (7.3%). 100% tal-pazjenti kellhom mard metastatiku. Il-pazjenti rċievew medjan ta' 3 terapiji sistemiki preċedenti (firxa: 1-7). L-aktar terapiji preċedenti komuni kienu jinkludu jodju radjuattiv (73.2%), MKI (85.4%). 9.8% ħadu terapiji sistemiki oħra. L-istologiji differenti rrapprezentati fil-41 pazjent kienu jinkludu: papillari (n = 31), differenzjati b'mod dgħajjef (n = 5), anaplastiċi (n = 4), u ċellula ta' Hurthle (n = 1). L-aktar ġene ta' assoċjazzjoni komuni tal-fużjoni kien CCDC6 (61.0%) segwita minn NCOA4 (19.5%).

Riżultati ta' effikaċja għal kanċer tat-tirojde pozittiv għall-fuzjoni ta' RET huma mqassra taht f' Tabella 8.

**Tabella 8 LIBRETTO-001: Rispons oġġettiv u tul ta' żmien tar-rispons**

|  |  |  | <b>Pazjenti eliġibbli għall-effikaċja Stima tal-IRC</b> |
|--|--|--|---|
| N  |  |  | 41  |
| <b>Rispons oġġettiv (CR + PR)</b>                        |  |  |   |
| % (95% CI)   |  |  | 85.4 (70.8, 94.4)                                       |
| Rispons sħiħ n (%)                                       |  |  | 5 (12.2)  |
| Rispons parzjali n (%)                                   |  |  | 30 (73.2)   |
| <b>Tul ta' żmien tar-rispons (xhur)*</b>                 |  |  |   |
| Medjan ( 95% CI)   |  |  | 26.7 (12.1, NE)   |
| <b>Rata (%) ta' pazjenti b'tul ta' żmien ta' rispons</b> |  |  |   |
| ≥ 12 -il xahar (95% CI)                                  |  |  | 71.7 (52.4, 84.2)                                       |
| ≥ 24 xahar (95% CI)                                      |  |  | 50.7 (30.4, 67.8)                                       |

NE = ma jistgħux jiġu stmati

\*Medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu kien 33.87 xhur (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentile: 12.9, 44.8)

Data ta' meta twaqqfet tingabar id-*data*: 13 ta' Jannar 2023

*Kanċer tal-medulla tat-tirojde b' mutazzjoni f' RET li qatt ma kien ttrattat b' vandetanib u cabozantinib (MTC)*

*LIBRETTO-531*

L-effikaċja ta' Retsevmo b'MTC b' mutazzjoni f' RET, giet ikkonfermata f' LIBRETTO-531, studju ta' fażi 3 b' komparatur, multiċentriku, magħmul b' mod arbitrarju u open-label, fejn selpercatinib tqabbel mal-għażla tal-ispeċjalista ta' cabozantinib jew vandetanib f' pazjenti b' MTC b' mutazzjoni f' RET progressiv u avanzat u li qatt ma gie ttrattat b' inibitur ta' kinase. Kienu eliġibbli pazjenti adulti jew adolexxenti b' MTC ikkonfermat b' mod istoloġiku, avanzat lokalment jew metastatiku b' ebda trattament preċedenti b' inibitur ta' kinase. Il-pazjenti rċevew 160 mg ta' selpercatinib darbtejn kuljum (doża tal-bidu) jew l-għażla tal-ispeċjalista ta' cabozantinib (140 mg darba kuljum) jew vandetanib (300 mg darba kuljum). Il-pazjenti ġew separati skont il-mutazzjoni RET (M918T vs. oħrajn), u jekk l-intenzjoni għat-trattament kienx arbitrarju jew b' fergħa ta' kontroll (cabozantinib vs vandetanib). Il-kejl sabiex tiġi ddeterminata l-effikaċja primarja kien il-PFS skont RECIST 1.1 permezz ta' BICR. Riżultati prinċipali sekondarji ta' effikaċja kienu jinkludu sopravivenza sal-ewwel falliment fit-trattament (TFFS- *treatment failure-free survival*) u tollerabilità komparabbli, u riżultati sekondarji oħra ta' effikaċja kienu jinkludu OS u ORR/DOR permezz ta' BICR.

Mill-291 pazjent irregistrati u magħzula b' mod arbitrarju f' LIBRETTO-531 sabiex jiffurmaw il-popolazzjoni-ITT, 193 ġew magħzula b' mod arbitrarju għall-fergħa ta' selpercatinib u 98 ġew magħzula b' mod arbitrarju għall-fergħa tal-kontroll. Mit-98 pazjent magħzula b' mod arbitrarju għall-fergħa tal-kontroll, 73 ġew separati għal carbozantinib u 25 ġew separati għal vandetanib. L-età medjana tal-pazjenti fil-popolazzjoni-ITT kienet ta' 55 sena (firxa: 12 sa 84 sena). 37.1% tal-pazjenti kienu nisa. 69.4% tal-pazjenti kienu Bojod, 27.7% kienu Asjatiċi, 2.9% kienu Suwed. Il-parti l-kbira tal-pazjenti (77%) kellhom mard metastatiku meta rregistraw. L-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG gie rrapportat li kien 0-1 (98.3%) jew 2 (1%). L-aktar mutazzjoni komuni kienet M918T (62.5%). L-

istudju laħaq il-punt finali primarju ta' titjib tal-PFS fil-popolazzjoni-ITT. Ir-riżultati tal-effikaċja tal-popolazzjoni-ITT huma miġbura fil-qosor f' Tabella 9 u Figura 2.

**Tabella 9 LIBRETTO-531: Ġabra fil-qosor tad-data tal-effikaċja (Evalwazzjoni BICR, popolazzjoni ITT)**

|  | <b>Selpercatinib</b> | <b>Kontroll (Cabozantinib jew Vandetanib)</b> |
|--|----------------------|---|
| <b>Sopravivenza mingħajr progressjoni</b>                | <b>N = 193</b>       | <b>N = 98</b>                                 |
| Medjan [xhur] (95% CI)                                   | NE (NE, NE)          | 16.76 (12.22, 25.10)                          |
| Proporzjon ta' periklu (95% CI)                          | 0.280 (0.165, 0.475) |   |
| <i>Stratified log rank</i> valur-p                       | <0.0001              |   |
| Rata ta' PFS 30 xahar (%) 95% CI                         | 76.4 (66.5, 83.8)    | 24.8 (6.9, 48.3)                              |
| <b>Sopravivenza sal-ewwel falliment fit-trattament*</b>  | <b>N = 193</b>       | <b>N=98</b>                                   |
| Medjan [xhur] (95% CI)                                   | NE (NE, NE)          | 13.93 (11.27, 25.10)                          |
| Proporzjon ta' periklu (95% CI)                          | 0.254 (0.153, 0.423) |   |
| <i>Stratified log rank</i> valur-p                       | <0.0001              |   |
| Rata ta' TFFS 30 xahar (%) 95% CI                        | 75.8 (65.9, 83.2)    | 25.3 (7.2, 48.8)                              |
| <b>Rispons oġġettiv (CR + PR)</b>                        |                      |   |
| % (95% CI)   | 69.4 (62.4, 75.8)    | 38.8 (29.1, 49.2)                             |
| Rispons sħiħ n (%)                                       | 23 (11.9)            | 4 (4.1)                                       |
| Rispons parzjali n (%)                                   | 111 (57.5)           | 34 (34.7)                                     |
| <b>Tul ta' żmien tar-rispons<sup>#</sup></b>             |                      |   |
| Medjan [xhur] (95% CI)                                   | NE (NE, NE)          | 16.56 (10.41, NE)                             |
| <b>Rata (%) ta' pazjenti b'tul ta' żmien ta' rispons</b> |                      |   |
| ≥24 xahar (95% CI)                                       | 79.1 (66.9, 87.2)    | NE (NE, NE)                                   |

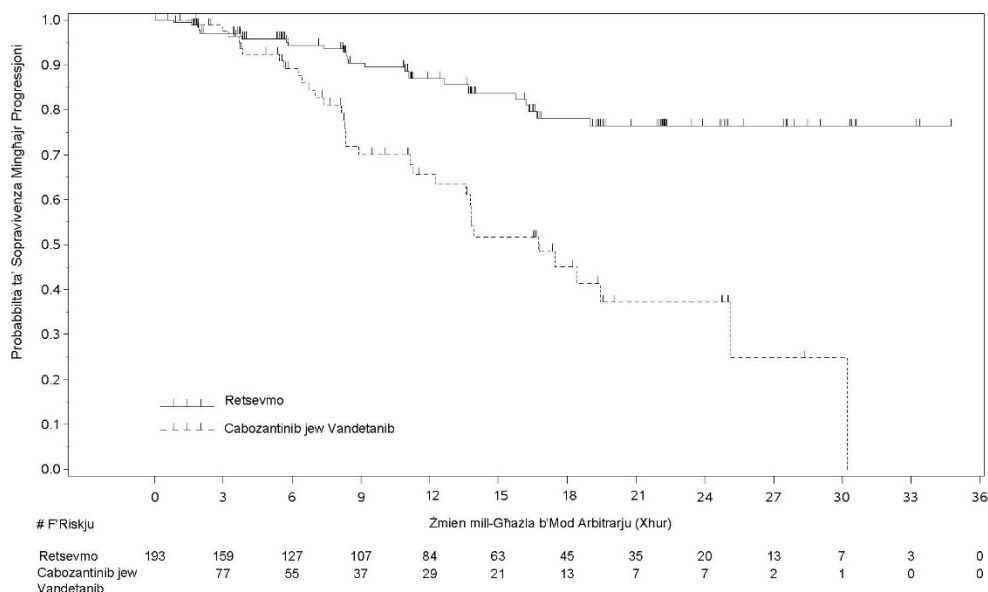
NE = ma jistgħux jiġu stmati

\* Is-sopravivenza sal-ewwel falliment fit-trattament hija definita bħala ż-żmien mill-għażla b'mod arbitrarju sakemm isseħħ l-ewwel: progressjoni tal-marda ddokumentata b'mod radjografiku skont RECIST 1.1, jew tossiċità li mhijiex aċċettabbli li twassal għal waqfien mit-trattament skont kif evalwat mill-investigatur jew mewt minħabba kwalunkwe kawża.

<sup>#</sup>It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 11.14 xhur (il-25, il-75 perċentwal: 5.62, 16.62) fil-fergħa ta' selpercatinib u 12.81 xhur (il-25, il-75 perċentwal: 6.34, 15.51) fil-fergħa tal-kontroll.

Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data: 22 ta' Mejju 2023

**Figura 2. LIBRETTO-531: Dijagramma Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progrssjoni (Evalwazzjoni BICR, popolazzjoni ITT)**



Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data (*cut-off date*): 22 ta' Mejju 2023.

Meta saret l-analizi primarja ta' PFS, ġew osservati 18-il avveniment OS minn fost iż-żewġ ferġhat. Fil-popolazzjoni-ITT, l-OS HR kien 0.374 ([95% CI: 0.147, 0.949]). Ir-rata ta' ċensura kienet 95.9% fil-ferġha ta' selpercatinib u 89.8% fil-ferġha tal-kontroll.

Ġiet evalwata t-tollerabilità bejn iż-żewġ ferġhat f'242 pazjent (ferġha ta' selpercatinib, N=161; ferġha tal-kontroll, N=81). Il-ferġha ta' selpercatinib kellha proporzjon statistikament sinifikanti anqas ta' pazjenti li rrapportaw "fastidju għoli ta' effetti sekondarji" waqt li kienu fuq it-trattament (8%) milli fil-ferġha tal-kontroll (24%) (95% CI: -23%, -10%,  $p < 0.0001$ ) b'rispons ta' 3 "Mhux hażin" jew 4 "Hafna" għall-komponent GP5 skont evalwazzjoni mill-*Functional Assessment of Cancer Therapy*

F'analizi OS li saret aktar tard, bid-data speċifika ta' 11 ta' Marzu 2024, ġew osservati 26 avveniment minn fost iż-żewġ ferġhat u l-HR kien 0.275 (95% CI: 0.124, 0.608). Il-PFS HR għal din l-analizi kien 0.202 (95% CI: 0.128, 0.320) u l-ORR għal selpercatinib kien 82.4% meta mqabbel ma' 43.9% għall-ferġha tal-kontroll.

### *LIBRETTO-001*

Mit-324 pazjent b'MTC b'mutazzjoni f'*RET* irregistrati f'*LIBRETTO-001*, 143 qatt ma kienu rċevew trattament b'cabozantinib u vandetanib. Minn dawn 116 qatt ma kienu rċevew trattament sistemiku ieħor u 27 kienu rċevew preċedement terapija sistemika ohra. Fost il-pazjenti li kienu qed jirċievu cabozantinib u vandetanib għall-ewwel darba, l-età medjana kienet 57 sena (firxa ta' 15 sa 87 sena). 2 pazjenti (1.4%) kellhom < 18-il sena. 58.0% tal-pazjenti kienu rġiel. 86.7% tal-pazjenti kienu Bojod, 5.6% kienu Asjatiċi, 1.4% kienu Suwed. Il-parti l-kbira tal-pazjenti (97.9%) kellhom mard metastatiku meta rreġistraw. L-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ġie rrapportat li kien 0-1 (95.9%) jew 2 (4.2%). L-aktar mutazzjoni komuni kienet M918T (60.1%), segwita minn mutazzjonijiet tas-cysteine



ekstraċellulari (23.8%). Ir-riżultati tal-effikaċja għall-pazjenti b'MTC b'mutazzjoni f'RET li qatt ma kienu rċewew trattament b'cabozantinib u vandetanib huma miġbura fil-qosor f'Tabella 10.

**Tabella 10 LIBRETTO-001: Rispons oġġettiv u tul ta' żmien tar-rispons**

|  | <b>Pazjenti eliġibbli għall-effikaċja<br/>Stima tal-IRC</b> |
|--|---|
| N  | 143   |
| <b>Rispons oġġettiv (CR + PR)</b>        |   |
| % (95% CI)                               | 82.5 (75.3, 88.4)   |
| Rispons shiħ n (%)                       | 34 (23.8)   |
| Rispons parzjali n (%)                   | 84 (58.7)   |
| <b>Tul ta' żmien tar-rispons (xhur)*</b> |   |
| Medjan (95% CI)                          | NE (51.3, NE)   |
| <b>Rata (%) tat-tul tar-rispons</b>      |   |
| ≥12-il xahar (95% CI)                    | 91.4 (84.6, 95.3)   |
| ≥24 xahar (95% CI)                       | 84.1 (75.9, 89.7)   |

NE = ma jistgħux jiġu stmati,

\*Tul medjan ta' segwitu kien 39.4 xhur (il-25, il-75 percentwal: 32.3, 45.4).

Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data 13 ta' Jannar 2023.

*Kanċer tal-medulla tat-tirojde b'mutazzjoni f'RET ittrattat preċedement*

Mill-pazjenti b'MTC b'mutazzjoni f'RET irregistrati f'LIBRETTO-001, 152 kienu ttrattati preċedement b' cabozantinib u/jew vandetanib u meqjusa eliġibbli għall-effikaċja. L-età medjana kienet 58 sena (firxa 17-il sena sa 90 sena); pazjent 1 (0.7 %) kellu < 18-il sena. 63.8 % tal-pazjenti kienu rġiel. 90.1 % tal-pazjenti kienu Bojod filwaqt li 1.3 % kienu Asjatiċi u 1.3 % kienu Suwed. L-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG gie rrappurtat li kien 0-1 (92.7 %) jew 2 (7.2 %). 98.0% tal-pazjenti kellhom mard metastatiku. L-aktar mutazzjoni komuni kienet M918T (65.1 %), segwita minn mutazzjonijiet tas-cysteine ekstraċellulari (15.8 %). 100% (n = 152) tal-pazjenti kienu rċewew terapija sistemika qabel b'medjan ta' 2 reġimens ta' terapija preċedenti u 27.6 % (n = 42) rċewew 3 reġimens sistemiċi preċedenti jew aktar.

Riżultati tal-effikaċja għal MTC b'mutazzjoni f'RET trattata qabel huma miġbura fil-qosor f'Tabella 11.

**Tabella 11 LIBRETTO-001: Rispons oġġettiv u t-tul ta' żmien tar-rispons**

|  | <b>Pazjenti eliġibbli għall-effikaċja<br/>Stima tal-IRC</b> |
|--|---|
| N  | 152   |
| <b>Rispons oġġettiv (CR + PR)</b>        |   |
| % (95% CI)                               | 77.6 (70.2, 84.0)   |
| Rispons shiħ n (%)                       | 19 (12.5)   |
| Rispons parzjali n (%)                   | 99 (65.1)   |
| <b>Tul ta' żmien tar-rispons (xhur)*</b> |   |
| Medjan (95% CI)                          | 45.3 (33.6, NE)   |
| <b>Rata (%) tat-tul tar-rispons</b>      |   |
| ≥ 12-il xahar (95% CI)                   | 83.0 (74.6, 88.8)   |
| ≥ 24 xahar (95% CI)                      | 66.4 (56.3, 74.7)   |

NE = ma jistgħux jiġu stmati

\*Medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu kien 38.3 xahar (il-25, il-75 percentwal: 23.0, 46.1)

Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data 13 ta' Jannar 2023

*Tumuri solidi oħra pożittivi għall-fużjoni RET*

L-effikaċja giet evalwata f'52 pazjent b'tumuri pożittivi għall-fużjoni RET minbarra kanċer tat-tirojde u NSCLC bi progressjoni tal-marda waqt jew wara trattament sistemiku preċedenti jew li ma kellhom ebda għażla sodisfacenti ta' trattament alternattiv. L-età medjana kienet ta' 54 sena (margni ta' 21 sa

85); 51.9% kienu nisa; 67.3% kienu Bojod, 25.0% kienu Asjatiçi, u 5.8% kienu Suwed; l-istat ta' kapaçità ECOG kien ta' 0-1 (92.3%) jew 2 (7.7%) u 96.2% tal-pazjenti kellhom mard metastatiku. Sebgha u erbghin pazjent (90.4%) kienu diġa rċevew terapija sistemika b' medjan ta' 2 terapiji sistemiçi preċedenti (margni ta' 0 sa 9) u 28.8% irċevew 3 terapiji sistemiçi preċedenti jew iżjed. L-ebda pazjent ma kien ittrattat preċedentement b' inibitur selettiv ta' RET. L-aktar kanċers komuni kienu pankreatiçi (25%), tal-kolon (25%), u salivarji (7.7%). L-aktar sustanzi komuni użati bhala għajnuma għall-fużjoni kienu NCOA4 (34.6%), CCDC6 (17.3%), u KIF5B (11.5%). Ir-riżultati ta' effikaċja għal tumuri solidi pożittivi għall-fużjoni *RET* minbarra NSCLC u kanċer tat-tirojde huma miġbura fil-qosor f' Tabella 12 u Tabella 13.

**Tabella 12 LIBRETTO-001: Rispons oġġettiv u tul ta' żmien ta' rispons**

|   | <b>L-effikaċja f' pazjenti eligibbli<br/>Evalwazzjoni IRC</b> |
|---|---|
| <b>N</b>                                      | 52  |
| <b>Rispons oġġettiv (CR+PR)</b>               |   |
| <b>% (95% CI)</b>                             | 44.2 (30.5, 58.7)   |
| Rispons komplet n (%)                         | 3 (5.8)   |
| Rispons parzjali n (%)                        | 20 (38.5)   |
| <b>Tul ta' żmien ta' Rispons (xhur)*</b>      |   |
| Medjan (95% CI)                               | 37.19 (13.3, NE)  |
| <b>Rata (%) ta' tul ta' żmien ta' rispons</b> |   |
| ≥ 6 xhur (95% CI)                             | 84.7 (59.5, 94.8)   |
| ≥ 12 -il xahar (95% CI)                       | 79 (53.1, 91.6)   |

\* Tul medjan ta' segwitu kien ta' 28.55 xahar (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentile: 11.2, 40.9)

NE = ma jistax jiġi stmat

Data ta' meta twaqqfet tingabar id-*data* 13 ta' Jannar 2023

**Tabella 13 LIBRETTO-001: Rispons oġġettiv u tul ta' żmien ta' rispons skont it-Tip ta' Tumor**

| <b>Tip ta' Tumor</b>      | <b>Pazjenti<br/>(N = 52)</b> | <b>ORR (Evalwazzjoni IRC)</b> |               | <b>DOR<br/>Margni<br/>(xhur)</b> |
|---------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------------------|
|                           |                              | <b>n (%)</b>                  | <b>95% CI</b> |                                  |
| Pankreatiku               | 13                           | 7 (53.8)                      | 25.1, 80.8    | 2.50, 52.14                      |
| Kolorettali               | 13                           | 4 (30.8)                      | 9.1, 61.4     | 1.84+, 13.31                     |
| Salivarju                 | 4                            | 2 (50.0)                      | 6.8, 93.2     | 5.72, 37.19                      |
| Kolanġjokarċinoma         | 3                            | 1 (33.3)                      | 0.8, 90.6     | 14.82                            |
| Primarju mhux magħruf     | 3                            | 1 (33.3)                      | 0.8, 90.6     | 9.23                             |
| Sarkoma                   | 3                            | 1 (33.3)                      | 0.84, 90.6    | 31.44+                           |
| Sider                     | 2                            | PR, CR                        | NA            | 2.30+, 17.28                     |
| Xanthogranuloma           | 2                            | NE, NE <sup>a</sup>           | NA            | NA                               |
| Karċinoma tal-ġilda       | 2                            | NE, PR                        | NA            | 14.82+                           |
| Karċinojd                 | 1                            | PR                            | NA            | 40.94+                           |
| Ovarju                    | 1                            | PR                            | NA            | 28.55+                           |
| Karċinosarkoma pulmonarja | 1                            | NE                            | NA            | NA                               |

|                                   |   |    |    |       |
|-----------------------------------|---|----|----|-------|
| Newroendokrinali rettali          | 1 | NE | NA | NA    |
| Intestin iż-żgħir                 | 1 | CR | NA | 24.54 |
| Newroendokrinali                  | 1 | PR | NA | 3.54+ |
| Kanċer tal-pulmun b'ċelluli żgħar | 1 | SD | NA | NA    |

+ juri rispons li għadu għaddej.

<sup>a</sup> Pazjent wiehed b'xanthogranuloma kellu marda li ma setgħetx tiġi evalwata mill-IRC minhabba li l-uniku sit tal-marda kienet il-ġilda. Abbażi ta' evalwazzjoni mill-investigatur, dan il-pazjent kellu CR.

CI -*confidence interval* = interval ta' kunfidenza, CR -*complete response* = rispons komplet, DOR -*duration of response* = tul ta' żmien ta' rispons, NA -*not applicable* = mhux applikabbli, NE -*not evaluable* = ma jistax jiġi evalwat, ORR -*objective response rate* = rata ta' rispons oġġettiv, PR -*partial response* = rispons parzjali, SD -*stable disease* = mard stabbli

Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data 13 ta' Jannar 2023

Minhabba l-fatt li kanċer pożittiv għall-fużjoni RET huwa rari, il-pazjenti ġew studjati fuq numru ta' tipi ta' tumuri b'numru limitat ta' pazjenti f'xi tipi ta' tumuri, li kkawża incertezza fl-istima ORR għal dak it-tip ta' tumor. L-ORR fil-popolazzjoni totali jista' ma jirriflettix ir-rispons mistenni f'tip ta' tumor speċifiku.

### Popolazzjoni pedjatrika

Mit-13 ta' Jannar 2023, 10 pazjenti b'età minn 12 sa ≤ 21 sena b'kanċer tat-tirojde pożittiv għall-fużjoni RET ġew ittrattati f'LIBRETTO-121, studju ta' Fażi 1/2 li għadu għaddej f'pazjenti pedjatriki b'tumor avanzat solidu jew primarju tas-CNS li fih bidla li tattiva l-RET. Minn dawn l-10 pazjenti, 8 pazjenti kellhom anqas minn 18-il sena. Mill-10 pazjenti, 4 kienu ġew ittrattati qabel b'jodju radjuattiv biss, 2 kienu rċieww terapija sistemika qabel li ma kinitx tinkludi jodju radjuattiv u 4 ma kienu ġew ittrattati bl-ebda terapija sistemika qabel. Għall-10 pazjenti kollha, skont l-IRC, ir-rata ta' rispons oġġettiv kienet 60.0% (95% CI: 26.2, 87.8). 3 pazjenti kellhom rispons komplut ikkonfermat filwaqt li 3 pazjenti kellhom rispons parzjali kkonfermat.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' selpercatinib f'pazjenti mill-età ta' 6 xhur u inqas f'tumuri solidi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b' selpercatinib f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'tumuri solidi f'rikaduta/reżistenti, inkluż solidu pożittiv għall-fużjoni ta' RET, kanċer tat-tirojde medullari b'mutazzjoni f'RET u tumuri oħra b'attivazzjoni/alterazzjoni fl-RET (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

### Approvazzjoni b'kondizzjoni

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' selpercatinib ġiet evalwata f'pazjenti b'tumuri solidi avanzati b'mod lokali jew metastatiċi mogħti 160 mg darbtejn kuljum ħlief jekk speċifikat mod ieħor. L-AUC u s-C<sub>max</sub> ta'

selpercatinib fl-istat fiss żdiedu b'mod proporzjonali ma' doża linjari għal supra fuq il-firxa tad-doża minn 20 mg darba kuljum sa 240 mg darbtejn kuljum.

L-istat fiss intlaħaq f'madwar 7 ijiem u l-proporzjon tal-akkumulu medjan wara l-għoti ta' 160 mg darbtejn kuljum kien 3.4 drabi aktar. Medja tal-istat fiss ta' selpercatinib [koeffiċjent ta' varjazzjoni (CV%)]  $C_{max}$  kien 2 980 (53%) ng/mL u  $AUC_{0-24h}$  kienet 51 600 (58%) ng\*siegħa/mL.

Studji *in vivo* jindikaw li selpercatinib huwa inibitur ħafif ta' P-gp.

Studji *in vitro* jindikaw li selpercatinib ma jinibixxi u ma jinduċix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 f'koncentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku.

Studji *in vitro* jindikaw li selpercatinib jinibixxi MATE1, u BCRP, iżda ma jinibixxi OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, u MATE2-K f'koncentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku. Selpercatinib jista' jżid il-kreatinina fis-serum billi jnaqqas is-sekrezzjoni mit-tubuli tal-kliewi permezz ta' inibizzjoni ta' MATE1.

### Assorbiment

Wara doża mill-ħalq ta' 160 mg, Retsevmo ġie assorbit malajr, b' $T_{max}$  ta' madwar sagħtejn. Il-medja ġeometrika assoluta tal-bijodisponibilità mill-ħalq kienet 73.2% (firxa: 60.2-81.5%).

### Effett tal-ikel

Meta mqabbla mal-AUC u  $s-C_{max}$  ta' selpercatinib fl-istat ta' sawm, l-AUC ta' selpercatinib żdiedet b'9% u  $s-C_{max}$  naqset b'14% wara għoti ta' doża waħda ta' 160 mg mill-ħalq lill-individwi f'saħħithom ma' ikla b'ammont kbir ta' xaħam. Dawn il-bidliet ma kinux meqjusa rilevanti b'mod kliniku. Għalhekk, selpercatinib jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

### Distribuzzjoni

Il-medja (CV%) tal-volum ta' distribuzzjoni ( $V_{ss}/F$ ) ta' selpercatinib, stmata permezz ta' analiżi PK ta' Popolazzjoni, hija 203.1 (69%) L wara għoti mill-ħalq ta' selpercatinib f'pazjenti adulti. 96% ta' selpercatinib huwa marbut mal-proteini tal-plażma tal-bniedem *in vitro* u l-irbit huwa indipendenti mill-koncentrazzjoni. Il-proporzjon tal-koncentrazzjoni tad-demem mal-plażma huwa 0.7.

### Bijotrasformazzjoni

Selpercatinib jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4. Wara għoti ta' doża radjutikkettata [ $^{14}C$ ] waħda ta' 160 mg ta' selpercatinib mill-ħalq lill-individwi f'saħħithom, selpercatinib mhux mibdul kien jagħmel 86% tal-komponenti radjutikkettati mkejla fil-plażma.

### Eliminazzjoni

Il-medja (CV%) tat-tneħħija (CL/F) ta' selpercatinib hija 5.5 (45%) L/siegħa u l-half-life hija 26.5 sigħat wara għoti ta' selpercatinib mill-ħalq f'pazjenti adulti. Wara għoti ta' doża radjutikkettata [ $^{14}C$ ] waħda ta' 160 mg ta' selpercatinib mill-ħalq lill-individwi f'saħħithom, 69% (14% mhux mibdul) tar-radjuattività mogħtija ġiet irkuprata fl-ippurgar u 24% (11.5% mhux mibdul) ġiet irkuprata fl-awrina.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Età, sess tal-persuna u piż tal-ġisem*

L-età (firxa: 12-il sena sa 92 sena) jew is-sess tal-persuna ma kellhom l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' Retsevmo. Pazjenti b'piż tal-ġisem < 50 kg għandhom jibdedw it-trattament

b'Retsevmo bid-doża ta' 120 mg darbtejn kuljum, filwaqt li pazjenti  $\geq 50$  kg għandhom jibdedw trattament b'Retsevmo b'doża ta' 160 mg darbtejn kuljum.

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-AUC<sub>0-∞</sub> ta' selpercatinib żdiedet b'7% f'individwi bi klassifikazzjoni hafifa, u 32% f'individwi bi klassifikazzjoni moderata ta' Child-Pugh. Għalhekk, l-esponiment għal selpercatinib (AUC) f'individwi b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-fwied (klassi A u B ta' Child-Pugh) huwa kumparabbli mal-esponiment ta' individwi f'saħħithom meta tingħata doża ta' 160 mg.

L-AUC<sub>0-∞</sub> ta' selpercatinib żdiedet b'77% f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (klassi C ta' Child-Pugh). Hemm *data* klinika limitata dwar is-sigurtà ta' selpercatinib f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. Għalhekk, hija rakkomandata modifikazzjoni fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Fi studju farmakoloġiku kliniku bl-użu ta' doża waħda ta' selpercatinib 160 mg, l-esponiment (AUC) ma kienx mibdul f'individwi b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliewi. Pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (eGFR <15 ml/min) u fuq id-dijalisi ma gewx studjati.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Abbażi ta' *data* farmakokinetika limitata, is-C<sub>max</sub> u l-AUC kienu jixxiebhu f'pazjenti adolexxenti, minn 12-18-il sena, u fl-adulti.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Saru studji b'doži ripetuti fil-firien ġovanili u adolexxenti/adulti u fi qżieqez adolexxenti/adulti ta' statura *mini* biex jikkarakterizzaw it-tossicità. Organi fil-mira tat-tossicità komuni għall-far u l-qażquż li jibqqa' żgħir kienu s-sistema ematopojetika, it-tessuti tal-limfa, l-ilsien, il-frixa, il-passaġġ gastrointestinali, il-parti epifisjali çatta tat-tkabbir u t-tessuti tar-riproduzzjoni tar-raġel. B'mod ġenerali t-tossicità jiet f'dawn l-organi kienu riversibbli; l-eċċezzjoni kienu t-tossicità fit-testikoli fl-annimali ġovanili u adolexxenti/adulti u tibdiliet fit-tkabbir tat-trufijiet tal-għadam fil-firien ġovanili. Tossicità riversibbli ġiet osservata fl-ovarji fil-qżieqez ta' statura *mini* biss. B'doži għoljin, tossicità gastrointestinali kkawżat morbidità b'esponimenti fil-qżieqez ta' statura *mini* li kienu b'mod ġenerali aktar baxxi mill-esponimenti determinati fil-bnedmin bid-doża rakkomandata. Fi studju wiehed fil-qżieqez ta' statura *mini*, n-nisa urew żieda żgħira riversibbli fit-titwil tal-QTc ta' madwar 12% meta mqabbla mal-kontrolli u 7% meta mqabbla mal-valuri ta' qabel id-doża. Organi fil-mira ta' tossicità osservata fil-firien biss kienu s-sinna ta' quddiem li taqta', il-fwied, il-vagina, il-pulmuni, il-glandola ta' Brunner u mineralizzazzjoni ta' ħafna tessuti assoċjata ma' iperfosfatemija. Dawn it-tossicità jiet li seħħew biss f'dawn l-organi tal-far kienu riversibbli.

#### Tossicità ġovanili

Espożizzjoni ta' selpercatinib ta' madwar 0.5-2 darbiet l-espożizzjoni fil-bniedem adult ikkawżat il-mortalità fil-firien iżgħar minn 21 ġurnata. Espożizzjoni komparabbli kienet ittollerata fil-firien b'età ta' 21 ġurnata u iżjed.

Firien ġovanili u adolexxenti/adulti u qżieqez adolexxenti/adulti ta' statura *mini* bit-trufijiet għat-tkabbir tal-għadam miftuħa li ngħataw selpercatinib urew tibdiliet mikroskopici ta' ipertrofija, iperplasja u displasja tal-kartilagħni tat-trufijiet għat-tkabbir tal-għadam (*physis*). Fil-firien ġovanili, id-displasja fit-trufijiet għat-tkabbir tal-għadam kienet irriversibbli u assoċjata ma' tnaqqis fit-tul tal-wirk u tnaqqis fid-densità tal-minerali fl-għadam. Ġew osservati tibdiliet skeletali fl-livelli ta' espożizzjoni ekwivalenti għal dawk li jidhru f'pazjenti adulti li jkunu qed jiehdu d-doża rakkomandata ta' 160 mg BID.

Firien ġovanili maskili mogħtija selpercatinib u li thallew jilhqu l-età riproduttiva wara li twaqqaf it-teħid, urew tnaqqis fil-kapaċità riproduttiva meta tghammru ma' firien nisa li ma kinux ittrattati. Tnaqqis fl-indiċi tal-fertilità u l-kopulazzjoni, żieda fit-telf kemm qabel u kemm wara l-

implantazzjoni, u tnaqqis fin-numru ta' embriji vijabbli, ġew osservati f' espożizzjoni ta' madwar 3.4 darbjet l-espożizzjoni ta' effikaċja fl-adulti.

### Tossicità tal-ġeni

Selpercatinib m'huwiex tossiku fuq il-ġeni b' dozi terapewtiċi. F' assaġġ tal-mikronukleju *in vivo* fil-firien, selpercatinib kien pożittiv f' konċentrazzjonijiet >7 darbjet is-C<sub>max</sub> bid-doża umana ta' 160 mg darbtejn kuljum. F' assaġġ tal-mikronukleju *in vitro* f' limfoċiti tad-demem periferali tal-bniedem, ġie osservat rispons ambigwu b' konċentrazzjoni madwar 485 darba s-C<sub>max</sub> bid-doża tal-bniedem.

### *Mutaġenesi*

Selpercatinib ma kkawżax mutazzjonijiet fl-assaġġ ta' mutaġenesi bil-batterji.

### Riskju ta' Kanċer

Ma sarux studji fit-tul biex jistmaw il-possibbiltà tar-riskju ta' kanċer għal selpercatinib.

### Tossicità fl-Embriju / Riskju Teratoġeniku

Abbażi ta' dejta minn studji dwar ir-riproduzzjoni fl-animali u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, selpercatinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. L-għoti ta' selpercatinib lil firien tqal matul l-organoġenesi b' esponimenti tal-omm li kienu bejn wieħed u iehor daqs daww osservati bid-doża rakkomadata tal-bniedem ta' 160 mg darbtejn kuljum wassal għal qtil u malformazzjonijiet tal-embriju.

### Tossicità fuq ir-riproduzzjoni

Riżultati ta' studji li saru fil-firien u fil-qżieqez li jibqgħu żgħar jissuġġerixxu li selpercatinib jista' jindebolixxi l-fertilità tal-irġiel u n-nisa.

Fi studju dwar fertilità fil-firien irġiel, ġie osservat tnaqqis dipendenti mid-doża fiċ-ċelluli riproduttivi u żamma tal-ispermatid b' livelli ta' esponiment sottokliniku (0.2 drabi l-esponiment kliniku bid-doża rakkomadata tal-bniedem) abbażi tal-AUC. Dawn l-effetti kienu assoċjati ma' tnaqqis fil-piż tal-organi, tnaqqis fil-motilità tal-isperma u żieda fin-numru ta' sperma mhux normali b' livelli ta' esponiment kliniku madwar darbtejn aktar bid-doża rakkomandata għall-bniedem abbażi tal-AUC. Sejbiet mikroskopici fl-istudju dwar il-fertilità fil-firien irġiel kienu konsistenti mal-effetti minn dozi ripetuti fl-istudji tal-firien u l-qżieqez li jibqgħu żgħar, li fihom diġenerazzjoni tat-testikoli mhux reversibbli dipendenti mid-doża kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-isperma luminali fl-epididime bil-livelli ta' esponiment sottokliniku abbażi tal-AUC (0.1 sa 0.4 drabi l-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata fil-bniedem).

Fi studju dwar il-fertilità u l-embriju bikri fil-firien nisa, ġie osservat tnaqqis tan-numru ta' ċikli tal-estrus kif ukoll qtil tal-embriju b' livelli ta' esponiment abbażi tal-AUC daqs l-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata fil-bniedem. Fi studji ta' dozi ripetuti fil-firien, ġew innutati l-modifikazzjoni taċ-ċelluli tal-epitelju tal-vagina biex jerġu l-mukus b' kornifikazzjoni taċ-ċelluli individwali u ċikli ta' estrus mibdula b' livelli ta' esponiment rilevanti b' mod kliniku abbażi tal-AUC. Fil-qżieqez li jibqgħu żgħar, ġie osservat tnaqqis fil-corpora lutea u/jew ċesti fil-corpora lutea b' livelli sottoklinici ta' esponiment kliniku abbażi tal-AUC (0.07 sa 0.3 darbjet l-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata fil-bniedem).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Kontenut tal-kapsula

Cellulose, microcrystalline  
Silica, colloidal anhydrous

#### Qoxra tal-kapsula

*Retsevmo 40 mg kapsuli ibsin*

Gelatina  
Titanium dioxide (E171)  
Iron Oxide (E172)

*Retsevmo 80 mg kapsuli ibsin*

Gelatina  
Titanium dioxide (E171)  
Brilliant Blue FCF (E133)

#### Kompożizzjoni tal-linka sewda tal-kapsuli

Shellac  
Ethanol (96 per cent),  
Isopropyl alcohol  
Butanol  
Propylene glycol  
Ilma, ppurifikat  
Soluzzjoni ta' Ammonia, koncentrata  
Potassium hydroxide  
Iron oxide iswed

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn kondizzjonijiet speċjali ta' ħażna.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

#### Flixxun tal-plastik

Kull pakkett fih flixxun 1 tal-HDPE b'tapp tal-plastik bil-kamin.

*Retsevmo 40 mg kapsuli ibsin*

Retsevmo 40 mg kapsuli ibsin huwa fornuta fi flixxun tal-HDPE ta' 60 pillola.

*Retsevmo 80 mg kapsuli ibsin*

Retsevmo 80 mg kapsuli ibsin huwa fornuta fi flixxun tal-HDPE ta' 60 pillola jew flixxun tal-HDPE ta' 120 pillola.

## Pakkett bil-folji

### *Retsevmo 40 mg kapsuli ibsin*

Jìgu f'kard b'folji tal-PCTFE/PVC issigillati b'fojl tal-aluminju, f'pakketti ta' 14, 42, 56 jew 168 kapsula iebsa.

### *Retsevmo 80 mg kapsuli ibsin*

Jìgu f'kard b'folji tal-PCTFE/PVC issigillati b'fojl tal-aluminju, f'pakketti ta' 14, 28, 56 jew 112 -il kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi u ghal immaniġġar iehor**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528BJ Utrecht  
L-Olanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 Frar 2021  
Data tal-aħħar tiġdid: 05 ta' Jannar 2024

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-  
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ  
KONDIZZJONALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU  
KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ  
KONDIZZJONALI**

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14a(4) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

| <b>Deskrizzjoni</b>   | <b>Data mistennija</b> |
|---|------------------------|
| Sabiex tiġi kkonfermata aktar l-effikaċja u s-sigurtà ta' selpercatinib fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tat-tirojde pożittiv għall-fużjoni RET, l-MAH għandu jissottometti d- <i>data</i> finali mill-istudju LIBRETTO-121.  | 30 ta' Ġunju 2025      |
| Sabiex tiġi kkonfermata aktar l-effikaċja u s-sigurtà ta' selpercatinib fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tat-tirojde pożittiv għall-fużjoni RET li qatt ma ġie trattat b'mod sistemiku qabel, l-MAH għandu jissottometti id- <i>data</i> finali mill-koorti 2 tal-istudju prinċipali LIBRETTO-001.  | 31 ta' Diċembru 2025   |
| Sabiex tiġi kkonfermata aktar l-effikaċja u s-sigurtà ta' selpercatinib fit-trattament ta' pazjenti b'tumuri solidi pożittivi għall-fużjoni RET apparti NSCLC u kanċer tat-tirojde, l-MAH għandu jissottometti d- <i>data</i> finali mill-pazjenti b'tumuri solidi pożittivi għall-fużjoni RET apparti NSCLC u kanċer tat-tirojde rreġistrati fl-istudju prinċipali LIBRETTO-001. | 31 ta' Diċembru 2025   |

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**FLIXKUN TAL-PLASTIK - KAXXI TAL-KARTUN GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 40 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Retsevmo 40 mg kapsuli ibsin  
selpercatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 40 mg selpercatinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi l-kontenut mhux użat kif suppost.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, L-Olanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1527/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Retsevmo 40 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**FLIXKUN TAL-PLASTIK - TIKKETTA GHALL-KAPSULI IBSIN 40 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Retsevmo 40 mg kapsuli ibsin  
selpercatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 40 mg selpercatinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Tużax jekk is-sigill ta' gewwa jkun imkisser.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi l-kontenut mhux użat kif suppost.



**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Logo ta' Lilly

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1527/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT BIL-FOLJI - KAXXI TAL-KARTUN GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 40 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Retsevmo 40 mg kapsuli ibsin  
selpercatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 40 mg selpercatinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14 -il kapsula iebsa  
42 kapsula iebsa  
56 kapsula iebsa  
168 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi l-kontenut mhux użat kif suppost.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, L-Olanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1527/004 (14 -il kapsula iebsa)

EU/1/20/1527/005 (42 kapsula iebsa)

EU/1/20/1527/006 (56 kapsula iebsa)

EU/1/20/1527/007 (168 kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Retsevmo 40 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**PAKKETT BIL-FOLJI – KARD BIL-FOLJI GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 40 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Retsevmo 40 mg kapsuli ibsin  
selpercatinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Lilly

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

filghodu

filghaxija

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**PAKKETT BIL-FOLJI – FOLJA BIEX TINTUŻA ĠEWWA L-KARDS BIL-FOLJI GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 40 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Retsevmo 40 mg  
selpercatinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Lilly

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**FLIXKUN TAL-PLASTIK - KAXXI TAL-KARTUN GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 80 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Retsevmo 80 mg kapsuli ibsin  
selpercatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg selpercatinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 kapsula iebsa  
120 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi l-kontenut mhux użat kif suppost.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, L-Olanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1527/002 (60 kapsula iebsa)  
EU/1/20/1527/003 (120 kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Retsevmo 80 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**FLIXKUN TAL-PLASTIK - TIKKETTA GHALL-KAPSULI IBSIN 80 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Retsevmo 80 mg kapsuli ibsin  
selpercatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg selpercatinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 kapsula iebsa  
120 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Tużax jekk is-sigill ta' ġewwa jkun imkisser.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi l-kontenut mhux użat kif suppost.



**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Logo ta' Lilly

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1527/002 (60 kapsula iebsa)  
EU/1/20/1527/003 (120 kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT BIL-FOLJI - KAXXI TAL-KARTUN GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 80 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Retsevmo 80 mg kapsuli ibsin  
selpercatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg selpercatinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14 -il kapsula iebsa  
28 kapsula iebsa  
56 kapsula iebsa  
112 -il kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi l-kontenut mhux użat kif suppost.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, L-Olanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1527/008 (14 -il kapsula iebsa)  
EU/1/20/1527/009 (28 kapsula iebsa)  
EU/1/20/1527/010 (56 kapsula iebsa)  
EU/1/20/1527/011 (112 -il kapsula iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Retsevmo 80 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**PAKKETT BIL-FOLJI – KARD BIL-FOLJI GHALL-KAPSULI IBSIN TA’ 80 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Retsevmo 80 mg kapsuli ibsin  
selpercatinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Lilly

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

filghodu

filghaxija

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**PAKKETT BIL-FOLJI – FOLJA BIEX TINTUŻA ĠEWWA L-KARDS BIL-FOLJI GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 80 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Retsevmo 80 mg  
selpercatinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Lilly

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Retsevmo 40 mg kapsuli ibsin**

**Retsevmo 80 mg kapsuli ibsin**

selpercatinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill -infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- Dan il-fuljett inkiteb daqs li kieku l-persuna li qed taqrah qed tiehu l-mediċina. Jekk inti qed tagħti din il-mediċina lill-ibnek/bintek, jekk jogħġbok biddel "inti" b'"ibnek/bintek" fil-fuljett kollu.

### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Retsevmo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Retsevmo
3. Kif għandek tiehu Retsevmo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Retsevmo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Retsevmo u għalxiex jintuża**

Retsevmo huwa mediċina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva selpercatinib.

Huwa jintuża biex jittratta l-kanċers li ġejjin li huma kkawżati minn ċerti bidliet mhux normali fil-gene RET u li nfixxu u/jew ma jistgħux jitneħħew b'operazzjoni:

- Tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer mhux b'ċelluli żgħar, fl-adulti li ma ġewx ittrattati preċedentement b'mediċina tat-tip inibitur ta' *RET*.
- Kanċer tat-tirojde (kwalunkwe tip) fl-adulti u fl-adolexxenti mill-età ta' 12-il sena u 'l fuq jekk trattament bil-jodju radjuattiv, meta jkun adattat, jonqos milli jikkontrolla l-kanċer tiegħek.
- Tip rari ta' kanċer tat-tirojde msejjaħ kanċer tal-medulla tat-tirojde fl-adulti u fl-adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq.
- Tumuri solidi (kanċer) f'partijiet oħra tal-ġisem fl-adulti wara li terapiji preċedenti naqsu milli jikkontrollaw il-kanċer.

It-tabib tiegħek se jagħmillek test biex jiċċekkja jekk il-kanċer tiegħek għandux bidla fil-gene RET biex jaċċerta ruħu li Retsevmo huwa tajjeb għalik.

#### **Kif jaħdem Retsevmo**

F'pazjenti li l-kanċer tagħhom jkollu bidla fil-gene RET, il-bidla fil-gene iġġiegħel il-ġisem jagħmel proteina mhux normali ta' RET, li tista' twassal għal tkabbir mhux ikkontrollat taċ-ċelluli u kanċer. Retsevmo jimblokka l-azzjoni tal-proteina mhux normali ta' RET u b'hekk jista' jdewwem jew iwaqqaf it-tkabbir tal-kanċer. Huwa jista' jgħin ukoll biex inixxef il-kanċer.

Jekk inti għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Retsevmo jew għalfejn din il-mediċina għet ordnata lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Retsevmo

### Tihux Retsevmo

- jekk inti allergiku għal selpercatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkata fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Retsevmo:

- Jekk għandek problemi fil-pulmun jew bin-nifs minbarra kanċer tal-pulmun.
- Jekk għandek pressjoni għolja
- Jekk wara elettrokardjogramma (ECG) qalulek li għandek immarkata linja mhux normali tal-qalb magħrufa bħala intervall QT mtawwal.
- Jekk għandek problemi bit-tirojde tiegħek jew bil-livelli tal-oromon tat-tirojde.
- Retsevmo jista' jaffettwa l-fertilità fin-nisa u fl-irġiel, li jista' jaffettwa l-ħila li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan huwa ta' thassib għalik.
- Jekk għandek storja riċenti ta' ħrug sinifikanti ta' demm.

Retsevmo jista' jikkawża reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bħal deni, raxx u uġiġh. Jekk inti thoss xi waħda minn dawn ir-reazzjonijiet, kellem lit-tabib tiegħek. Wara li jiċċekkja s-sintomi tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieħu l-kortikosteroidi sakemm is-sintomi tiegħek jgħaddu għall-aħjar.

Jista' jseħh tkissir ta' malajr taċ-ċelluli tal-kanċer (*tumour lysis syndrome*, TLS) meta tkun qed/a tieħu Retsevmo. Dan jista' jikkawża thabbit irregolari tal-qalb, insuffiċjenza tal-kliewi jew riżultati tat-test tad-demm li ma jkunux normali. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek passat mediku ta' problemi fil-kliewi jew pressjoni baxxa tad-demm, peress li dan jista' jżid ir-riskji assoċjati ma' TLS.

Retsevmo jista' jikkawża tkabbir mhux regolari jew ħsara fil-ġog tal-koxxa f'pazjenti pedjatriċi (<18-il sena t'età). Jekk ikollok uġiġh fil-ġenbejn jew fl-irkoppa jew tibda zzappap mingħajr ebda raġuni, kellem lit-tabib tiegħek.

Ara sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli", u kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi sintomi.

### X'se jiċċekkja t-tabib tiegħek qabel u wara t-trattament tiegħek

- Retsevmo, jista' jikkawża infjammazzjoni severa, ta' periklu għall-ħajja jew fatali tal-pulmun. It-tabib tiegħek se jiċċekkjak għas-sintomi qabel u waqt it-trattament b'Retsevmo. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi sintomi ta' problemi fil-pulmun li jinkludu qtugħ ta' nifs, sogħla u temperatura li għoliet.
- Retsevmo jista' jaffettwa l-pressjoni tad-demm tiegħek. Se tittehidlek il-pressjoni qabel u matul it-trattament b'Retsevmo.
- Retsevmo jista' jaffettwa l-mod kif jaħem il-fwied. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tiżviluppa problemi inkluz: suffejra (sfurija fl-abjad tal-ġhajnejn u fil-ġilda), telf t'aptit, nawsjja jew rimettar, jew uġiġh in-naħa ta' fuq tal-lemin taż-żona tal-istonku.
- Retsevmo jista' jwassal għal ECGs mhux normali. Inti se jittehidlek ECG qabel u matul it-trattament b'Retsevmo. Għid lit-tabib tiegħek jekk itik ħass ħażin minħabba li jista' jkun sintomu ta' ECG mhux normali.
- Retsevmo jista' jaffettwa kif taħdem it-tirojde tiegħek. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tat-tirojde tiegħek qabel u waqt it-trattament b'Retsevmo.
- Se jkollok testijiet regolari tad-demm qabel u matul it-trattament b'Retsevmo, biex jiġu ċċekkjati l-funzjoni tal-fwied u l-elettroliti (bħal sodju, potassju, manjesju u kalċju) fid-demm tiegħek.
- Jekk inti għandek inqas minn 18-il sena t'età, it-tabib tiegħek jista' jiċċekkjak it-tkabbir tiegħek waqt it-trattament. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk għandek xi wġiġh fil-ġenbejn, fl-irkoppa jew fir-riġlejn.



## **Tfal u adolexxenti**

Retsevmo mhuwiex qiegħed biex jintuża f'pazjenti li għandhom anqas minn 18-il sena b'kanċer tal-pulmun.

L-indikazzjonijiet għall-kanċer tat-tirojde (li jinkludu kanċer tal-medulla tat-tirojde) ma jkoprux tfal taħt l-età ta' 12-il sena.

## **Mediċini oħra u Retsevmo**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Retsevmo jekk inti qed tieħu dawn li ġejjin:

- mediċini li jistgħu jżidu l-konċentrazzjoni ta' Retsevmo fid-demm:
  - o Clarithromycin (antibijotiku li jintuża biex jitratta infezzjonijiet bil-batterji)
  - o Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole (użati biex jitrattaw infezzjonijiet bil-fungu)
  - o Atazanavir, ritonavir, cobicistat (użati biex jitrattaw infezzjoni tal-HIV/AIDS)
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Retsevmo:
  - o Carbamazepine (użat għat-trattament ta' epilessija, uġiġh min-nervituri, disturb bipolari)
  - o Rifampicin (użat biex jitratta t-tuberkulozi (TB) u xi infezzjonijiet oħra)
  - o St. John's wort (prodott magħmul mill-ħxejjex użat biex jitratta depressjoni ħafifa u ansjetà)
  - o Omeprazole, lansoprazole, jew inibituri oħra tal-pompa tal-proton użati biex jitrattaw hruq ta' stonku, ulċeri, u rifluss tal-aċidu tal-istonku. Jekk inti qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini, hu Retsevmo ma' ikla prinċipali
  - o Ranitidine, famotidine jew imblokkaturi oħra tar-riċetturi H2 użati biex jitrattaw ulċeri u rifluss tal-aċidu. Jekk inti qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini, għandek toħodhom aagħtejn wara li tieħu Retsevmo
- il-konċentrazzjoni fid-demm ta' dawn il-mediċini tista' tiżdied b'Retsevmo
  - o Repaglinide (użat biex jitratta d-dijabete tat-tip 2 u l-kontroll taz-zokkor fid-demm)
  - o Dasabuvir (użat biex jitratta l-epatite C)
  - o Selexipag (użat biex jitratta l-pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun)
  - o Digoxin (użat biex jitratta disturbi tal-qalb)
  - o Lovastatin u simvastatin (użati biex jitrattaw il-kolesterol għoli)
  - o Dabigatran (użat biex jippreveni u jitratta l-koaguli fid-demm)
- mediċini li jistgħu jkunu inqas effettivi meta jittieħdu ma' Retsevmo:
  - o Levothyroxine (użat għat-trattament tal-ipotirojdiżmu)

## **Tqala, treddiġh u fertilità**

### Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Inti m'għandekx tuża Retsevmo matul it-tqala, minħabba li l-effett ta' Retsevmo fuq it-tarbija mhux imwielda mhuwiex magħruf.

### Treddiġh

Treddax waqt it-trattament b'Retsevmo minħabba li Retsevmo jista' jkun ta' deni għat-tarbija li titredda'. Mhux magħruf jekk Retsevmo jgħaddix għol-ħalib tas-sider tal-bniedem. Inti m'għandekx tredda' għal mill-anqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Retsevmo.

### Kontraċezzjoni

Huwa rrakkomandat li n-nisa jevitaw joħorgu tqal u li l-irġiel ma jgibux tfal matul it-trattament b'Retsevmo, minħabba li din il-mediċina tista' tkun ta' deni għat-tarbija. Jekk ikun hemm xi

possibbiltà li l-persuna li tiehu din il-medicina tista' tinqabad tqila jew iġġib tfal, huma għandhom jużaw kontraċezzjoni matul it-trattament u għal mill-anqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Retsevmo.

### Fertilità

Retsevmo jista' jaffettwa l-kapaċità tiegħek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek sabiex itik parir dwar il-preservazzjoni tal-fertilità qabel it-trattament.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Għandek toqgħod attent hafna meta ssuq u tuża magni minħabba li inti tista' thossok għajjen jew stordut waqt li inti tkun qed tiehu Retsevmo.

### **3. Kif għandek tiehu Retsevmo**

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek, bid-doża li giet ordnata lilek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk għandek xi dubju.

#### **Kemm għandek tiehu**

It-tabib se jagħmillek riċetta għall-aħjar doża għalik. L-ogħla doża rrakkomandata hija kif ġej:

- Inqas minn 50 kg ta' piż tal-ġisem: 120 mg darbtejn kuljum.
- 50 kg ta' piż tal-ġisem jew iżjed: 160 mg darbtejn kuljum.

Retsevmo jittiehed darbtejn kuljum bejn wieħed u ieħor fl-itess hin tal-jum kuljum, l-aħjar filgħodu u filgħaxija.

Jekk inti jkollok ċerti effetti sekondarji waqt li tkun qed tiehu Retsevmo it-tabib tiegħek jista' jbaxxilek id-doża jew iwaqqaflek it-trattament b'mod temporanju jew permanenti.

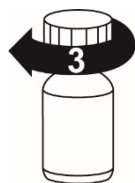
Inti tista' tiehu l-kapsuli mal-ikel jew minghajru. Ibla' l-kapsula sħiħa ma' tazza ilma. Tomgħodx, tfarrakx u taqsamx il-kapsula qabel tiblghha.

Retsevmo huwa disponibbli f'pakketti bil-folji u fi fliexken. Il-fliexkun huwa protett minn għatu tal-plastik bil-kamin:

Biex tifath il-fliexkun, aghfas l-għatu tal-plastik bil-kamin 'l isfel filwaqt li ddawwar lejn ix-xellug kif muri fl-istampa.



Biex tagħlaq il-fliexkun, dawwar l-għatu lejn il-lemin u ssikka.



#### **Jekk tiehu Retsevmo aktar milli suppost**

Jekk inti tiehu wisq kapsuli, jew jekk xi hadd ieħor jiehu l-medicina tiegħek, ikkuntattja tabib jew sptar għall-parir. Jista' jkun meħtieġ trattament mediku.

### **Jekk tinsa' tiehu Retsevmo**

Jekk tirremetti wara li tiehu d-doża jew tinsa tiehu d-doża, hu d-doża li jkun imissek fil-hin tas-soltu. Tihux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu jew li tkun irremettejt.

### **Jekk tieqaf tiehu Retsevmo**

Tiqafx tiehu Retsevmo ħlief jekk jgħidlek tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatment għal kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin:

- Problemi fil-pulmun jew bin-nifs minbarra kanċer tal-pulmun b'sintomi bħal qtugħ ta' nifs, soġħla u temperature li għoliet (li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)
- Problemi fil-fwied (li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 u jistgħu jkunu assoċjati ma' riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demmm tal-fwied, bħal żieda fl-enzimi tal-fwied) inkluż: sfurija fil-ġilda u fl-għajnejn (suffejra), awrina tiskura, telf ta' aptit, nawsja jew rimettar, jew uġiġh in-naħa ta' fuq tal-lemin taż-żona tal-istonku
- Reazzjoni allergika li ssoltu tidher bħala deni u uġiġh fil-muskoli u fil-ġogi segwit minn raxx (li jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10)
- Pressjoni għolja (li tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)
- Ħruġ ta' demm bis-sintomi bħal tisgħol id-demmm

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi waħda minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)**

- Livelli baxxi ta' calcium fid-demmm
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (eż. limfoċiti, newtrofili, eċċ.)
- Livelli baxxi ta' albumin fid-demmm
- Żamma tal-fluwidu li tista' tikkawża nefha f'idejk jew fl-għekiesi (edima)
- Dijarea
- Żieda fil-livelli tal-kreatinina f'testijiet tad-demmm, li jistgħu jindikaw li l-kliewi mhumiex qed jaħdmu kif suppost (disturbi tal-kliewi)
- Għeja kbira jew għeja
- Ħalq xott
- Livelli baxxi ta' sodium fid-demmm
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm, li jista' jikkawża ħruġ ta' demm u/jew tbengil
- Raxx
- Uġiġh fiż-żaqq
- Stitikezza
- Livelli baxxi ta' emoglobina, li jistgħu jikkawżaw l-anemija
- Livelli baxxi ta' magnesium fid-demmm
- Nawsja (thossok imdardar)
- Uġiġh ta' ras
- Rimettar
- Sintomi ta' ħruġ ta' demm
- Impotenza
- Tnaqqis fl-aptit
- ECG mhux normali
- Livelli baxxi ta' potassium fid-demmm
- Sturdament
- Infezzjoni fil-passaġġ urinarju
- Deni jew temperatura għolja
- Infjammazzjoni tal-membrana mukoża tal-ħalq

- Tnaqqis fl-attività tat-tirojde

### **Komuni (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 100)**

- Jista' jakkumula fluwidu tal-limfa fir-rita li tiksi l-pulmuni tiegħek jew il-kavità tal-istonku tiegħek, li jista' jikkawża problemi biex tiehu n-nifs jew tkabbir tal-istonku
- Tkabbir mhux regolari jew ħsara fil-ġog tal-koxxa li tikkawża wġiħ jew li timxi mzappap f' pazjenti < 18-il sena t'età

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Retsevmo**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkun jew il-kard bil-folji u l-kaxxa tal-kartun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina ma teħtieġ l-ebda kondizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li s-sigill ta' gewwa mkisser jew jekk jidhru sinjali ta' tbgħabis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Retsevmo**

Is-sustanza attiva hija selpercatinib. Kull kapsula iebsa fiha 40 jew 80 mg selpercatinib.

Is-sustanzi l-oħra huma:

- Kontenut tal-kapsula: colloidal anhydrous silica, microcrystalline cellulose
- Qoxra tal-kapsula 40 mg: gelatin, titanium dioxide (E171), u iron oxide (E172).
- Qoxra tal-kapsula 80 mg: gelatin, titanium dioxide (E171), u brilliant blue FCF (E133).
- Linka sewda: Shellac, Ethanol (96 per cent), Isopropyl alcohol, Butanol, Propylene glycol, Ilma ppurifikat, Soluzzjoni tal-ammonja (ikkoncentrat), Potassium hydroxide, Iron oxide iswed

### **Kif jidher Retsevmo u l-kontenut tal-pakkett**

Retsevmo 40 mg jiġi fornut bħala kapsula griża opaka iebsa tal-ġelatina, bil-kitba "Lilly", "3977" u "40 mg" bl-iswed.

Retsevmo 80 mg jiġi fornut bħala kapsula blu opaka iebsa tal-ġelatina, bil-kitba "Lilly", "2980" u "80 mg" bl-iswed.

Retsevmo huwa disponibbli fi flixkun abjad opak b'tapp tal-plastik bil-kamin, li jkun fih 60 kapsula iebsa ta' 40 mg u jew 60 jew 120 kapsula iebsa ta' 80 mg. Kull kaxxa tal-kartun jkun fiha flixkun wiehed.

Retsevmo huwa disponibbli f'pakketti ta' folji ta' 14, 42, 56 jew 168 kapsula iebsa ta' 40 mg u 14, 28, 56 jew 112 -il kapsula iebsa ta' 80 mg.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, L-Olanda.

### **Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **România**

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

#### **Ireland**

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

#### **Slovenija**

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

**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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.**

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>