

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Retsevmo 40 mg trde kapsule

Retsevmo 80 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Retsevmo 40 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg selperkatiniba.

Retsevmo 80 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 80 mg selperkatiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule

Retsevmo 40 mg trde kapsule

Siva neprosojna kapsula velikosti 6 mm x 18 mm (velikost 2), s črno natisnjenimi oznakami »Lilly«, »3977« in »40 mg«.

Retsevmo 80 mg trde kapsule

Modra neprosojna kapsula velikosti 8 mm x 22 mm (velikost 0), s črno natisnjenimi oznakami »Lilly«, »2980« in »80 mg«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Retsevmo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih z:

- napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), pozitivnim na fuzijo RET, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem RET;

Zdravilo Retsevmo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let in več, z:

- napredovalim rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET, ki so neodzivni na radioaktivni jod (kadar je radioaktivni jod primeren)
- napredovalim medularnim rakom ščitnice (MTC-Medullary Thyroid Cancer) z mutacijo RET.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Retsevmo morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Testiranje gena RET

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Retsevmo je treba z validiranim testom potrditi prisotnost fuzije gena RET (pri NSCLC in nemedularnem raku ščitnice) ali mutacije gena RET (pri MTC).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Retsevmo na podlagi telesne mase je:

- Manj kot 50 kg: 120 mg dvakrat na dan.
- 50 kg ali več: 160 mg dvakrat na dan.

Če bolnik bruha ali izpusti odmerek, mu je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti.

Zdravljenje se mora nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Obstoječi odmerek selperkatiniba je treba zmanjšati za 50 %, če ga dajemo skupaj z močnim zaviralcem CYP3A. Ob prekinitvi zdravljenja z zaviralcem CYP3A je treba odmerek selperkatiniba povečati (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca) na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca.

Prilagajanje odmerkov

Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitve odmerjanja in/ali zmanjšanje odmerka. Prilagoditve odmerka zdravila Retsevmo so povzete v preglednici 1 in preglednici 2.

Preglednica 1 Priporočene prilagoditve odmerka zdravila Retsevmo pri pojavu neželenih učinkov na podlagi telesne mase

Prilagoditev odmerka	Odrasli in mladostniki ≥ 50 kg	Odrasli in mladostniki < 50 kg
Začetni odmerek	160 mg peroralno dvakrat na dan	120 mg peroralno dvakrat na dan
Prvo zmanjšanje odmerka	120 mg peroralno dvakrat na dan	80 mg peroralno dvakrat na dan
Drugo zmanjšanje odmerka	80 mg peroralno dvakrat na dan	40 mg peroralno dvakrat na dan
Tretje zmanjšanje odmerka	40 mg peroralno dvakrat na dan	ni primerno

Preglednica 2 Priporočene prilagoditve odmerka pri pojavu neželenih učinkov

Neželeni učinek		Prilagoditev odmerka
Zvišanje vrednosti ALT ali AST	3. ali 4. stopnje	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinite odmerjanje do zmanjšanja toksičnosti na izhodiščno vrednost (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Zdravljenje nadaljujte z odmerkom, zmanjšanim za dve odmerni ravni. • Če bolnik po vsaj dveh tednih prenaša selperkatinih brez ponovnega zvišanja vrednosti ALT ali AST, povečajte odmerek za eno odmerno raven. • Če bolnik prenaša selperkatinih brez ponovitve vsaj štiri tedne, povečajte odmerek na odmerek, kakršnega je jemal pred pojavom zvišanja vrednosti ALT ali AST 3. ali 4. stopnje. • Če se zvišanja vrednosti ALT ali AST 3. in 4. stopnje ponovijo kljub prilagoditvi odmerka, trajno prekinite zdravljenje s selperkatinihom.
Preobčutljivost	Vseh stopenj	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinite odmerjanje do izzvenenja toksičnosti in uvedite kortikosteroide v odmerku 1 mg/kg (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Nadaljujte zdravljenje s selperkatinihom v odmerku 40 mg dvakrat na dan ob sočasnem nadaljevanju zdravljenja s steroidi. Ob ponovljeni preobčutljivosti ukinite zdravljenje s selperkatinihom. • Če bolnik po vsaj sedmih dneh prenaša selperkatinih brez ponovljene preobčutljivosti, postopoma povečajte odmerek selperkatiniha za eno odmerno raven na teden, dokler ne dosežete odmerka pred pojavom preobčutljivosti. Ko bolnik prenaša selperkatinih vsaj sedem dni v končnem odmerku, postopoma zmanjšujte odmerek steroida.
Podaljšanje intervala QT	3. stopnje	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinite odmerjanje pri intervalih QTcF > 500 ms, dokler se QTcF ne vrne na vrednost < 470 ms ali izhodiščno vrednost (glejte poglavje 4.4). • Nadaljujte zdravljenje s selperkatinihom v naslednjimanijši odmerni ravni.
	4. stopnje	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno prekinite zdravljenje s selperkatinihom, če podaljšanje intervala QT ostaja neobvladano tudi po dveh zmanjšanih odmerka ali če ima bolnik znake ali simptome resne aritmije.

Hipertenzija	3. stopnje	<ul style="list-style-type: none"> • Bolnikov krvni tlak je treba uravnati pred začetkom zdravljenja. • Zdravljenje s selperkatinihom je treba začasno prekiniti ob medicinsko pomembni hipertenziji, dokler ni uravnana z antihipertenzivnim zdravljenjem. Odmerjanje je treba nadaljevati z naslednjim manjšim odmerkom, če je klinično indicirano (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
	4. stopnje	<ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje s selperkatinihom je treba trajno prekiniti, če medicinsko pomembne hipertenzije ni mogoče uravnati.
Hemoragični dogodki	3. stopnje	<ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje s selperkatinihom je treba prekiniti do okrevanja na izhodiščno raven. Zdravljenje nadaljujte z manjšim odmerkom. • Če se po prilagoditvi odmerka dogodki 3. stopnje ponovijo, trajno prekinite zdravljenje s selperkatinihom.
	4. stopnje	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno prekinite zdravljenje s selperkatinihom.
Intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pnevmonitis	2. stopnje	<ul style="list-style-type: none"> • Dokler simptomi ne minejo, prekinite zdravljenje s selperkatinihom. • Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. • Pri ponovitvi IPB/pnevmonitisa ukinite zdravljenje s selperkatinihom.
	3. ali 4. stopnje	<ul style="list-style-type: none"> • Ukinite zdravljenje s selperkatinihom.
Drugi neželeni učinki	3. ali 4. stopnje	<ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje s selperkatinihom je treba prekiniti do okrevanja na izhodiščno raven. Zdravljenje nadaljujte z manjšim odmerkom. • Če se po prilagoditvi odmerka dogodki 4. stopnje ponovijo, trajno prekinite zdravljenje s selperkatinihom.

Posebne populacije

Starejši

Prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Med bolniki, starimi ≥ 65 let, in mlajšimi bolniki na splošno niso opazili razlik v neželenih učinkih, ki so se pojavili med zdravljenjem, ali učinkovitosti selperkatiniha. Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je na voljo malo podatkov.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Podatkov pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali pri bolnikih na dializi ni (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter je pomembno skrbno spremljanje. Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Bolniki s hudo (razred C po Child-Pughu) okvaro jeter morajo prejemati odmerek 80 mg selperkatiniha dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2)

Pediatrična populacija

Zdravilo Retsevmo se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let.

Podatkov pri otrocih ali mladostnikih z NSCLC, pozitivnim na fuzijo RET, ni.

Zdravilo Retsevmo je namenjeno uporabi od starosti 12 let naprej za zdravljenje bolnikov z MTC z mutacijo RET in rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET (glejte poglavje 5.1). Pri MTC z mutacijo RET in raku ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET, je podatkov pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, zelo malo. Bolniki morajo prejemati odmerke na podlagi telesne mase (glejte poglavje 4.2). Na podlagi rezultatov predklinične študije (glejte poglavje 5.3) je treba pri bolnikih mladostnikih spremljati odprte rastne ploščice. O prekinitvi ali prenehanju odmerjanja je treba razmisliti glede na resnost nepravilnosti ravnih ploščic in na podlagi ocene tveganja in koristi pri posamezniku.

Način uporabe

Zdravilo Retsevmo je namenjeno za peroralno uporabo.

Kapsule je treba pogoltniti cele (bolniki kapsule pred zaužitjem ne smejo odpirati, drobiti ali žvečiti) in se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

Bolniki naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času.

Če se zdravilo Retsevmo jemlje sočasno z zaviralcem protonske črpalke, ga je treba zaužiti z obrokom (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Retsevmo je treba vzeti dve uri pred zaužitjem antagonistov histaminskih receptorjev H₂ ali 10 ur po tem (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pnevmonitis

Pri bolnikih, zdravljenih s selperkatinihom, so poročali o hudih, življenje ogrožajočih ali smrtnih primerih IPB/pnevmonitisa (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na IPB/pnevmonitis. Zdravljenje s selperkatinihom je treba prekiniti, pri bolnikih pa je treba nemudoma opraviti preiskavo za IPB, če se pokažejo akutni simptomi na dihalih oziroma poslabšanje simptomov dihanja, ki bi lahko kazali na IPB (npr. dispneja, kašelj in povišana telesna temperatura), ter jih zdraviti, kot je medicinsko primerno. Na podlagi resnosti IPB/pnevmonitisa je treba prekiniti odmerjanje selperkatiniha, zmanjšati njegov odmerek ali ga trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST)

Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinih, so poročali o zvišanju vrednosti ALT ≥ 3 . stopnje in zvišanju vrednosti AST ≥ 3 . stopnje. Vrednosti ALT in AST je treba spremljati pred začetkom zdravljenja s selperkatinihom, prve tri mesece vsaka dva tedna, enkrat mesečno naslednje tri mesece zdravljenja in nato tako, kot je klinično indicirano. Glede na zvišanje vrednosti ALT ali ALT bo morda potrebna prilagoditev odmerka selperkatiniha (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija

Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinih, so poročali o hipertenziji (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja s selperkatinihom je treba uravnati bolnikov krvni tlak ter ga spremljati med zdravljenjem s selperkatinihom in po potrebi zdraviti s standardnim antihipertenzivnim zdravljenjem. Glede na zvišanje krvnega tlaka bo morda potrebna prilagoditev odmerka selperkatiniha (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje s selperkatinihom je treba trajno prekiniti, če medicinsko pomembne hipertenzije z antihipertenzivnim zdravljenjem ni mogoče obvladati.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinib, so poročali o podaljšanju intervala QT (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih s stanji, kot je prirojeni sindrom dolgega intervala QT ali pridobljeni sindrom dolgega intervala QT, ali drugimi kliničnimi stanji, ki povečajo nagnjenost k aritmijam, je treba selperkatinib uporabljati previdno.

Pred začetkom zdravljenja s selperkatinibom morajo imeti bolniki interval $QTcF \leq 470$ ms in vrednosti elektrolitov v serumu v normalnem razponu. Elektrokardiograme in vrednosti elektrolitov v serumu je treba spremljati pri vseh bolnikih po enem tednu zdravljenja s selperkatinibom, vsaj enkrat mesečno prvih šest mesecev, nato pa tako, kot je klinično indicirano, s prilagajanjem pogostnosti glede na dejavnike tveganja, vključno z drisko, bruhanjem in/ali navzeo. Pred uvedbo zdravljenja s selperkatinibom in med zdravljenjem je treba korigirati hipokaliemijo, hipomagneziemijo in hipokalcemijo. Pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, pogosteje spremljajte interval QT z EKG.

Morda bo potrebna prekinitev odmerjanja ali prilagoditev odmerka selperkatiniba (glejte poglavje 4.2).

Hipotiroidizem

Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinib, so poročali o hipertiroidizmu (glejte poglavje 4.8). Pri vseh bolnikih so ob izhodišču priporočljive laboratorijske meritve delovanja žleze ščitnice. Bolnike z obstoječim hipotiroidizmom je treba pred uvedbo zdravljenja s selperkatinibom zdraviti v skladu s standardno medicinsko prakso. Vse bolnike je treba med zdravljenjem s selperkatinibom skrbno spremljati glede znakov in simptomov disfunkcije žleze ščitnice. Delovanje žleze ščitnice je treba preverjati redno ves čas zdravljenja s selperkatinibom. Bolnike, pri katerih se pojavi disfunkcija žleze ščitnice, je treba zdraviti v skladu s standardno medicinsko prakso, vendar se bolniki lahko nezadostno odzovejo na nadomestno zdravljenje z levotiroksinom (T4), saj selperkatinib lahko zavira pretvorbo levotiroksina v trijodtironin (T3), zato bo morda potrebno dodajanje liotironina (glejte poglavje 4.5).

Močni induktorji CYP3A4

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost selperkatiniba (glejte poglavje 4.5).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku selperkatiniba uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko metodo. Moški s partnericami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku selperkatiniba uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

Plodnost

Na podlagi nekliničnih ugotovitev o varnosti je plodnost pri moških in ženskah zaradi zdravljenja z zdravilom Retsevmo lahko ogrožena (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Moški in ženske naj se pred zdravljenjem posvetujejo o ohranitvi plodnosti.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinib, so poročali o preobčutljivosti, pri čemer so večino dogodkov opazili pri bolnikih z NSCLC, predhodno zdravljenimi z imunoterapijo z zaviralci PD-1/PD-L1 (glejte poglavje 4.8). Znaki in simptomi preobčutljivosti so vključevali povišano telesno temperaturo, izpuščaj in artralgijske ali mialgijske s sočasnimi zmanjšanjem števila trombocitov ali zvišanjem vrednosti aminotransferaz.

Ob pojavu preobčutljivosti prekinite zdravljenje s selperkatinibom in začnite zdravljenje s steroidi. Glede na stopnjo preobčutljivostnih reakcij bo morda potrebna prilagoditev odmerka selperkatiniba (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje s steroidi je treba nadaljevati, dokler bolnik ne doseže ciljnega

odmerka, nato pa je treba odmerek steroidov postopoma zmanjševati. Ob ponovljeni preobčutljivosti trajno prekinite zdravljenje s selperkatinihom.

Krvavitve

Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinih, so poročali o hudih, tudi smrtnih hemoragičnih dogodkih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z življenje ogrožajočo krvavitvijo ali ponovljeno hudo krvavitvijo trajno prekinite zdravljenje s selperkatinihom (glejte poglavje 4.2).

Sindrom tumorske lize (TLS – Tumour Lysis Syndrome)

Pri bolnikih, zdravljenih s selperkatinihom, so opazili primere TLS. Dejavniki tveganja za TLS vključujejo veliko tumorsko breme, obstoječo kronično ledvično insuficienco, oligurijo, dehidracijo, hipotenzijo in kisel urin. Te bolnike je treba skrbno spremljati in jih zdraviti, kot je klinično indicirano, ter razmisliti o ustreznih profilaksi, vključno s hidracijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko selperkatiniha

Selperkatinih se presnavlja preko CYP3A4. Zato lahko zdravila, ki lahko vplivajo na aktivnost encima CYP3A4, spremenijo farmakokinetiko selperkatiniha.

Selperkatinih je *in vitro* substrat P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein), vendar kot kaže, ta prenašalca ne omejujeta peroralne absorpcije selperkatiniha, saj je njegova peroralna biološka uporabnost 73-odstotna, izpostavljenost pa se je s sočasno uporabo zaviralca P-gp rifampicina minimalno povečala (povečanje AUC₀₋₂₄ selperkatiniha za približno 6,5 % in C_{max} za 19 %).

Učinkovine, ki lahko povečajo koncentracije selperkatiniha v plazmi

Sočasna uporaba enkratnega 160 mg odmerka selperkatiniha in itraconazola, močnega zaviralca CYP3A, je povečala C_{max} selperkatiniha za 30 %, AUC pa za 130 %, v primerjavi s selperkatinihom, danim samostojno. Če je treba močne zaviralce CYP3A in/ali P-gp, med drugim ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, posakonazol in nefazodon, dajati sočasno, je treba odmerek selperkatiniha zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Učinkovine, ki lahko zmanjšajo koncentracije selperkatiniha v plazmi

Sočasna uporaba rifampicina, močnega induktorja CYP3A4, je povzročila zmanjšanje AUC selperkatiniha za približno 87 % in C_{max} za približno 70 % v primerjavi z uporabo samega selperkatiniha, zato se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med drugim karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, rifabutina, rifampicina in šentjanževke (*Hypericum perforatum*), izogibati.

Učinki selperkatiniha na farmakokinetiko drugih zdravil (povečanje koncentracije le-teh v plazmi)

Občutljivi substrati CYP2C8

Selperkatinih je povečal C_{max} oz. AUC repaglinida (substrata CYP2C8) za približno 91 % oziroma 188 %. Zato se je treba sočasni uporabi občutljivih substratov CYP2C8 (npr. amodiakina, cerivastatina, enzalutamida, paklitaksela, repaglinida, torasemida, sorafeniba, rosigitazona, buprenorfina, seleksipaga, dasabuvirja in montelukasta) izogibati.

Občutljivi substrati CYP3A4

Selperkatinih je povečal C_{max} in AUC midazolama (substrata CYP3A4) za približno 39 % oziroma 54 %. Zato se je treba sočasni uporabi občutljivih substratov CYP3A4 (npr. alfentanila, avanafila,

buspirona, konivaptana, darifenacina, darunavirja, ebastina, lomitapida, lovastatina, midazolama, naloksegola, nizoldipina, sakvinavirja, simvastatina, tipranavirja, triazolama, vardenafila) izogibati.

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na želodčni pH

Topnost selperkatina je odvisna od pH, pri čemer je topnost pri višjem pH manjša. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki selperkatina ob sočasni uporabi večkratnih dnevni odmerkov ranitidina (antagonista histaminskih receptorjev H₂), danega dve uri po odmerku selperkatina, niso opazili.

Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci protonske črpalke

Ob sočasni uporabi večkratnih dnevni odmerkov omeprazola (zaviralca protonske črpalke) sta se AUC_{0-INF} in C_{max} selperkatina zmanjšali, kadar so selperkatina dali na tešče. Ob sočasni uporabi večkratnih dnevni odmerkov omeprazola se AUC_{0-INF} in C_{max} selperkatina nista pomembno spremenili, kadar so zdravilo Retsevmo dali s hrano.

Sočasna uporaba zdravil, ki so substrati za prenašalce

Selperkatina zavira prenašalca v ledvicah, beljakovino za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE1 – Multidrug and Toxin Extrusion protein 1). *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja selperkatina in klinično pomembnih substratov prenašalca MATE1, kot je kreatinin (glejte poglavje 5.2).

Selperkatina je *in vitro* zaviralec P-gp in BCRP. *In vivo* je selperkatina povečal C_{max} in AUC dabigatrana, substrata P-gp, za 43 % oziroma 38 %. Zato je ob jemanju občutljivega substrata P-gp (npr. feksofenadina, dabigatraneteksilata, kolhicina, saksagliptina) in zlasti tistih z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksina) potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Zdravila, ki so lahko manj učinkovita ob sočasnem dajanju s selperkatinom

Selperkatina lahko zavira dejodinozo D2, s čimer zmanjša pretvorbo levotiroksina (T4) v trijodtironin (T3). Bolniki se zato lahko nezadostno odzovejo na nadomestno zdravljenje z levotiroksinom, zato bo morda potrebno dodajanje liotironina (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku selperkatina uporabljati visoko učinkovito kontracepcijsko metodo. Moški s partnericami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku selperkatina uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi selperkatina pri nosečnicah ni na voljo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Retsevmo ni priporočljivo za uporabo med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. V nosečnosti se lahko uporablja le, če je morebitna korist večja od morebitnega tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se selperkatiniib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti. Ženske morajo med zdravljenjem z zdravilom Retsevmo prekiniti dojenje in ne smejo dojiti še vsaj en teden po zadnjem odmerku.

Plodnost

Podatkov o vplivu selperkatiniiba na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Izsledki študij na živalih kažejo, da je plodnost pri moških in ženskah zaradi zdravljenja z zdravilom Retsevmo lahko ogrožena (glejte poglavje 5.3). Moški in ženske naj se pred zdravljenjem posvetujejo o ohranitvi plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Retsevmo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba naročiti, da naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če se jim med zdravljenjem z zdravilom Retsevmo pojavi utrujenost ali omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši ($\geq 1,0$ %) resni neželeni učinki so pljučnica (6,6 %), krvavitev (3,2 %), bolečine v trebuhu (2,9 %), driska (2,0 %), preobčutljivost (1,9 %), bruhanje (1,8 %), zvišanje vrednosti kreatinina v krvi (1,6 %), zvišanje vrednosti ALT (1,3 %), zvišanje vrednosti AST (1,3 %), pireksija (1,3 %), utrujenost (1,2 %), navzea (1,2 %), glavobol (1,1 %), hiltoraks (1,0 %) in hipertenzija (1,0%).

Do trajne prekinitve zdravljenja z zdravilom Retsevmo zaradi neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, ne glede na povezavo, je prišlo pri 9,6 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so pripeljali do trajne prekinitve zdravljenja (pri treh ali več bolnikih), so bili zvišanje vrednosti ALT (0,7 %), utrujenost (0,6 %), zvišanje vrednosti AST (0,5 %) zvišanje vrednosti bilirubina v krvi (0,4 %), pljučnica (0,4 %), trombocitopenija (0,4 %) in krvavitev (0,4 %).

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s selperkatiniibom, so prikazani v preglednici 3.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti.

Skupine pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Mediana časa zdravljenja s selperkatiniibom je bila 30,09 meseca.

**Preglednica 3 Neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinib kot monoterapijo
(LIBRETTO-001; n = 837)**

Organski sistem po MedDRA	Prednostni izraz po MedDRA	Pogostnost vseh stopenj	Pogostnost ≥ 3 . stopnje
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica ^a	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni imunskega sistema ^b	preobčutljivost ^c	Pogosti	Pogosti
Bolezni endokrinega sistema	hipotiroidizem	Zelo pogosti	
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje apetita	Zelo pogosti	Občasni
Bolezni živčevja	glavobol ^d	Zelo pogosti	Pogosti
	omotica ^e	Zelo pogosti	Občasni
Srčne bolezni	podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu ^f	Zelo pogosti	Pogosti
Žilne bolezni	krvavitev ^h	Zelo pogosti	Zelo pogosti
	hipertenzija ^g	Zelo pogosti	Zelo pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pnevmonitis ⁱ	Pogosti	Občasni
	hilotoraks	Pogosti	Občasni
Bolezni prebavil	driska ^l	Zelo pogosti	Pogosti
	suha usta ^k	Zelo pogosti	
	bolečine v trebuhu ^l	Zelo pogosti	Pogosti
	zaprtje	Zelo pogosti	Občasni
	navzea	Zelo pogosti	Pogosti
	bruhanje ^m	Zelo pogosti	Pogosti
	hiloni ascites ⁿ	Pogosti	Občasni
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj ^o	Zelo pogosti	Občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	Zelo pogosti	Občasni
	utrujenost ^q	Zelo pogosti	Pogosti
	edem ^p	Zelo pogosti	Pogosti
Preiskave ^b	zvišanje vrednosti AST	Zelo pogosti	Zelo pogosti
	zvišanje vrednosti ALT	Zelo pogosti	Zelo pogosti
	zmanjšanje števila limfocitov	Zelo pogosti	Zelo pogosti
	zvišanje vrednosti kreatitina	Zelo pogosti	Pogosti
	zmanjšanje števila belih krvnih celic	Zelo pogosti	Pogosti
	zvišanje vrednosti alkalne fosfataze	Zelo pogosti	Pogosti
	zmanjšanje števila trombocitov	Zelo pogosti	Zelo pogosti
	znižanje vrednosti magnezija	Zelo pogosti	Občasni
	znižanje vrednosti hemoglobina	Zelo pogosti	Občasni
	zvišanje vrednosti celotnega bilirubina	Zelo pogosti	Občasni
	zmanjšano število nevtrofilcev	Zelo pogosti	Občasni

- ^a Pljučnica vključuje pljučnico, okužbo pljuč, aspiracijsko pljučnico, empiem, konsolidacijo pljuč, plevralno okužbo, bakterijsko pljučnico, stafilokokno pljučnico, atipično pljučnico, pljučni absces, pljučnico zaradi *Pneumocystis jirovecii*, pnevmokokno pljučnico in pljučnico zaradi respiratornega sincicijskega virusa.
- ^b Za preobčutljivostne reakcije je bil značilen makulopapulozni izpuščaj, pred katerim se je pogosto pojavila povišana telesna temperatura s pridruženimi artralgijskimi/mialgijskimi, in sicer med bolnikovim prvim ciklom zdravljenja (navadno med 7. in 21. dnevom).
- ^c Preobčutljivost vključuje preobčutljivost na zdravila in preobčutljivost.
- ^d Glavobol vključuje glavobol, sinusni glavobol in tenzijski glavobol.
- ^e Omotica vključuje omotico, vrtoglavico, predsinkopo in posturalno omotico.
- ^f Podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu vključuje elektrokardiogram s podaljšanim QT intervalom in elektrokardiogram z nenormalnim intervalom QT.
- ^g Hipertenzija vključuje hipertenzijo in zvišan krvni tlak.
- ^h Krvavitev vključuje epistakso, hemoptizo, kontuzijo, hematurijo, rektalno krvavitev, krvavitev iz nožnice, možgansko krvavitev, travmatski hematoma, prisotnost krvi v urinu, krvavitev v veznico, ekhimozo, krvavitev iz dlesni, hematohezijsko, petehije, krvavec mehur, spontani hematoma, hematoma trebušne stene, krvavitev iz anusa, hemoragično bulozno angino, diseminirano intravaskularno koagulacijo, krvavitev očesa, krvavitev iz želodca, krvavitev iz prebavnega trakta, intrakranialno krvavitev, podkožno krvavitev, hemoroidno krvavitev, hematoma jeter, intraabdominalno krvavitev, krvavitev v ustih, krvavitev v požiralniku, medenični hematoma, periorbitalni hematoma, periorbitalno krvavitev, krvavitev v žrelu, pljučno kontuzijo, purpuro, retroperitonealni hematoma, krvavitev iz kože, subarahnoidno krvavitev, hemoragični črevesni divertikel, očesni hematoma, hematomezo, krvavitev, hemoragično možgansko kap, krvavitev v jetrih, krvavitev v grlu, krvavitev v spodnjem delu prebavnega trakta, meleno, menoragijo, pozitiven test za prikrito kri, krvavitev po posegu, krvavitev v pomenopavzi, mrežnično krvavitev, krvavitev v beločnico, subduralno krvavitev, travmatski hemotoraks, krvavitev iz tumorja, krvavitev v zgornjem delu prebavnega trakta, krvavitev iz maternice in hematoma na mestu vboda v žilo.
- ⁱ Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis vključuje pnevmonitis, radiacijski pnevmonitis, restriktivno pljučno bolezen, sindrom akutne dihalne stiske, alveolitis, bronhiolitis, histiocitozo Langerhansovih celic in radiacijsko poškodbo pljuč.
- ^j Driska vključuje drisko, analno inkontinenco, nujno potrebo po odvajanju blata, pogosto odvajanje blata in hipermotiliteto prebavnega trakta.
- ^k Suha usta vključujejo suha usta in suhost sluznice.
- ^l Bolečine v trebuhu vključujejo bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha in bolečine v prebavnem traktu.
- ^m Bruhanje vključuje bruhanje, siljenje na bruhanje in regurgitacijo.
- ⁿ Hilozni ascites vključuje hilozni ascites in ascites, hilozni (LLT po MedDRA).
- ^o Izpuščaj vključuje izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, dermatitis, luščenje kože, makulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, urtikarijo, alergijski dermatitis, ekfoliativni izpuščaj, papulozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, pruritični izpuščaj, vezikularni izpuščaj, metuljasti izpuščaj, folikularni izpuščaj, generalizirani izpuščaj in pustularni izpuščaj.
- ^p Edem vključuje periferni edem, edem obraza, periorbitalni edem, oteklina obraza, lokalizirani edem, periferno oteklino, generalizirani edem, edem vek, oteklino očesa, limfedem, genitalni edem, oteklino skrotuma, angioedem, edem očesa, edem, skrotalni edem, kožni edem, oteklina, orbitalni edem.
- ^q Utrujenost vključuje utrujenost, astenijo in slabo počutje.
- ^r Na podlagi laboratorijskih ocen. Odstotek je izračunan na podlagi števila bolnikov z izhodiščno oceno in vsaj eno oceno po izhodišču v imenovalcu, kar je znašalo 806 za zmanjšanje števila limfocitov, 830 za znižanje vrednosti magnezija, 814 za zmanjšanje števila nevtrofilcev in 834 za vse drugo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišanja vrednosti aminotransferaz (zvišanja vrednosti AST/ALT)

Na podlagi laboratorijske ocene so poročali o zvišanih vrednostih ALT oz. AST pri 56,7 % oziroma 61,3 % bolnikov. O zvišanju vrednosti ALT ali AST 3. ali 4. stopnje so poročali pri 12,2 % oziroma 10,4 % bolnikov.

Mediana časa do prvega pojava je bila: zvišanje vrednosti AST 4,7 tedna (razpon: 0,7–227,9), zvišanje vrednosti ALT 4,4 tedna (razpon: 0,9–186,1).

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi zvišanje vrednosti ALT ali AST 3. ali 4. stopnje, je priporočljivo prilagoditi odmere (glejte poglavje 4.2).

Podaljšanje intervala QT

Pri 837 bolnikih, ki so opravili EKG, je pregled podatkov pokazal, da je bila pri 8,1 % bolnikov najvišja vrednost QTcF po izhodišču > 500 ms, pri 21,6 % bolnikov pa je bilo največje podaljšanje intervalov QTcF od izhodišča > 60 ms. Ob času zadnje meritve po izhodišču so o zvišanju vrednosti QTc > 60 ms poročali pri 2,0 % bolnikov.

O pojavu *torsades de pointes*, nenadni smrti, ventrikularni tahikardiji, ventrikularni fibrilaciji ali ventrikularnem plapolanju v povezavi s selperkatinibom niso poročali. Zaradi podaljšanja intervala QT so zdravljenje prekinili pri enem bolniku (0,1 %).

Morda bo potrebna prekinitvev odmerjanja ali prilagoditev odmerka zdravila Retsevmo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hipertenzija

Pri 837 bolnikih, ki so jim izmerili krvni tlak, je bila mediana največjega zvišanja sistoličnega tlaka od izhodišča 32 mm Hg (razpon: od -15 do +100). Izhodiščno stopnjo krvnega tlaka je med zdravljenjem ohranilo le 10,3 % bolnikov, pri 40,7 % se je tlak povečal za eno stopnjo, pri 38,5 % za dve stopnji, pri 9,8 % pa za tri stopnje. O hipertenziji kot o neželenem dogodku med zdravljenjem so poročali pri 44,8 % bolnikov s hipertenzijo v anamnezi (28,2 % 3. ali 4. stopnje) in pri 41,7 % bolnikov brez hipertenzije v anamnezi (14,1 % 3. ali 4. stopnje).

Skupno se je hipertenzija 3. stopnje (opredeljena kot najvišji sistolični krvni tlak nad 160 mm Hg) med zdravljenjem pojavila pri 19,8 % bolnikov. O hipertenziji 4. stopnje med zdravljenjem so poročali pri 0,1 % bolnikov. Rezultati za diastolični krvni tlak so bili podobni, le zvišanja so bila manjša.

Zaradi hipertenzije so trajno prekinili zdravljenje pri dveh bolnikih (0,2 %). Pri bolnikih, pri katerih se pojavi hipertenzija, je priporočljivo prilagoditi odmere (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje s selperkatinibom je treba trajno prekiniti, če medicinsko pomembne hipertenzije z antihipertenzivnim zdravljenjem ni mogoče obvladati (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost

Znaki in simptomi preobčutljivosti so vključevali povišano telesno temperaturo, izpuščaj in artralgie ali mialgije s sočasnimi zmanjšanjem števila trombocitov ali zvišanjem vrednosti aminotransferaz.

V študiji LIBRETTO-001 je 24,0 % (201/837 bolnikov, zdravljenih s selperkatinibom, predhodno prejelo zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci PD-1/PD-L1. Preobčutljivost se je pojavila pri skupno 5,7 % (48/837) bolnikov, ki so prejeli selperkatinib, kar vključuje pojav preobčutljivosti 3. stopnje pri 1,9 % (16/837) bolnikov.

Od 48 bolnikov s preobčutljivostjo jih je 54,2 % (26/48) imelo NSCLC in so predhodno prejeli imunoterapijo z zaviralci PD-1/PD-L1.

Preobčutljivost 3. stopnje se je pojavila pri 3,5 % (7/201) bolnikov, predhodno zdravljenih z imunoterapijo z zaviralci PD-1/PD-L1.

Mediana časa do pojava je bila 1,9 tedna (razpon: od 0,7 do 203,9 tedna): 1,7 tedna pri bolnikih s predhodno imunoterapijo z zaviralci PD-1/PD-L1 in 4,4 tedna pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z imunoterapijo z zaviralci PD-1/PD-L1.

Morda bo potrebna prekinitvev odmerjanja ali prilagoditev odmerka zdravila Retsevmo (glejte poglavje 4.2).

Krvavitve

Hemoragični dogodki 3. ali višje stopnje so se pojavili pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih s selperkatinibom, vključno s štirimi (0,5 %) bolniki s hemoragičnimi dogodki s smrtnim izidom, dva z možgansko krvavitvijo in po eden s krvavitvijo na mestu traheostome in hemoptizo. Mediana časa do pojava je bila 34,1 tedna (razpon: od 0,1 tedna do 234,6 tedna).

Pri bolnikih z življenje ogrožajočo krvavitvijo ali ponovljeno hudo krvavitvijo je treba zdravljenje s selperkatinibom trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Dodatne informacije glede posebnih skupin bolnikov

Pediatrični bolniki

V študiji LIBRETTO-001 so bili trije bolniki, stari < 18 let (razpon: 15–17), z MTC z mutacijo RET. V študiji LIBRETTO-121 je bilo osem bolnikov, starih < 18 let (razpon: 12–17), z rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET. Edinstvenih izsledkov glede varnosti pri otrocih, starih manj kot 18 let, niso ugotovili.

Starejši bolniki

Med bolniki, ki so prejeli selperkatiniib, jih je bilo 24,47 % starih \geq 65–74 let, 8,6 % 75–84 let in 1,0 % \geq 85 let. Pogostnost resnih neželenih učinkov, o katerih so poročali, je bila večja pri bolnikih, starih \geq 65–74 let (58,0 %), 75–84 let (62,5 %) in \geq 85 let (100,0 %), kot pri bolnikih, starih < 65 let (46,7 %).

Pogostnost neželenih učinkov, ki so pripeljali do prekinitve zdravljenja s selperkatiniibom, je bila večja pri bolnikih, starih \geq 65–74 let (10,1 %), 75–84 let (19,4 %) in \geq 85 let (37,5 %), kot pri bolnikih, starih < 65 let (7,6 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomov prevelikega odmerjanja niso ugotovili. Ob sumu na preveliko odmerjanje je treba zagotoviti podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz; oznaka ATC: L01EX22

Mehanizem delovanja

Selperkatiniib je zaviralec receptorske tirozin kinaze RET (REarranged during Transfection – prerazporejen med transfekcijo). Selperkatiniib je zaviral RET divjega tipa in več mutiranih izooblik RET kot tudi VEGFR1 in VEGFR3 z vrednostmi IC_{50} od 0,92 nM do 67,8 nM. V drugih encimskih testih je selperkatiniib v večjih koncentracijah, ki so bile še klinično dosegljive, zaviral tudi FGFR 1, 2 in 3. V vezavnem testu s selperkatiniibom v koncentraciji 1 μ M so opazili pomembno antagonistično vezavno aktivnost (> 50 %) za prenašalec 5-HT (serotonin) (70,2 % antagonist) in α 2C-adrenoreceptor (51,7 % antagonist). Koncentracija 1 μ M je približno 7-krat večja od največje koncentracije nevezanega selperkatiniiba v plazmi pri učinkovitem odmerku.

Določene točkovne mutacije v genu RET ali kromosomske prerazporeditve, ki vključujejo fuzije znotraj bralnega okvirja gena RET z različnimi partnerji, lahko pripeljejo do konstitutivno aktiviranih himernih fuzijskih beljakovin RET, ki s spodbujanjem celične proliferacije na tumorskih celičnih linijah lahko delujejo kot onkogeno gonila. Pri tumorskih modelih *in vitro* ter *in vivo* je selperkatiniib dokazal protitumorsko aktivnost v celicah s konstitutivno aktivirano beljakovino RET, ki je posledica genskih fuzij in mutacij, vključno s CCDC6-RET, KIF5B-RET, z RET V804M in RET M918T. Poleg tega je selperkatiniib pokazal protitumorsko aktivnost pri miših z intrakranialnim vsadkom tumorja, pozitivnega na fuzijo RET, pridobljenega iz bolnika.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

V podrobni študiji QT s pozitivno kontrolo pri 32 zdravih preiskovancih niso opazili večje spremembe (tj. > 20 ms) intervala QTcF pri koncentracijah selperkatiniba, podobnih koncentracijam, opaženim pri terapevtskem odmerjanju. Analiza povezave med izpostavljenostjo in odzivom je pokazala, da supratrapevtske koncentracije lahko pripeljejo do podaljšanja QTc za > 20 ms.

Pri bolnikih, ki so prejeli selperkatinib, so poročali o podaljšanju intervala QT. Zato bo pri bolnikih morda potrebna prekinitev odmerjanja ali prilagoditev odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Retsevmo so ovrednotili pri odraslih bolnikih z napredovalim NSCLC, pozitivnim na fuzijo RET, in rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET, ter pri odraslih in mladostnikih z MTC z mutacijo *RET*, vključenih v multicentrično, odprto klinično študijo faze I/II z eno skupino: študija LIBRETTO-001. Ta študija je zajemala dva dela: fazo I (povečevanje odmerka) in fazo II (širjenje odmerjanja). Primarni cilj faze I je bil določiti priporočeni odmerek selperkatiniba za fazo II. Primarni cilj faze II je bil ovrednotiti protitumorsko aktivnost selperkatiniba z določanjem celokupne stopnje odziva (ORR – Overall Response Rate) po presoji neodvisnega odbora za pregled. Vključeni so bili bolniki z merljivo ali nemerljivo boleznijo po merilih RECIST 1.1, z dokazano spremembo gena *RET* v tumorju, pri katerih je bilo standardno zdravljenje neuspešno ali ga niso prenašali. Bolniki z metastazami v ČŽS so bili primerni, če so bili stabilni, medtem ko so bili bolniki s simptomatskim primarnim tumorjem ČŽŠ, z metastazami, leptomeningealno karcinomatozo ali s kompresijo hrbtenjače izključeni. Bolniki z znano primarno gonilno spremembo, ki ne zajema *RET*, s klinično pomembno aktivno srčno-žilno boleznijo ali z miokardnim infarktom ali intervalom QTcF > 470 ms v anamnezi so bili izključeni.

Bolniki v fazi II študije so prejeli zdravilo Retsevmo v odmerku 160 mg peroralno dvakrat na dan do nesprejemljive toksičnosti ali napredovanja bolezni. Identifikacija spremembe gena *RET* je bila prospektivno določena v lokalnih laboratorijih s sekvenciranjem naslednje generacije (NGS – Next Generation Sequencing), z verižno reakcijo s polimerazo (PCR – Polymerase Chain Reaction) ali s fluorescenčno hibridizacijo *in situ* (FISH – Fluorescence In Situ Hybridization). Primarno merilo izida učinkovitosti je bila celokupna stopnja odziva (ORR – Overall Response Rate), kot je skladno z merili RECIST v1.1 ocenil odbor za slepi neodvisni pregled (IRC – Independent Review Committee). Sekundarni izidi učinkovitosti so vključevali trajanje odziva (DOR – Duration of Response), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – Progression-Free Survival) in celokupno preživetje (OS – Overall Survival).

Predhodno nezdravljen NSCLC, pozitiven na fuzijo RET

Od 362 bolnikov z NSCLC, pozitivnih na fuzijo RET, vključenih v študijo LIBRETTO-001, se jih 69 še ni zdravilo. Mediana starosti je bila 63 let (razpon od 23 let do 92 let). 62,3 % bolnikov je bilo ženskega spola. 69,6 % bolnikov je bilo belcev, 18,8 % Azijcev, 5,8 % temnopoltih in 69,6 % jih ni nikoli kadilo. Večina bolnikov (98,6 %) je imela ob vključitvi metastatsko bolezen in 23,2 % je imelo po presoji raziskovalca ob izhodišču metastaze v ČŽS. Poročana stopnja zmogljivosti po ECOG je bila 0-1 (94,2 %) ali 2 (5,8 %). Najpogostejši fuzijski partner je bil KIF5B (69,6 %), ki sta mu sledila CCDC6 (14,5 %) in NCOA4 (1,4 %). Rezultati učinkovitosti pri predhodno nezdravljenih bolnikih z NSCLC, pozitivnimi na fuzijo RET, so povzeti v preglednici 4.

Preglednica 4 Objektivni odziv in trajanje odziva

	Bolniki, primerni za oceno učinkovitosti Ocena IRC
N	69
Objektivni odziv (CR + PR)	
% (95-% IZ)	82,6 (71,6; 90,7)
Popolni odziv n (%)	5 (7,2)
Delni odziv n (%)	52 (75,4)

Trajanje odziva (meseči)*	
Mediana, 95-% IZ	20,23 (15,4; 29,5)
Stopnja (%) bolnikov s trajanjem odziva	
≥ 6 mesecev (95-% IZ)	87,5 (75,5; 93,8)
≥ 12 mesecev (95-% IZ)	66,7 (52,4; 77,6)

*Mediana trajanja spremljanja je bila 37,09 meseca (25., 75. percentil: 24,0; 45,1)

Datum zaključka zbiranja podatkov: 13. januar 2023

Predhodno zdravljen NSCLC, pozitiven na fuzijo RET

Predhodno kemoterapijo na osnovi platine je prejelo 247 bolnikov. Mediana starosti je bila 61 let (razpon od 23 let do 81 let). 56,7 % bolnikov je bilo ženskega spola. 43,7 % bolnikov je bilo belcev, 47,8 % je bilo Azijcev, 4,9 % temnopoltih in 66,8 % jih ni nikoli kadilo. Večina bolnikov (98,8 %) je imela ob vključitvi metastatsko bolezen in 31,2 % je imelo po presoji raziskovalca ob izhodišču metastaze v CŽS. Poročana stopnja zmogljivosti po ECOG je bila 0-1 (97,1 %) ali 2 (2,8 %). Najpogostejši fuzijski partner je bil KIF5B (61,9 %), ki sta mu sledila CCDC6 (21,5 %) in NCOA4 (2,0 %). Mediana števila predhodnih sistemskih režimov zdravljenja je bila 2 (razpon 1–15), 43,3 % (n = 107/247) pa je prejelo 3 ali več predhodnih sistemskih režimov zdravljenja; predhodna zdravljenja so vključevala zaviralec PD1/PD-L1 (58,3 %), multikinazni zaviralec (MKI) (31,6 %) in taksane (34,8 %); 41,3 % je prejelo drugo sistemsko zdravljenje. Rezultati učinkovitosti pri predhodno zdravljenih bolnikih z NSCLC, pozitivnimi na fuzijo RET, so povzeti v preglednici 5.

Preglednica 5 Objektivni odziv in trajanje odziva

	Bolniki primerni za oceno učinkovitosti Ocena IRC
N	247
Objektivni odziv (CR + PR)	
% (95-% IZ)	61,5 (55,2; 67,6)
Popolni odziv (CR – Complete Response) n (%)	20 (8,1)
Delni odziv (PR - Partial Response) n (%)	132 (53,4)
Trajanje odziva (meseči)*	
Mediana (95-% IZ)	31,6 (20,4; 42,3)
Stopnja (%) bolnikov s trajanjem odziva	
≥ 6 mesecev (95-% IZ)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 mesecev (95-% IZ)	73,0 (65,0; 79,5)

*Mediana trajanja spremljanja je bila 39,52 meseca (25., 75. percentil: 24,6; 45,0)

Datum zaključka zbiranja podatkov: 13. januar 2023

Odziv CŽS pri NSCLC, pozitivnem na fuzijo RET

ORR v CŽS, ki ga je ocenil IRC, je znašal 84,6 % (22/26; 95-% IZ: 65,1; 95,6) pri 26 bolnikih z merljivo boleznijo. CR so opazili pri 7 (26,9 %) bolnikih, PR pa pri 15 (57,5 %) bolnikih. Mediana DOR v CŽS je bila 9,36 meseca (95-% IZ: 7,4; 15,3).

Predhodno še ne sistemsko zdravljen rak ščitnice, pozitiven na fuzijo RET

Med bolniki z rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET, ki se predhodno še niso zdravili s sistemskim zdravljenjem, razen z radioaktivnim jodom, in so bili vključeni v študijo LIBRETTO-001, je bilo 24 bolnikov mogoče spremljati vsaj 6 mesecev in so se šteli kot primerni za oceno učinkovitosti. Mediana starosti je bila 60,5 leta (razpon od 20 do 84 let). 58,3 % bolnikov je bilo moških. 75 % bolnikov je bilo belcev. Poročana stopnja zmogljivosti po ECOG je bila 0–1 (95,8 %) ali 2 (4,2 %). 100 % bolnikov je imelo v anamnezi metastatsko bolezen. 22 od 24 bolnikov (91,7 %) je pred vključitvijo prejelo radioaktivni jod in so se zato šteli za neodzivne na radioaktivni jod. Različne histologije, prisotne pri 24 bolnikih, so zajemale papilarne (n = 23) in slabo diferencirane (n = 1). Najpogostejši fuzijski partner je bil CCDC6 (45,8 %), ki mu je sledil NCOA4 (20,8 %). Rezultati

učinkovitosti pri bolnikih z rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET, ki se predhodno še niso zdravili s sistemskim zdravljenjem, so povzeti v preglednici 6.

Preglednica 6 Objektivni odziv in trajanje odziva

	Bolniki primerni za oceno učinkovitosti Ocena IRC
N	24
Objektivni odziv (CR + PR)	
% (95-% IZ)	95,8 (78,9; 99,9)
Popolni odziv n (%)	5 (20,8)
Delni odziv n (%)	18 (75,0)
Trajanje odziva (mesece)*	
Mediana (95-% IZ)	NE (42,8; NE)
Delež (%) bolnikov s trajanjem odziva	
≥ 12 mesecev (95-% IZ)	100,0 (NE; NE)
≥ 24 mesecev (95-% IZ)	90,9 (50,8; 98,7)

NE = ni ocenljivo (*not estimable*)

*Mediana trajanja spremljanja je bila 17,81 meseca (25., 75. percentil: 9,2; 42,3)

Datum zaključka zbiranja podatkov: 13. januar 2023

Predhodno zdravljen rak ščitnice, pozitiven na fuzijo RET

Med bolniki z rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET, predhodno zdravljenimi s sistemskim zdravljenjem, razen z radioaktivnim jodom, ki so bili vključeni v študijo LIBRETTO-001, so 41 bolnikom lahko sledili vsaj šest mesecev in so veljali za primerne za ocenjevanje učinkovitosti. Mediana starosti je bila 58 let (razpon od 25 do 88 let). 43,9 % bolnikov je bilo moških. 58,5 % bolnikov je bilo belcev, 29,3 % je bilo Azijcev in 7,3 % temnopoltih. Poročana stopnja zmogljivosti po ECOG je bila 0–1 (92,7 %) ali 2 (7,3 %). 100 % bolnikov je imelo metastatsko bolezen. Bolniki so mediano prejeli tri predhodna sistemska zdravljenja (razpon: 1–7). Najpogostejša predhodna zdravljenja so vključevala radioaktivni jod (73,2 %), MKI (85,4 %). 9,8 % bolnikov je prejelo drugo sistemsko zdravljenje. Različne histologije, prisotne pri 41 bolnikih, so zajemale papilarne (n = 31), slabo diferencirane (n = 5), anaplastične (n = 4) in Hürthlejeve celice (n = 1). Najpogostejši fuzijski partner je bil CCDC6 (61,0 %), ki mu je sledil NCOA4 (19,5 %).

Rezultati učinkovitosti pri predhodno zdravljenem raku ščitnice, pozitivnem na fuzijo RET, so povzeti v preglednici 7.

Preglednica 7 Objektivni odziv in trajanje odziva

	Bolniki primerni za oceno učinkovitosti Ocena IRC
n	41
Objektivni odziv (CR + PR)	
% (95-% IZ)	85,4 (70,8; 94,4)
Popolni odziv n (%)	5 (12,2)
Delni odziv n (%)	30 (73,2)
Trajanje odziva (mesece)*	
Mediana (95-% IZ)	26,7 (12,1; NE)
Delež (%) bolnikov s trajanjem odziva	
≥ 12 mesecev (95-% IZ)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 mesecev (95-% IZ)	50,7 (30,4; 67,8)

NE = ni ocenljivo (*not estimable*)

*Mediana trajanja spremljanja je bila 233,87 meseca (25., 75. percentil: 12,9; 44,8) Datum zaključka zbiranja podatkov: 13. januar 2023

Medularni rak ščitnice z mutacijo RET, predhodno nezdravljen z vandetanibom in kabozantinibom

Med 324 bolniki z MTC z mutacijo RET, ki so bili vključeni v študijo LIBRETTO-001, se jih 142 predhodno še ni zdravilo s kabozantinibom in vandetanibom. Med temi se jih 116 še ni zdravilo z drugim sistemskim zdravljenjem, 27 pa jih je predhodno prejelo drugo sistemsko zdravljenje. Med bolniki, ki se še niso zdravili s kabozantinibom in vandetanibom, je bila mediana starosti 57 let (razpon od 15 do 87 let). Dva bolnika (1,4 %) sta bila stara < 18 let. 58,0 % bolnikov je bilo moških. 86,7 % bolnikov je bilo belcev, 5,6 % Azijcev in 1,4 % temnopoltih. Večina bolnikov (97,9 %) je imela ob vključitvi metastatsko bolezen. Poročana stopnja zmogljivosti po ECOG je bila 0–1 (95,9 %) ali 2 (4,2 %). Najpogostejša mutacija je bila M918T (60,1 %), sledile pa so ji mutacije zunajceličnega cisteina (23,8 %). Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z MTC z mutacijo RET, predhodno nezdravljenih s kabozantinibom in vandetanibom, so povzeti v preglednici 8.

Preglednica 8 Objektivni odziv in trajanje odziva

	Bolniki primerni za oceno učinkovitosti
	Ocena IRC
N	143
Objektivni odziv (CR + PR)	
% (95-% IZ)	82,5 (75,3; 88,4)
Popolni odziv n (%)	34 (23,8)
Delni odziv n (%)	84 (58,7)
Trajanje odziva (meseči)*	
Mediana (95-% IZ)	NE (51,3; NE)
Stopnja (%) trajanja odziva	
≥ 12 mesecev (95-% IZ)	91,4 (84,6; 95,3)
≥ 24 mesecev (95-% IZ)	84,1 (75,9; 89,7)

NE = ni ocenljivo (*not estimable*)

*Mediana trajanja spremljanja je bila 39,4 meseca (25., 75. percentil: 32,3; 45,4).

Datum zaključka zbiranja podatkov 13. januar 2023

Predhodno zdravljen medularni rak ščitnice z mutacijo RET

Med bolniki z MTC z mutacijo RET, ki so bili vključeni v študijo LIBRETTO-001, se jih je 152 predhodno zdravilo s kabozantinibom in/ali vandetanibom in so veljali za primerne za ocenjevanje učinkovitosti. Mediana starosti je bila 58 let (razpon od 17 do 90 let), en bolnik (0,7 %) je bil star < 18 let. 63,8 % bolnikov je bilo moških. 90,1 % bolnikov je bilo belcev, 1,3 % je bilo Azijcev in 1,3 % temnopoltih. Poročana stopnja zmogljivosti po ECOG je bila 0–1 (92,7 %) ali 2 (7,2 %). 98,0 % bolnikov je imelo metastatsko bolezen. Najpogostejša mutacija je bila M918T (65,1 %), sledile pa so ji mutacije zunajceličnega cisteina (15,8 %). 100 % (n = 152) bolnikov je prejelo predhodno sistemsko zdravljenje z mediano dveh predhodnih sistemskih režimov zdravljenja, 27,6 % (n = 42) pa je prejelo tri ali več predhodnih sistemskih režimov zdravljenja.

Rezultati učinkovitosti pri predhodno zdravljenem MTC z mutacijo RET so povzeti v preglednici 9.

Preglednica 9 Objektivni odziv in trajanje odziva

	Bolniki primerni za oceno učinkovitosti Ocena IRC
N	152
Objektivni odziv (CR + PR)	
% (95-% IZ)	77,6 (70,2; 84,0)
Popolni odziv n (%)	19 (12,5)
Delni odziv n (%)	99 (65,1)
Trajanje odziva (mesece)*	
Mediana (95-% IZ)	45,3 (33,6; NE)
Stopnja (%) trajanja odziva	
≥ 12 mesecev (95-% IZ)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 mesecev (95-% IZ)	66,4 (56,3; 74,7)

NE = ni ocenljivo (*not estimable*)

*Mediana trajanja spremljanja je bila 38,3 meseca (25., 75. percentil: 23,0; 46,1)

Datum zaključka zbiranja podatkov 13. januar 2023

Pediatrična populacija

Do 13. januarja 2023 se je v študiji LIBRETTO-121, potekajoči študiji 1./2. faze pri pediatričnih bolnikih z napredovalim solidnim ali primarnim tumorjem CŽS z aktivacijsko spremembo RET zdravilo 10 bolnikov z rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET, starih od 12 do ≤ 21 let. Od teh 10 bolnikov jih je bilo osem starih manj kot 18 let. Od teh 10 bolnikov so se štirje predhodno zdravili samo z radioaktivnim jodom, dva sta prejela predhodno sistemsko zdravljenje, ki ni vključevalo radioaktivnega joda, štirje pa se predhodno niso zdravili z nobenim sistemskim zdravljenjem. Pri vseh 10 bolnikih je bil delež objektivnega odziva po oceni IRC 60,0 % (95-% IZ: 26,2; 87,8). Pri treh bolnikih je bil potrjen popolni odziv, pri treh pa delni odziv.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s selperkatinihom za bolnike, stare 6 mesecev in manj, pri solidnih tumorjih (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s selperkatinihom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri recidivnih/neodzivnih solidnih tumorjih, vključno s solidnimi tumorji, pozitivnimi na fuzijo RET, medularnim rakom ščitnice z mutacijo RET in drugimi tumorji s spremembo/aktivacijo RET (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojna odobritev

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko selperkatiniha so ovrednotili pri bolnikih z lokalno napredovalimi ali metastatskimi solidnimi tumorji, ki so prejeli 160 mg dvakrat na dan, razen če je navedeno drugače. Vrednosti AUC in C_{max} selperkatiniha v stanju dinamičnega ravnovesja sta se povečevali v linearni do nadsorazmerni odvisnosti od odmerka v razponu odmerkov od 20 mg enkrat na dan do 240 mg dvakrat na dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po približno sedmih dneh, mediana razmerja kopičenja po dajanju 160 mg dvakrat na dan je bila 3,4-kratna. Povprečna C_{max} selperkatiniha v stanju

dinamičnega ravnovesja [koeficient variacije (KV %)] je znašala 2980 (53 %) ng/ml, AUC_{0-24h} pa 51 600 (58 %) ng*h/ml.

Študije *in vivo* kažejo, da je selperkatiniib blag zaviralec P-gp.

Študije *in vitro* kažejo, da selperkatiniib v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira in ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6.

Študije *in vitro* kažejo, da selperkatiniib v klinično pomembnih koncentracijah zavira MATE1 in BCRP, vendar pa ne zavira OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP in MATE2-K. Selperkatiniib lahko zviša vrednost kreatinina v serumu, tako da z zaviranjem MATE1 zmanjša ledvično tubularno izločanje kreatinina.

Absorpcija

Po peroralnem odmerku 160 mg se je zdravilo Retsevmo hitro absorbiralo, pri čemer je T_{max} znašal približno dve uri. Geometrijska sredina absolutne peroralne biološke uporabnosti je bila 73,2 % (razpon: 60,2–81,5 %).

Učinek hrane

V primerjavi z AUC in C_{max} selperkatiniiba na tešče se je AUC po peroralnem dajanju enkratnega 160 mg odmerka pri zdravih preiskovancih z obrokom z veliko vsebnostjo maščob povečala za 9 %, C_{max} pa zmanjšala za 14 %. Te spremembe niso bile ocenjene kot klinično pomembne. Selperkatiniib se torej lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Povprečni (KV %) volumen porazdelitve (V_{ss}/F) selperkatiniiba, ocenjen s populacijsko farmakokinetično analizo, znaša 191 (69 %) l po peroralnem dajanju selperkatiniiba odraslim bolnikom. Selperkatiniib se v 96 % veže na človeške beljakovine v plazmi *in vitro*, vezava pa ni odvisna od koncentracije. Razmerje koncentracij med krvjo in plazmo je 0,7.

Biotransformacija

Selperkatiniib se večinoma presnavlja preko CYP3A4. Po peroralnem dajanju enkratnega radioaktivno označenega [^{14}C] 160 mg odmerka selperkatiniiba zdravim preiskovancem je nespremenjen selperkatiniib predstavljal 86 % izmerjenih radioaktivnih spojin v plazmi.

Izločanje

Po peroralnem dajanju selperkatiniiba odraslim bolnikom je povprečni (KV %) očistek (CL/F) selperkatiniiba 6,0 (49 %) l/h, razpolovna doba pa 22 ur. Po peroralnem dajanju enkratnega radioaktivno označenega [^{14}C] 160 mg odmerka selperkatiniiba zdravim preiskovancem so 69 % (14 % v nespremenjeni obliki) dane radioaktivnosti zaznali v blatu, 24 % (11,5 % v nespremenjeni obliki) pa v urinu.

Posebne populacije

Starost, spol in telesna masa

Starost (razpon: od 15 do 90 let) ali spol nista imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko zdravila Retsevmo. Bolniki s telesno maso < 50 kg morajo začeti zdravljenje z zdravilom Retsevmo v odmerku 120 mg dvakrat na dan, bolniki s telesno maso \geq 50 kg pa morajo začeti zdravljenje z zdravilom Retsevmo v odmerku 160 mg dvakrat na dan.

Okvara jeter

$AUC_{0-\infty}$ selperkatiniiba se je pri preiskovancih z blago okvaro jeter po klasifikaciji Child-Pugh povečala za 7 %, pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter pa za 32 %. Zato je izpostavljenost

selperkatinibu (AUC) pri preiskovancih z blago in zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) pri dajanju odmerka 160 mg primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih preiskovancih. $AUC_{0-\infty}$ selperkatiniba se je pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu C) povečala za 77 %. Kliničnih podatkov o varnosti selperkatiniba pri bolnikih s hudo okvaro jeter je malo. Zato je pri bolnikih s hudo okvaro jeter priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

V klinični farmakološki študiji z enkratnim odmerkom selperkatiniba 160 mg je bila izpostavljenost (AUC) pri preiskovancih z blago, zmerno ali s hudo okvaro ledvic nespremenjena. Bolnikov s končno ledvično odpovedjo (eGFR < 15 ml/min) ali bolnikov na dializi niso preučevali.

Pediatrična populacija

Maloštevilni farmakokinetični podatki kažejo, da sta C_{max} in AUC pri bolnikih mladostnikih, starih 12–18 let, in pri odraslih podobni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri mladih in adolescentnih/odraslih podganah ter adolescentnih/odraslih pritlikavih prašičih so za ovrednotenje toksičnosti opravili študije s ponavljajočimi odmerki. Tarčni organi toksičnosti, skupni pri podganah in pritlikavih prašičih, so bili hematopoetski sistem, limfatična tkiva, jezik, trebušna slinavka, gastrointestinalni trakt, epifizni rastni hrustanec in moška reproduktivna tkiva. Na splošno je bila toksičnost na teh organih reverzibilna, razen toksičnosti za testise pri mladih in adolescentnih/odraslih živalih ter sprememb ravnih ploščic pri mladih podganah. Reverzibilno toksičnost so na jajčnikih opazili samo pri pritlikavih prašičih. V velikih odmerkih je toksičnost za prebavila pri pritlikavih prašičih povzročila obolevnost pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile na splošno nižje od ravni izpostavljenosti, ugotovljene pri ljudeh pri priporočenem odmerku. V eni študiji pri pritlikavih prašičih so pri samicah ugotovili majhno, reverzibilno povečanje podaljšanja intervala QTc pri približno 12 % v primerjavi s kontrolami in pri 7 % v primerjavi z vrednostmi pred odmerkom. Tarčni organi za toksičnost, ki so jo opazili samo pri podganah, so bili sekalec, jetra, nožnica, pljuča, Brunnerjeva žleza in večtkivna mineralizacija, povezana s hiperfosfatemijo. Te toksičnosti, ki so se na teh organih pojavile samo pri podganah, so bile reverzibilne.

Juvenilna toksičnost

Izpostavljenost selperkatinibu, ki je znašala približno 0,5- do 2-kratnik izpostavljenosti pri odraslih ljudeh, je povzročila umrljivost pri podganah, mlajših od 21 dni. Primerljivo izpostavljenost so podgane, stare 21 dni in več, prenašale.

Pri mladih in adolescentnih/odraslih podganah ter adolescentnih/odraslih pritlikavih prašičih z odprtimi ravnimi ploščicami, ki so prejeli selperkatinib, je prišlo do mikroskopskih sprememb v smislu hipertrofije, hiperplazije in displazije hrustanca ravnih ploščic (fize). Pri mladih podganah je bila displazija ravnih ploščic ireverzibilna ter povezana s skrajšano dolžino stegenice in zmanjšanjem mineralne kostne gostote. Spremembe na skeletu so opazili pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile enakovredne ravnem pri odraslih bolnikih, ki jemljejo priporočeni odmerek 160 mg dvakrat dnevno.

Pri mladih samcih podgan, ki so prejeli selperkatinib in so po prenehanju dajanja smeli doseči reproduktivno starost, je prišlo do zmanjšane uspešnosti razmnoževanja pri parjenju z nezdravljenimi samicami podgan. Pri izpostavljenosti, ki je znašala približno 3,4-kratnik učinkovite izpostavljenosti pri odraslih, so opazili zmanjšano plodnost in indekse kopulacije, povečanje pred- in poimplantacijske izgube ter manjše število viabilnih zarodkov.

Genotoksičnost

Selperkatinib v terapevtskih odmerkih ni genotoksičen. V testu mikronukleusov *in vivo* pri podganah je bil selperkatinib pozitiven v koncentracijah > 7 krat večjih od C_{max} pri odmerku za ljudi 160 mg dvakrat na dan. V testu mikronukleusov *in vitro* na limfocitih iz človeške periferne krvi so opazili dvoumen odziv pri koncentraciji, približno 485-krat večji od C_{max} pri odmerku za ljudi.

Mutageneza

Selperkatinib v testu mutagenosti pri bakterijah ni povzročil mutacij.

Kancerogeneza

Dolgoročnih študij za oceno kancerogenega potenciala selperkatiniba niso izvedli.

Embriotoksičnost/teratogenost

Na podlagi podatkov iz študij razmnoževanja pri živalih in mehanizma delovanja, lahko selperkatinib škoduje plodu, če ga prejema nosečnica. Dajanje selperkatiniba brejim podganam med organogenezo pri ravnih izpostavljenosti mater, ki so bile približno enake ravnem, opaženim pri priporočenem odmerku za ljudi 160 mg dvakrat na dan, je pripeljalo do embrioletalnosti in malformacij.

Škodljiv vpliv na razmnoževanje

Rezultati študij, opravljenih pri podganah in pritlikavih prašičih, kažejo, da bi selperkatinib lahko škodoval plodnosti pri moških in ženskah.

V študiji plodnosti pri samcih podgan so opazili od odmerka odvisno zmanjšanje števila zarodnih celic in zadržanje spermatid pri subkliničnih ravnih izpostavljenosti na podlagi AUC (0,2-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerku za ljudi). Ti učinki so bili povezani z zmanjšano težo organov, zmanjšano gibljivostjo semenčic in s povečanim številom nenormalnih semenčic pri ravnih izpostavljenosti na podlagi AUC, približno dvakrat večjih od ravni klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerku za ljudi. Mikroskopski izsledki v študiji plodnosti pri samcih podgan so bili skladni z učinki v študijah s ponavljajočimi odmerki pri podganah in pritlikavih prašičih, pri katerih je bila od odmerka odvisna, nereverzibilna degeneracija testisov povezana z zmanjšanim številom luminalnih semenčic v nadmodku pri subkliničnih ravnih izpostavljenosti na podlagi AUC (od 0,1- do 0,4-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerku za ljudi).

V študiji plodnosti in zgodnji embrionalni študiji pri samicah podgan so pri ravnih izpostavljenosti na podlagi AUC, približno enakih ravnem klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerku za ljudi, opazili zmanjšanje števila estrusnih ciklov in embrioletalnost. V študijah s ponavljajočimi odmerki pri podganah so pri klinično pomembnih ravnih izpostavljenosti na podlagi AUC opazili reverzibilno povečanje izločanja mukusa v nožnici z roženjem posameznih celic in spremenjene estrusne cikle. Pri pritlikavih prašičih so pri subkliničnih ravnih klinične izpostavljenosti na podlagi AUC (od 0,07- do 0,3-kratnik ravni klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerku za ljudi) opazili zmanjšano število rumenih teles in/ali ciste rumenih teles.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

celuloza, mikrokristalna
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

Ovoj kapsule

Retsevmo 40 mg trde kapsule
želatina
titanov dioksid (E171)

železov oksid (E172)

Retsevmo 80 mg trde kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

briljantno modro FCF (E133)

Sestava črnila na kapsulah

šelak

etanol, 96-odstotni

izopropilalkohol

butanol

propilenglikol

voda, prečiščena

amoniak, koncentrirana raztopina

kalijev hidroksid

črni železov oksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka

Eno pakiranje vsebuje en vsebnik za kapsule iz HDPE s plastično navojno zaporko.

Retsevmo 40 mg trde kapsule

Zdravilo Retsevmo 40 mg trde kapsule je na voljo v vsebniku iz HDPE s 60 kapsulami.

Retsevmo 80 mg trde kapsule

Zdravilo Retsevmo 80 mg trde kapsule je na voljo v vsebniku iz HDPE s 60 kapsulami ali vsebniku iz HDPE s 120 kapsulami.

Pretisni omot

Retsevmo 40 mg trde kapsule

Na voljo v pretisnih omotih iz PCTFE/PVC, zatesnjenih z aluminijasto folijo v pretisni kartici, v pakiranjih s 14, 42, 56 ali 168 trdimi kapsulami.

Retsevmo 80 mg trde kapsule

Na voljo v pretisnih omotih iz PCTFE/PVC, zatesnjenih z aluminijasto folijo v pretisni kartici, v pakiranjih s 14, 28, 56 ali 112 trdimi kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1527/001
EU/1/20/1527/002
EU/1/20/1527/003
EU/1/20/1527/004
EU/1/20/1527/005
EU/1/20/1527/006
EU/1/20/1527/007
EU/1/20/1527/008
EU/1/20/1527/009
EU/1/20/1527/010
EU/1/20/1527/011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. februar 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 05. januar 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14a(4) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za nadaljnjo potrditev učinkovitosti in varnosti selperkatiniba za zdravljenje bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč, pozitivnim na fuzijo RET, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti poročilo o klinični	31. december 2024

Opis	Do datuma
študiji za študijo faze III J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431), v kateri se selperkatiniib primerja z zdravljenjem s platinovimi spojinami in s pemetreksedom, s pembrolizumabom ali brez njega, pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim neploščatoceličnim nedrobnoceličnim rakom pljuč, pozitivnim na fuzijo RET. Poročilo o klinični študiji je treba predložiti do	
Za nadaljnjo potrditev učinkovitosti in varnosti selperkatiniiba za zdravljenje bolnikov z medularnim rakom ščitnice z <i>mutacijo RET</i> mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti poročilo o klinični študiji za študijo faze III J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) za primerjavo selperkatiniiba in kabozatiniba ali vandetaniba (po zdravnikovi presoji) pri bolnikih z napredujočim, napredovalim medularnim rakom ščitnice z mutacijo RET, ki se še niso zdravili z zaviralcem kinaze. Poročilo o klinični študiji je treba predložiti do	30. september 2025
Za nadaljnjo potrditev učinkovitosti in varnosti selperkatiniiba za zdravljenje bolnikov z rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne podatke iz študije LIBRETTO-121.	30. junij 2025
Za nadaljnjo potrditev učinkovitosti in varnosti selperkatiniiba za zdravljenje bolnikov s predhodno še ne sistemsko zdravljenim rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne podatke iz kohorte 2 ključne študije LIBRETTO-001.	31. december 2025

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

PLASTENKA – ŠKATLE ZA 40 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Retsevmo 40 mg trde kapsule
selperkatinib

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg selperkatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1527/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Retsevmo 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

PLASTENKA – NALEPKA ZA 40 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Retsevmo 40 mg trde kapsule
selperkatinib

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg selperkatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Če je notranji pečat zlomljen, zdravila ne uporabite.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Logotip Lilly

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1527/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

PRETISNI OMOT – ŠKATLE ZA 40 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Retsevmo 40 mg trde kapsule
selperkatinib

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg selperkatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 trdih kapsul
42 trdih kapsul
56 trdih kapsul
168 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1527/004 (14 trdih kapsul)

EU/1/20/1527/005 (42 trdih kapsul)

EU/1/20/1527/006 (56 trdih kapsul)

EU/1/20/1527/007 (168 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Retsevmo 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT – PRETISNA KARTICA ZA 40 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Retsevmo 40 mg trde kapsule
selperkatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

zjutraj

zvečer

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT –PRETISNI OMOT, KI SE UPORABLJA V PRETISNIH KARTICAH ZA
40 MG TRDE KAPSULE**

1. IME ZDRAVILA

Retsevmo 40 mg
selperkatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

PLASTENKA – ŠKATLE ZA 80 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Retsevmo 80 mg trde kapsule
selperkatinib

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena trda kapsula vsebuje 80 mg selperkatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul
120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1527/002 (60 trdih kapsul)

EU/1/20/1527/003 (120 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Retsevmo 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

PLASTENKA – NALEPKA ZA 80 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Retsevmo 80 mg trde kapsule
selperkatinib

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena trda kapsula vsebuje 80 mg selperkatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul
120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Če je notranji pečat zlomljen, zdravila ne uporabite.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Logotip Lilly

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1527/002 (60 trdih kapsul)

EU/1/20/1527/003 (120 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**PRETISNI OMOT – ŠKATLE ZA 80 MG TRDE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

Retsevmo 80 mg trde kapsule
selperkatinib

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena trda kapsula vsebuje 80 mg selperkatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 trdih kapsul
28 trdih kapsul
56 trdih kapsul
112 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1527/008 (14 trdih kapsul)
EU/1/20/1527/009 (28 trdih kapsul)
EU/1/20/1527/010 (56 trdih kapsul)
EU/1/20/1527/011 (112 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Retsevmo 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT – PRETISNA KARTICA ZA 80 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Retsevmo 80 mg trde kapsule
selperkatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

zjutraj

zvečer

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT –PRETISNI OMOT, KI SE UPORABLJA V PRETISNIH KARTICAH ZA 80 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Retsevmo 80 mg
selperkatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Retsevmo 40 mg trde kapsule Retsevmo 80 mg trde kapsule selperkatinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- To navodilo je bilo napisano, kot da ga bere oseba, ki jemlje zdravilo. Če to zdravilo dajete svojemu otroku, povsod zamenjajte »vi« z »vaš otrok«.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Retsevmo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Retsevmo
3. Kako jemati zdravilo Retsevmo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Retsevmo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Retsevmo in za kaj ga uporabljamo

Retsevmo je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino selperkatinib.

Uporablja se za zdravljenje naslednjih vrst raka, ki jih povzročajo določene nenormalne spremembe v genu RET in ki so se razširili in/ali jih ni mogoče operativno odstraniti:

- vrsta pljučnega raka, imenovana nedrobnocelični pljučni rak, pri odraslih, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem RET;
- rak ščitnice (katere koli vrste) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, če z zdravljenjem z radioaktivnim jodom, kadar je primerno, ni bilo mogoče obvladati vašega raka;
- redka vrsta raka ščitnice, imenovana medularni rak ščitnice, pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več.

Zdravnik bo opravil preiskavo s katero bo preveril ali je pri vašem raku prisotna sprememba v genu RET, ter se tako prepričal, da je zdravilo Retsevmo za vas primerno.

Kako deluje zdravilo Retsevmo

Pri bolnikih, pri katerih rak vključuje spremenjen gen RET, sprememba v tem genu povzroča, da telo proizvaja nenormalno beljakovino RET, kar lahko pripelje do nenadzorovane rasti celic in raka. Zdravilo Retsevmo zavira delovanje nenormalne beljakovine RET in lahko tako upočasni ali ustavi rast raka. Prav tako lahko pomaga zmanjšati obseg raka.

Če imate vprašanja o delovanju zdravila Retsevmo ali zakaj vam je bilo predpisano to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Retsevmo

Ne jemljite zdravila Retsevmo

- če ste alergični na selperkatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Retsevmo se posvetujte z zdravnikom:

- če imate poleg pljučnega raka druge težave s pljuči ali dihanjem;
- če imate visok krvni tlak;
- če so vam povedali, da imate nepravilnost v elektrokardiogramu (EKG), znano kot podaljšanje intervala QT;
- če imate težave z žlezo ščitnico ali ravnmi ščitničnega hormona;
- zdravilo Retsevmo lahko vpliva na plodnost pri ženskah in moških, kar lahko vpliva na vašo zmožnost imeti otroke. Pogovorite se z zdravnikom, če vas to skrbi;
- če se pred kratkim imeli večjo krvavitv.

Zdravilo Retsevmo lahko povzroča preobčutljivostne reakcije, kot so povišana telesna temperatura, izpuščaji in bolečina. Če se pri vas pojavi kateri izmed teh učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo najprej preveril vaše simptome in vam nato morda naročil, da jemljite kortikosteriode, dokler se simptomi ne izboljšajo.

Med jemanjem zdravila Retsevmo lahko pride do hitrega razpada rakavih celic (sindrom tumorske lize, TLS). To lahko povzroči neredno bitje srca, ledvično odpoved ali nenormalne izvide krvnih preiskav. Pogovorite se z zdravnikom, če ste v preteklosti že imeli težave z ledvicami ali nizek krvni tlak, saj to lahko poveča tveganja, povezana s TLS.

Glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki« in se ob pojavu kakršnih koli simptomov pogovorite z zdravnikom.

Kaj bo zdravnik preverjal pred zdravljenjem in med njim

- Zdravilo Retsevmo lahko povzroči hudo, življenje ogrožajoče ali smrtno vnetje pljuč. Zdravnik bo spremljal vaše simptome pred in med zdravljenjem z zdravilom Retsevmo. Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katere koli simptome težav s pljuči, vključno z zasoplostjo, kašljem in povišano telesno temperaturo.
- Zdravilo Retsevmo lahko vpliva na krvni tlak. Pred in med zdravljenjem z zdravilom Retsevmo vam bodo merili krvni tlak.
- Zdravilo Retsevmo lahko vpliva na delovanje jeter. Nemudoma obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo simptomi težav z jetri, ki vključujejo: zlatenico (porumenelost kože in oči), izgubo apetita, siljenje na bruhanje ali bruhanje ali bolečine v zgornjem desnem delu trebuha.
- Zdravilo Retsevmo lahko povzroči nenormalen EKG. Pred in med zdravljenjem z zdravilom Retsevmo vam bodo posneli EKG. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi omedlevica, saj je lahko simptom nenormalnega EKG.
- Zdravilo Retsevmo lahko vpliva na delovanje žleze ščitnice. Zdravnik bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Retsevmo spremljal delovanje vaše žleze ščitnice.
- Pred in med zdravljenjem z zdravilom Retsevmo bodo pri vas opravljali redne preiskave krvi za preverjanje delovanja jeter in ravni elektrolitov (kot so natrij, kalij, magnezij in kalcij) v vaši krvi.
- Če ste stari od 12 do 18 let, bo zdravnik med zdravljenjem morda spremljal vašo rast.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Retsevmo ni namenjeno za uporabo pri bolnikih, mlajših od 18 let, za zdravljenje raka pljuč. Indikacije za raka ščitnice (vključno z medularnim rakom ščitnice) ne zajemajo otrok, mlajših od 12 let.

Druga zdravila in zdravilo Retsevmo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika ali farmacevta pred jemanjem zdravila Retsevmo obvestiti, če jemljete naslednje:

- zdravila, ki lahko povečajo koncentracijo zdravila Retsevmo v krvi:
 - o klaritromicin (ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb);
 - o itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb);
 - o atazanavir, ritonavir, kobicistat (ki se uporabljajo za zdravljenje okužb s HIV/aidsa);
- zdravila, ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Retsevmo:
 - o karbamazepin (ki se uporablja za zdravljenje epilepsije, bolečin v živcih, bipolarni motnje);
 - o rifampicin (ki se uporablja za zdravljenje tuberkuloze (TB) in nekaterih drugih okužb);
 - o šentjanževka (zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje blage depresije in tesnobe);
 - o omeprazol, lansoprazol ali druge zaviralce protonske črpalke, ki se uporabljajo za zdravljenje zgage, razjed in refluxa kisline. Če jemljete katero izmed teh zdravil, vzemite zdravilo Retsevmo s polnim obrokom;
 - o ranitidin, famotidin ali druge antagoniste histaminskih receptorjev H₂, ki se uporabljajo za zdravljenje razjed in refluxa kisline. Če jemljete katero izmed teh zdravil, jih morate vzeti dve uri po jemanju zdravila Retsevmo.
- zdravila, katerih koncentracija v krvi se lahko poveča zaradi zdravila Retsevmo:
 - o repaglinid (ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 in uravnavanje sladkorja v krvi);
 - o dasabuvir (ki se uporablja za zdravljenje hepatitisa C);
 - o seleksipag (ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije);
 - o digoksin (ki se uporablja za zdravljenje težav s srcem)
 - o lovastatin in simvastatin (ki se uporabljata za zdravljenje visokih vrednosti holesterola)
 - o dabigatran (ki se uporablja za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov).
- zdravila, ki so lahko manj učinkovita, kadar se jemljejo skupaj z zdravilom Retsevmo:
 - o levotiroksin (ki se uporablja za zdravljenje hipotiroidizma).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Retsevmo ne smete jemati med nosečnostjo, saj učinek zdravila Retsevmo na nerojenega otroka ni znan.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Retsevmo ne dojite, saj bi zdravilo Retsevmo lahko škodovalo dojenemu otroku. Ni znano, ali zdravilo Retsevmo prehaja v materino mleko. Dojiti ne smete še vsaj en teden po zadnjem odmerku zdravila Retsevmo.

Kontracepcija

Priporočljivo je, da se med zdravljenjem z zdravilom Retsevmo ženske izogibajo zanositvi in moški ne zaplodijo otroka, saj bi to zdravilo lahko škodovalo otroku. Če obstaja možnost, da oseba, ki jemlje to zdravilo, lahko zanosi ali zaplodi otroka, mora med zdravljenjem in še najmanj en teden po zadnjem odmerku zdravila Retsevmo uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Plodnost

Zdravilo Retsevmo lahko vpliva na vašo sposobnost imeti otroke. Pred zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom glede ohranitve plodnosti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri upravljanju vozil in strojev morate biti še posebej previdni, saj med jemanjem zdravila Retsevmo lahko občutite utrujenost ali omotico.

3. Kako jemati zdravilo Retsevmo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta in predpisani odmerki. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kakšen je priporočeni odmerek

Zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki je primeren za vas. Največji priporočeni odmerek je:

- telesna masa manj kot 50 kg: 120 mg dvakrat na dan.
- telesna masa 50 kg ali več: 160 mg dvakrat na dan.

Zdravilo Retsevmo se jemlje dvakrat na dan, vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj in zvečer.

Če se med jemanjem zdravila Retsevmo pojavijo določeni neželeni učinki, vam bo zdravnik mogoče zmanjšal odmerek ali prekinil zdravljenje, začasno ali trajno.

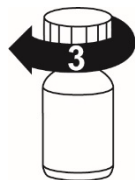
Kapsule lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Kapsulo pogoltnite celo, s kozarcem vode. Kapsule pred zaužitjem ne žvečite, drobite ali delite.

Zdravilo Retsevmo je na voljo v pretisnih omotih in plastenkah. Vsebnik za kapsule (plastenka) je zaščiten s plastičnim navojnim pokrovčkom.

Plastenko odprite tako, da plastični navojni pokrovček potisnete navzdol in ga hkrati obračate v nasprotni smeri urinega kazalca, kot je prikazano na sliki.



Plastenko zaprite tako, da pokrovček obrnete v smeri urinega kazalca in ga tesno privijete.



Če ste vzeli večji odmerek zdravila Retsevmo, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč kapsul ali če je nekdo drug vzela vaše zdravilo, se za nasvet obrnite na zdravnika ali bolnišnico. Mogoče bo potrebno zdravljenje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Retsevmo

Če po zaužitem odmerku bruhate ali odmerek pozabite vzeti, vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek oziroma ste ga izbruhali.

Če ste prenehali jemati zdravilo Retsevmo

Zdravila Retsevmo ne prenehajte jemati, razen če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pri vas pojavi kar koli izmed naslednjega, se nemudoma obrnite na zdravnika:

- težave s pljuči ali dihanjem, razen pljučnega raka, s simptomi, kot so zasoplost, kašelj in povišana telesna temperatura (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov);
- težave z jetri (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov in so lahko povezane z nenormalnimi izvidi krvnih preiskav delovanja jeter, kot so zvišane vrednosti jetrnih encimov), ki vključujejo: porumenelost kože in oči (zlatenica), temen urin, izgubo apetita, siljenje na bruhanje ali bruhanje ali bolečine na zgornji desni strani trebuha;
- alergijska reakcija, ki se značilno kaže s povišano telesno temperaturo in bolečinami v mišicah in sklepih, čemur sledi pojav izpuščaja (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov);
- visok krvni tlak (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov);
- krvavitev s simptomi, kot je izkašljevanje krvi.

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli izmed navedenih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število belih krvnih celic (npr. limfocitov, nevtrofilcev itd.)
- zadrževanje tekočine, ki lahko povzroči otekanje dlani ali gležnjev (edem)
- zvišane ravni kreatinina v krvi pri preiskavah, kar lahko kaže na nepravilno delovanje ledvic (motnje delovanja ledvic)
- driska
- utrujenost ali izčrpanost
- suha usta
- zmanjšano število trombocitov, kar lahko povzroči krvavitev in podplutbe
- izpuščaj
- bolečine v trebuhu
- znižane vrednosti magnezija v krvi
- zaprtje
- slabost (siljenje na bruhanje)
- nizke vrednosti hemoglobina, ki lahko povzročajo anemijo
- glavobol
- bruhanje
- zmanjšan apetit
- omotica
- nenormalen EKG
- povišana ali visoka telesna temperatura
- zmanjšano delovanje žleze ščitnice
- simptomi krvavitve

Pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov)

- v pljučni mreni ali trebušni votlini se lahko nabira limfna tekočina, kar lahko povzroči težave z dihanjem ali povečanje trebuha

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Retsevmo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na plastenki ali pretisni kartici in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je notranji pečat zlomljen ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Retsevmo

Učinkovina je selperkatinib. Ena trda kapsula vsebuje 40 ali 80 mg selperkatiniba.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

- Vsebina kapsule: koloidni brezvodni silicijev dioksid, mikrokristalna celuloza.
- Ovoj kapsule 40 mg: želatina, titanov dioksid (E171) in železov oksid (E172).
- Ovoj kapsule 80 mg: želatina, titanov dioksid (E171) in briljantno modro FCF (E133).
- Črnilo: šelak, 96-odstotni etanol, izopropilalkohol, butanol, propilenglikol, prečiščena voda, (koncentrirana) raztopina amoniaka, kalijev hidroksid, črni železov oksid.

Izgled zdravila Retsevmo in vsebina pakiranja

Zdravilo Retsevmo 40 mg je na voljo v sivih, neprosojnih trdih želatinskih kapsulah s črnim napisom »Lilly«, »3977« in »40 mg«.

Zdravilo Retsevmo 80 mg je na voljo v modrih, neprosojnih trdih želatinskih kapsulah s črnim napisom »Lilly«, »2980« in »80 mg«.

Zdravilo Retsevmo je na voljo v belem neprosojnem vsebniku za kapsule (plastenki) s plastičnim navojnim pokrovčkom, ki vsebuje 60 trdih kapsul po 40 mg, in bodisi 60 ali 120 trdih kapsul po 80 mg. Ena škatla vsebuje eno plastenko.

Zdravilo Retsevmo je na voljo v pretisnih omotih s 14, 42, 56 ali 168 trdimi kapsulami po 40 mg in 14, 28, 56 ali 112 trdimi kapsulami po 80 mg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugalska

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.