ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde
Retsevmo 80 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg selperkatynibu.

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg selperkatynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde

Szare, nieprzezroczyste kapsułki o wymiarach 6 x 18 mm (rozmiar 2), z nadrukowanymi czarnym tuszem napisami „Lilly", „3977" i „40 mg".

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde

Niebieskie, nieprzezroczyste kapsułki o wymiarach 8 x 22 mm (rozmiar 0), z nadrukowanymi czarnym tuszem napisami „Lilly", „2980" i „80 mg".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Retsevmo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z:
– zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu *RET*, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem genu *RET*. Informacje dotyczące doboru pacjentów na podstawie oznaczenia biomarkerów, patrz punkt 4.2;

Produkt leczniczy Retsevmo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych z:
– zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu *RET* opornych na leczenie jodem radioaktywnym (w przypadkach, gdy podawanie jodu radioaktywnego jest właściwe). Informacje dotyczące doboru pacjentów na podstawie oznaczenia biomarkerów, patrz punkt 4.2;

– zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie *RET*. Informacje dotyczące doboru pacjentów na podstawie oznaczenia biomarkerów, patrz punkt 4.2;

– zaawansowanymi guzami litymi z obecnością fuzji genu *RET*, gdy metody leczenia nieukierunkowane na RET przynoszą ograniczone korzyści kliniczne lub zostały wyczerpane (patrz punkty 4.4 i 5.1). Informacje dotyczące doboru pacjentów na podstawie oznaczenia biomarkerów, patrz punkt 4.2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Retsevmo powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Dobór pacjentów

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retsevmo należy potwierdzić obecność mutacji w genie *RET* (RRT) lub fuzji genu *RET* (wszystkie inne typy nowotworów) za pomocą testu do diagnostyki *in vitro* (IVD) posiadającego certyfikat CE o właściwym dla niego przewidzianym zastosowaniu. Jeśli test do diagnostyki *in vitro* z certyfikatem CE nie jest dostępny, obecność mutacji lub fuzji należy ocenić za pomocą alternatywnego, zatwierdzonego testu.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Retsevmo dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych, w zależności od masy ciała, wynosi:

- mniej niż 50 kg: 120 mg dwa razy na dobę.
- 50 kg lub więcej: 160 mg dwa razy na dobę.

Zalecana dawka produktu Retsevmo dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 12 lat jest ustalana na podstawie następujących kategorii powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) (tabela 1):

Tabela 1 Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 12 lat

Powierzchnia ciała (BSA)	**Zalecana dawka**
Od 0,45 do 0,65 m^2	40 mg trzy razy na dobę
Od 0,66 do 1,08 m^2	80 mg dwa razy na dobę
Od 1,09 do 1,52 m^2	120 mg dwa razy na dobę
≥1,53 m^2	160 mg dwa razy na dobę

Produkt leczniczy Retsevmo nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży, których powierzchnia ciała jest mniejsza niż 0,45 m^2.
Dla dzieci, które nie są w stanie połknąć kapsułek, dostępne są tabletki (patrz ChPL dla produktu w postaci tabletek).

Jeśli pacjent zwymiotuje lub pominie dawkę, należy go pouczyć, aby następną dawkę przyjął w wyznaczonym czasie; nie należy przyjmować dodatkowej dawki.

Leczenie należy kontynuować do czasu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

Aktualnie przyjmowaną dawkę selperkatynibu należy zmniejszyć o 50%, jeśli lek podawany jest jednocześnie z silnym inhibitorem aktywności CYP3A. W przypadku zaprzestania podawania inhibitora CYP3A, należy zwiększyć dawkę selperkatynibu (po upływie czasu odpowiadającego 3-5 okresom półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem podawania inhibitora.

Modyfikacja dawki
W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być konieczne przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu. Zasady modyfikacji dawki produktu Retsevmo podsumowano w tabeli 2 i tabeli 3.

Tabela 2 Zalecane modyfikacje dawki produktu Retsevmo w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, określone na podstawie masy ciała i powierzchni ciała (BSA)

Modyfikacja dawkowania	**Dorośli i młodzież o masie ciała ≥50 kg**	**Dorośli i młodzież o masie ciała <50 kg**	**Dzieci w wieku od 2 do <12 lat, u których BSA wynosi ≥1,53 m^2**	**Dzieci w wieku od 2 do <12 lat, u których BSA wynosi od 1,09 do 1,52 m^2**	**Dzieci w wieku od 2 do <12 lat, u których BSA wynosi od 0,66 do 1,08 m^2**	**Dzieci w wieku od 2 do <12 lat, u których BSA wynosi od 0,45 do 0,65 m^2**
Dawka początkowa	160 mg doustnie dwa razy na dobę	120 mg doustnie dwa razy na dobę	160 mg doustnie dwa razy na dobę	120 mg doustnie dwa razy na dobę	80 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie trzy razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	120 mg doustnie dwa razy na dobę	80 mg doustnie dwa razy na dobę	120 mg doustnie dwa razy na dobę	80 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	80 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie dwa razy na dobę	80 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie raz na dobę	40 mg doustnie raz na dobę
Trzecie zmniejszenie dawki	40 mg doustnie dwa razy na dobę	Nie dotyczy	40 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie raz na dobę	Trwale przerwać stosowanie	Trwale przerwać stosowanie

*U pacjentów, którzy nie tolerują dawki po jej trzykrotnym zmniejszeniu, należy trwale przerwać stosowanie selperkatynibu.

Modyfikacje dawki u dzieci i młodzieży w przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy ustalić na podstawie aktualnie stosowanej dawki. O ile nie stwierdzono inaczej, w razie wystąpienia omówionych niżej działań niepożądanych (tabela 3) dawkę należy zmieniać stopniowo w taki sam sposób, jaki opisano dla dorosłych pacjentów.

Tabela 3 Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Niepożądane działanie leku		**Modyfikacja dawki**
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	Stopnia 3. lub stopnia 4.	• Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do poziomu początkowego (patrz punkty 4.4 i 4.8). Wznowić podawanie od dawki zmniejszonej o 2 poziomy. • Jeśli po co najmniej 2 tygodniach selperkatynib jest tolerowany bez nawracającego zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT, zwiększyć dawkę o 1 poziom. • Jeśli selperkatynib jest tolerowany bez nawrotu przez co najmniej 4 tygodnie, zwiększyć dawkę do dawki przyjmowanej przed wystąpieniem zwiększenia aktywności AspAT lub AlAT stopnia 3. lub 4. • Trwale zaprzestać podawania selperkatynibu, jeśli zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT stopnia 3. lub 4. nawraca pomimo modyfikacji dawki.
Nadwrażliwość	Wszystkich stopni	• Wstrzymać dawkowanie do czasu ustąpienia objawów toksyczności i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce wynoszącej 1 mg/kg masy ciała (patrz punkty 4.4 i 4.8). Wznowić podawanie selperkatynibu w dawce wynoszącej 40 mg dwa razy na dobę, kontynuując jednocześnie leczenie steroidami. W przypadku nawrotu nadwrażliwości zaprzestać podawania selperkatynibu. • Jeżeli po upływie co najmniej 7 dni selperkatynib jest tolerowany bez nawracającej nadwrażliwości, stopniowo zwiększać dawkę selperkatynibu o jeden poziom każdego tygodnia do chwili osiągnięcia dawki przyjmowanej przed wystąpieniem nadwrażliwości. Jeśli selperkatynib był dobrze tolerowany co najmniej przez 7 dni w dawce ostatecznej, zmniejszyć dawkę steroidów.
Wydłużenie odstępu QT	Stopnia 3.	• W przypadku wydłużenia odstępu QTcF >500 ms wstrzymać dawkowanie, dopóki długość odstępu QTcF nie zmniejszy się <470 ms (albo ≤440 ms u pacjentów w wieku poniżej 12 lat) lub nie powróci do wartości początkowej (patrz punkt 4.4). • Wznowić leczenie selperkatynibem od następnej dawki niższej o jeden poziom.

	Stopnia 4.	• Trwale zaprzestać podawania selperkatynibu, jeśli wydłużenie odstępu QT wciąż jest niekontrolowane po dwukrotnym zmniejszeniu dawki lub jeśli u pacjenta występują przedmiotowe albo podmiotowe objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca.
Nadciśnienie tętnicze	Stopnia 3.	• Przed rozpoczęciem leczenia należy ustabilizować ciśnienie tętnicze u pacjenta. • Należy wstrzymać podawanie selperkatynibu na pewien czas w przypadku wystąpienia istotnego z medycznego punktu widzenia nadciśnienia tętniczego, dopóki nie zostanie ustabilizowane lekami przeciwnadciśnieniowymi. W przypadkach wskazanych ze względów klinicznych należy wznowić podawanie od następnej dawki niższej o jeden poziom (patrz punkty 4.4 i 4.8).
	Stopnia 4.	• Jeśli istotnego z medycznego punktu widzenia nadciśnienia nie można ustabilizować, należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu.
Incydenty krwotoczne	Stopnia 3.	• Należy wstrzymać podawanie selperkatynibu do czasu ich ustąpienia i powrotu do stanu początkowego. Wznowić podawanie w mniejszej dawce. • Jeśli incydenty stopnia 3. wystąpią ponownie po modyfikacji dawki, należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu.
	Stopnia 4.	• Trwale zaprzestać podawania selperkatynibu.
Choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc	Stopnia 2.	• Wstrzymać podawanie selperkatynibu do czasu ustąpienia objawów. • Wznowić podawanie w mniejszej dawce. • Odstawić selperkatynib w przypadku nawracającej choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc.
	Stopnia 3. lub stopnia 4.	• Przerwać podawanie selperkatynibu.
Inne działania niepożądane	Stopnia 3. lub stopnia 4.	• Należy wstrzymać podawanie selperkatynibu do czasu ich ustąpienia i powrotu do stanu początkowego. Wznowić podawanie w mniejszej dawce. • Jeśli incydenty stopnia 4. wystąpią ponownie po modyfikacji dawki, należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wiek pacjenta (patrz punkt 5.2).

Nie stwierdzono ogólnych różnic dotyczących związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych ani skuteczności selperkatynibu u pacjentów w wieku ≥65 lat i u młodszych pacjentów. Dostępne dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub pacjentów dializowanych (punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Istotne znaczenie ma ścisłe monitorowanie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. U dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według klasyfikacji Childa-Pugha) należy podawać selperkatynib w dawce 80 mg dwa razy na dobę (punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania selperkatynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność, rozpoczynając leczenie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a dawkowanie należy dostosować na podstawie oceny klinicznej i indywidualnej tolerancji pacjenta. Zalecaną dawkę początkową dla dzieci w wieku poniżej 12 lat z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4 Zalecana dawka początkowa dla dzieci w wieku poniżej 12 lat z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

Powierzchnia ciała	Zalecana dawka początkowa
Od 0,45 do 0,65 m^2	40 mg raz na dobę
Od 0,66 do 1,08 m^2	40 mg dwa razy na dobę
Od 1,09 do 1,52 m^2	40 mg dwa razy na dobę
≥1,53 m^2	80 mg dwa razy na dobę

Dzieci i młodzież
Produktu leczniczego Retsevmo nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak dostępnych danych.
Produkt leczniczy Retsevmo jest przeznaczony do stosowania w wieku od 2 lat w leczeniu pacjentów z RRT z obecnością mutacji w genie RET, rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET oraz guzami litymi z obecnością fuzji genu RET (patrz punkty 4.4 i 5.1). Pacjentom w wieku 12 lat i starszym należy podawać dawkę wyliczoną na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2). Pacjentom w wieku od 2 do poniżej 12 lat należy podawać dawkę wyliczoną na podstawie powierzchni ciała (patrz punkt 4.2). Na podstawie wyników badania przedklinicznego (patrz punkt 5.3), należy monitorować otwarte chrząstki wzrostowe u młodzieży. Należy rozważyć przerwanie podawania leku lub zaprzestanie leczenia, biorąc pod uwagę nasilenie wszelkich nieprawidłowości w chrząstce wzrostowej oraz ocenę stosunku korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Retsevmo jest przeznaczony do podawania doustnego.

Kapsułki należy połykać w całości (pacjenci nie powinni otwierać, rozgniatać ani żuć kapsułki przed połknięciem) i można je przyjmować w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Dla dzieci, które nie są w stanie połknąć kapsułek, dostępne są tabletki (patrz ChPL dla produktu w postaci tabletek). Pacjenci powinni przyjmować dawki codziennie mniej więcej o tej samej porze.
Produkt leczniczy Retsevmo musi być przyjmowany z posiłkiem, jeśli stosowany jest jednocześnie z inhibitorem pompy protonowej (patrz punkt 4.5).
Produkt leczniczy Retsevmo należy podawać 2 godziny przed przyjęciem lub 10 godzin po przyjęciu antagonistów receptora H_2 (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność w różnych rodzajach nowotworów

Korzyści ze stosowania selperkatynibu ustalono w jednoramiennych badaniach klinicznych obejmujących stosunkowo niewielką liczbę pacjentów, u których nowotwory wykazują obecność fuzji genu RET. Na podstawie odsetka odpowiedzi obiektywnych i czasu trwania odpowiedzi na leczenie wykazano korzystne działanie selperkatynibu w ograniczonej liczbie rodzajów nowotworów. Działanie może różnić się ilościowo w zależności od rodzaju nowotworu, a także od współistniejących zmian genomowych (patrz punkt 5.1). Z tych powodów selperkatynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie ma metod leczenia zapewniających potwierdzoną korzyść kliniczną lub gdy takie metody leczenia zostały wyczerpane (tj. nie ma zadowalających metod leczenia).

Choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc

U pacjentów leczonych selperkatynibem zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub zakończone zgonem przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów płucnych wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc i (lub) zapalenie płuc. Należy wstrzymać podawanie selperkatynibu i niezwłocznie zbadać pacjentów w kierunku choroby śródmiąższowej płuc, jeśli wystąpią u nich ostre lub nasilone objawy ze strony układu oddechowego mogące wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc (np. duszność, kaszel i gorączka) i zastosować odpowiednie leczenie. W zależności od nasilenia choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc podawanie selperkatynibu należy przerwać, zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) stopnia ≥3 i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) stopnia ≥3 (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem należy skontrolować aktywność AlAT i AspAT, po czym monitorować ją co dwa tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, co miesiąc przez następne 3 miesiące leczenia oraz w przypadkach wskazań klinicznych. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano występowanie nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem należy skontrolować ciśnienie tętnicze u pacjenta, a następnie monitorować je w trakcie leczenia i w razie potrzeby zastosować standardową terapię przeciwnadciśnieniową. W zależności od stopnia podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu (patrz punkt 4.2). Jeśli istotne klinicznie nadciśnienie nie może zostać ustabilizowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność stosując selperkatynib u pacjentów z takimi zaburzeniami, jak wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT lub nabyty zespół wydłużonego odstępu QT, albo z innymi stanami klinicznymi zwiększającymi podatność na występowanie niemiarowości serca.

Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem długość odstępu QTcF u pacjentów powinna wynosić ≤470 ms (≤440 ms u pacjentów w wieku poniżej 12 lat), a stężenie elektrolitów w surowicy powinno mieścić się w zakresie wartości prawidłowych. U wszystkich pacjentów po 1 tygodniu leczenia selperkatynibem należy wykonywać badania elektrokardiograficzne i kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy oraz w przypadkach wskazań klinicznych, dostosowując częstość kontroli na podstawie występowania czynników ryzyka, w tym biegunki, wymiotów i (lub) nudności. Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem i w trakcie leczenia należy wyrównywać hipokaliemię, hipomagnezemię oraz hipokalcemię. Należy częściej monitorować odstęp QT za pomocą EKG u pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.
Może być wymagane przerwanie podawania lub modyfikacja dawki selperkatynibu (patrz punkt 4.2).

Niedoczynność tarczycy

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). U wszystkich pacjentów zaleca się pomiary laboratoryjne czynności tarczycy na początku leczenia. Pacjenci z istniejącą wcześniej niedoczynnością tarczycy powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką medyczną przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem. Podczas leczenia selperkatynibem należy uważnie obserwować wszystkich pacjentów, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe zaburzeń czynności tarczycy. W trakcie leczenia selperkatynibem należy okresowo monitorować czynność tarczycy. Pacjenci, u których wystąpią zaburzenia czynności tarczycy, powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką medyczną, jednak u pacjentów tych może wystąpić niewystarczająca odpowiedź na substytucję lewotyroksyną (T4), ponieważ selperkatynib może hamować przemianę lewotyroksyny w trójjodotyroninę (T3) i może być konieczna suplementacja liotyroniną (patrz punkt 4.5).

Silne induktory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności selperkatynibu (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selperkatynibu. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selperkatynibu (patrz punkt 4.6).

Płodność

Na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa z badań nieklinicznych ustalono, że leczenie produktem Retsevmo może powodować zmniejszenie płodności u mężczyzn i kobiet (patrz punkty 4.6 i 5.3). Zarówno mężczyźni, jak i kobiety, przed leczeniem powinni zgłosić się po poradę dotyczącą zachowania płodności.

Nadwrażliwość

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano występowanie nadwrażliwości przy czym większość przypadków obserwowano u pacjentów z NDRP otrzymujących wcześniej immunoterapię przeciwciałem anty-PD-1/PD-L1 (patrz punkt 4.8). Do przedmiotowych i podmiotowych objawów nadwrażliwości należały: gorączka, wysypka i bóle stawów lub bóle mięśni z jednoczesnym zmniejszeniem liczby płytek krwi lub zwiększeniem aktywności aminotransferaz.
W przypadku wystąpienia nadwrażliwości należy wstrzymać podawanie selperkatynibu i rozpocząć leczenie steroidami. W zależności od stopnia nasilenia reakcji nadwrażliwości może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu (patrz punkt 4.2). Leczenie steroidami należy kontynuować do czasu osiągnięcia przez pacjenta dawki docelowej, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę. W przypadku nawrotu nadwrażliwości należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu.

Krwotoki

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano występowanie ciężkich, w tym zakończonych zgonem, incydentów krwotocznych (patrz punkt 4.8).
Należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu u pacjentów z zagrażającym życiu lub nawracającym, ciężkim krwotokiem (patrz punkt 4.2).

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

Przypadki TLS obserwowano u pacjentów leczonych selperkatynibem. Do czynników ryzyka TLS należą: duża masa guza, istniejąca wcześniej przewlekła niewydolność nerek, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie i kwaśny mocz. Pacjentów tych należy ściśle monitorować i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz należy rozważyć odpowiednią profilaktykę, w tym nawodnienie.

Epifizjoliza głowy kości udowej u dzieci i młodzieży

U dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat) otrzymujących selperkatynib zgłaszano przypadki epifizjolizy głowy kości udowej (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów wskazujących na epifizjolizę głowy kości udowej i leczyć zgodnie z zaleceniami medycznymi i chirurgicznymi.

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

W związku z leczeniem selperkatynibem zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), który może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować o objawach ciężkich skórnych działań niepożądanych i konieczności niezwłocznego zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące wystąpienie takich działań, stosowanie selperkatynibu należy natychmiast przerwać i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (jeśli jest to właściwe). Jeśli u pacjenta wystąpiło ciężkie skórne działanie niepożądane, takie jak SJS, w trakcie stosowania selperkatynibu, nie wolno wznawiać w żadnym momencie leczenia selperkatynibem u tego pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę selperkatynibu

Selperkatynib jest metabolizowany przez CYP3A4. Dlatego produkty lecznicze mogące wpływać na aktywność enzymów CYP3A4 mogą zmieniać farmakokinetykę selperkatynibu.

Selperkatynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka warunkującego oporność lekową w raku piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) w warunkach *in vitro*, aczkolwiek wydaje się, że te transportery nie ograniczają wchłaniania selperkatynibu po podaniu doustnym, ponieważ jego biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73%, a ekspozycja na selperkatynib była minimalnie zwiększona przez jednoczesne podanie inhibitora P-gp, ryfampicyny (zwiększenie wartości AUC_{0-24} i C_{max} selperkatynibu odpowiednio o około 6,5% i 19%).

Produkty lecznicze mogące zwiększać stężenie selperkatynibu w osoczu
Jednoczesne podanie pojedynczej dawki selperkatynibu wynoszącej 160 mg z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC selperkatynibu odpowiednio o 30% i 130% w porównaniu z podaniem samego selperkatynibu. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A i (lub) P-gp, w tym między innymi ketokonazolu, itrakonazolu, worykonazolu, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny, pozakonazolu i nefazodonu, należy zmniejszyć dawkę selperkatynibu (patrz punkt 4.2).

Produkty lecznicze mogące zmniejszać stężenie selperkatynibu w osoczu
Jednoczesne podawanie ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4, powodowało zmniejszenie o około 87% i 70% odpowiednio wartości AUC i C_{max} selperkatynibu w porównaniu z podaniem samego selperkatynibu. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, w tym między innymi karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Wpływ selperkatynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (zwiększenie stężenia w osoczu)

Wrażliwe substraty CYP2C8
Selperkatynib powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC repaglinidu (substratu CYP2C8) odpowiednio o około 91% i 188%. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania z wrażliwymi substratami CYP2C8 (np. amodiachiną, cerywastatyną, enzalutamidem, paklitakselem, repaglinidem, torasemidem, sorafenibem, rozyglitazonem, buprenorfiną, seleksypagiem, dazabuwirem i montelukastem).

Wrażliwe substraty CYP3A4
Selperkatynib powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC midazolamu (substratu CYP3A4) odpowiednio o około 39% i 54%. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania z wrażliwymi substratami CYP3A4 (np. alfentanylem, awanafilem, buspironem, koniwaptanem, daryfenacyną, darunawirem, ebastyną, lomitapidem, lowastatyną, midazolamem, naloksegolem, nisoldypiną, sakwinawirem, symwastatyną, typranawirem, triazolamem, wardenafilem).

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi wpływającymi na wartość pH treści żołądkowej

Rozpuszczalność selperkatynibu zależy od wartości pH, przy czym zmniejsza się przy wyższych wartościach pH. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki selperkatynibu w przypadku stosowania jednocześnie z ranitydyną (antagonistą receptora H_2) podawaną w wielokrotnych dawkach dobowych 2 godziny po podaniu dawki selperkatynibu.

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami pompy protonowej

Jednoczesne podawanie z omeprazolem (inhibitorem pompy protonowej) w wielokrotnych dawkach dobowych spowodowało zmniejszenie wartości AUC_{0-INF} i C_{max} selperkatynibu podawanego na czczo. Jednoczesne podawanie z omeprazolem w wielokrotnych dawkach dobowych nie zmieniło istotnie wartości AUC_{0-INF} i C_{max} selperkatynibu, gdy produkt Retsevmo podawany był z pokarmem.

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi będącymi substratami białek transportujących

Selperkatynib hamuje aktywność nerkowego transportera, białka ekstruzji wielolekowej i toksyn typu 1 (ang. multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1). *In vivo* mogą wystąpić interakcje selperkatynibu ze znaczącymi klinicznie substratami MATE1, takimi jak kreatynina (patrz punkt 5.2).

Selperkatynib jest inhibitorem P-gp i BRCP *in vitro*. *In vivo*, selperkatynib zwiększał C_{max} i AUC dabigatranu, substratu P-gp, odpowiednio o 43% i 38%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku przyjmowania wrażliwych substratów P-gp (np. feksofenadyny, eteksylanu dabigatranu, kolchicyny, saksagliptyny), a zwłaszcza tych o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyny) (patrz punkt 5.2). Selperkatynib powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC rozuwastatyny (substratu BCRP) *in vivo* odpowiednio o 71% i 80%. Należy zachować ostrożność w przypadku przyjmowania substratu BCRP (np. rozuwastatyny, prazosyny) (patrz punkt 5.2).

Produkty lecznicze, które mogą być mniej skuteczne, gdy są podawane z selperkatynibem

Selperkatynib może hamować dejodynazę D2, a tym samym zmniejszać konwersję lewotyroksyny (T4) do trójjodotyroniny (T3). W związku z tym reakcja pacjentów na substytucję lewotyroksyną może być niewystarczająca i może być konieczna suplementacja liotyroniną (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selperkatynibu. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selperkatynibu.

Ciąża

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania selperkatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Produkt Retsevmo nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Można go stosować w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy selperkatynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt karmionych piersią. Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia produktem Retsevmo i co najmniej na jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu selperkatynibu na płodność u ludzi. Na podstawie wyników z badań na zwierzętach można wnioskować, że leczenie produktem Retsevmo może powodować zmniejszenie płodności u osobników płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3). Zarówno mężczyźni, jak i kobiety, przed leczeniem powinni zgłosić się po poradę dotyczącą zachowania płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Retsevmo może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjentów należy poinformować, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia lub zawrotów głowy w trakcie leczenia produktem Retsevmo (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podsumowano zintegrowane dane dotyczące częstości występowania niepożądanych działań leku, zgłaszanych u pacjentów leczonych selperkatynibem w prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym badaniu fazy 1/2 ze zwiększaniem dawki (LIBRETTO-001) oraz w dwóch prowadzonych metodą otwartej próby, wieloośrodkowych, randomizowanych, porównawczych badaniach fazy 3 (LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531). Najczęściej występujące (≥ 1,0%) ciężkie niepożądane działania leku to: zapalenie płuc (5,3%), krwotok (2,4%), ból brzucha (2,1%),

zmniejszenie stężenia sodu we krwi (2,0%), biegunka (1,5%), nadwrażliwość (1,4%), wymioty (1,3%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (1,3%), gorączka (1,3%), zakażenia dróg moczowych (1,3%), zwiększenie aktywności AlAT (1,0%) i zwiększenie aktywności AspAT (1,0%). Produkt Retsevmo na stałe zaprzestano podawać ze względu na wystąpienie działań niepożądanych związanych z leczeniem u 8,8% pacjentów, niezależnie od przypisywanego związku przyczynowo-skutkowego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi powodującymi trwałe zaprzestanie podawania produktu (u 3 lub większej liczby pacjentów) były: zwiększenie aktywności AlAT (0,7%), zmęczenie (0,5%), zwiększenie aktywności AspAT (0,4%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (0,3%), zapalenie płuc (0,3%), trombocytopenia (0,3%), krwotok (0,3%) i nadwrażliwość (0,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zintegrowaną częstość i nasilenie działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów leczonych selperkatynibem w badaniu LIBRETTO-001, badaniu LIBRETTO-431 i badaniu LIBRETTO-531 podano w tabeli 5.

Działania niepożądane sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania.
Kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Mediana czasu stosowania leczenia selperkatynibem wynosiła 30,09 miesiąca (badanie LIBRETTO-001), 16,7 miesiąca (badanie LIBRETTO-431) i 14,9 miesiąca (badanie LIBRETTO-531).

Tabela 5 Niepożądane działania leku u pacjentów otrzymujących selperkatynib (N=1188)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin preferowany MedDRA	Częstość wszystkich stopni	Częstość stopnia ≥3.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg moczowych[a]	Bardzo często	Często
	Zapalenie płuc[b]	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego[c]	Nadwrażliwość[d]	Często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Bardzo często	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia (apetytu)	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy[e]	Bardzo często	Często
	Zawroty głowy[f]	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym[g]	Bardzo często	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin preferowany MedDRA	Częstość wszystkich stopni	Częstość stopnia ≥3.
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze[h]	Bardzo często	Bardzo często
	Krwotok[i]	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc[j]	Często	Niezbyt często
	Chłonkotok w jamie opłucnej	Często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka[k]	Bardzo często	Często
	Suchość w jamie ustnej[l]	Bardzo często	Niezbyt często
	Ból brzucha[m]	Bardzo często	Często
	Zaparcie	Bardzo często	Niezbyt często
	Nudności	Bardzo często	Często
	Wymioty[n]	Bardzo często	Często
	Zapalenie jamy ustnej[o]	Bardzo często	Niezbyt często
	Chłonkotok w jamie otrzewnej[p]	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka[q]	Bardzo często	Często
	Zespół Stevensa-Johnsona[r]	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Epifizjoliza głowy kości udowej[s]	Często	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji[t]	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk[u]	Bardzo często	Często
	Zmęczenie[v]	Bardzo często	Często
	Gorączka	Bardzo często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne[w]	Zwiększenie aktywności AspAT	Bardzo często	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często	Bardzo często
	Zmniejszenie stężenia wapnia	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby limfocytów	Bardzo często	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia albumin	Bardzo często	Często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia sodu	Bardzo często	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Bardzo często	Często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia magnezu	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia potasu	Bardzo często	Często

[a] Zakażenia dróg moczowych obejmują zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, posocznicę moczopochodną, zakażenie dróg moczowych wywołane przez bakterie Escherichia, odmiedniczkowe zapalenie nerek wywołane przez bakterie Escherichia, zakażenie nerek, obecność azotynów w moczu, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie cewki moczowej, bakteryjne zakażenie dróg moczowych i grzybicze zakażenie układu moczowo-płciowego.

[b] Zapalenie płuc obejmuje zapalenie płuc, zakażenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc, ropniak, zagęszczenie płuc, zakażenie opłucnej, bakteryjne zapalenie płuc, gronkowcowe zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc, ropień płuc, zapalenie płuc wywołane przez *pneumocystis jirovecii*, pneumokokowe zapalenie płuc, zapalenie

płuc wywołane przez syncytialnego wirusa oddechowego, zakaźny wysięk opłucnowy i wirusowe zapalenie płuc.

[c] Reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się występowaniem wysypki grudkowo-plamistej często poprzedzonej gorączką z towarzyszącymi bólami stawów/mięśni w pierwszym cyklu leczenia pacjenta (zazwyczaj w dniach 7-21).

[d] Nadwrażliwość obejmuje nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.

[e] Ból głowy obejmuje ból głowy, zatokowy ból głowy i napięciowy ból głowy.

[f] Zawroty głowy obejmują zawroty głowy, zawroty głowy związane z zaburzeniami błędnika, stan przedomdleniowy i ortostatyczne zawroty głowy.

[g] Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie obejmuje wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie i nieprawidłowy odstęp QT w elektrokardiogramie.

[h] Nadciśnienie tętnicze obejmuje nadciśnienie tętnicze i zwiększone ciśnienie krwi.

[i] Krwotok obejmuje krwawienie z nosa, krwioplucie, stłuczenie, krwiomocz, krwotok z odbytu, krwotok z pochwy, krwotok mózgowy, krwiak pourazowy, obecność krwi w moczu, krwotok spojówkowy, krwiak, krwawienie z dziąseł, hematochezję, wybroczyny, pęcherze z krwią, samoistny krwiak, krwiak ściany brzucha, krwotok z odbytu, pęcherze z krwią w jamie ustnej (ang. angina bullosa haemorrhagica), rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, krwotok do oka, krwotok żołądkowy, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok śródczaszkowy, krwotok podskórny, krwotok z hemoroidów, krwiak wątroby, krwotok śródbrzuszny, krwotok z jamy ustnej, krwotok z przełyku, krwiak miednicy, krwiak okołooczodołowy, krwotok okołooczodołowy, krwotok gardłowy, stłuczenie płuc, plamica, krwiak zaotrzewnowy, krwotok skórny, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok jelitowy uchyłka, krwiak oka, krwawe wymioty, krwotok, udar krwotoczny, krwotok wątrobowy, krwotok z krtani, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, smoliste stolce, krwotok miesiączkowy, obecność krwi utajonej, krwotok pozabiegowy, krwotok pomenopauzalny, krwotok siatkówkowy, krwotok twardówkowy, krwotok podtwardówkowy, urazowy krwiak opłucnej, krwotok nowotworowy, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z macicy, krwiak w miejscu nakłucia naczynia, wylew krwi do stawu i krwiak

[j] Termin „choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc” obejmuje chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc, zapalenie płuc po napromienianiu, restrykcyjną chorobę płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie pęcherzyków płucnych, zapalenie oskrzelików, histiocytoza komórek Langerhansa, popromienne uszkodzenie płuc, torbielowatą chorobę płuc, nacieki w płucach i zacienienie w płucu.

[k] Biegunka obejmuje biegunkę, nietrzymanie stolca, parcie na stolec, częste wypróżnienia, nasiloną motorykę przewodu pokarmowego.

[l] Suchość w jamie ustnej obejmuje suchość w jamie ustnej i suchość błony śluzowej.

[m] Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w podbrzuszu i ból żołądkowo-jelitowy.

[n] Wymioty obejmują wymioty, odruchy wymiotne i zarzucanie treści pokarmowej.

[o] Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej i pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej.

[p] Chłonkotok w jamie otrzewnej obejmuje chłonkotok w jamie otrzewnej i wodobrzusze chłonkowe (MedDRA LLTs).

[q] Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie skóry, złuszczanie skóry, wysypkę plamkową, wysypkę rumieniową, pokrzywkę, alergiczne zapalenie skóry, wysypkę złuszczającą, wysypkę grudkową, wysypkę odropodobną, wysypkę swędzącą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę motylkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę krostkową i reakcję skórną.

[r] Z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

[s] Epifizjolizę głowy kości udowej obserwowano często (6,4%) u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat) leczonych selperkatynibem (n=47).

[t] Zaburzenia erekcji obserwowano bardzo często (12,4%) u mężczyzn leczonych selperkatynibem w badaniach klinicznych (n=986)

[u] Obrzęk obejmuje obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, obrzęk okołooczodołowy, opuchnięcie twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk powiek, opuchnięcie oka, obrzęk limfatyczny, obrzęk narządów płciowych, opuchnięcie moszny, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk oka, obrzęk, obrzęk moszny, obrzęk skóry, opuchnięcie, obrzęk oczodołu, obrzęk jąder, obrzęk sromu i pochwy, opuchnięcie oczodołu, obrzęk prącia, opuchliznę okołooczodołową i opuchnięcie powiek.

[v] Zmęczenie obejmuje zmęczenie, astenię i złe samopoczucie.

[w] Na podstawie ocen laboratoryjnych. Odsetek oblicza się na podstawie liczby pacjentów z wynikiem początkowym i co najmniej jednym wynikiem uzyskanym po wyniku początkowym jako mianownikiem.

Opis wybranych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących selperkatynib

Zwiększenie aktywności aminotransferaz (zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT)
Na podstawie oceny badań laboratoryjnych wykazano, że zwiększenie aktywności AlAT i AspAT zgłoszono odpowiednio u 59,4% i 61% pacjentów. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 3. lub 4. zgłoszono odpowiednio u 14,1% i 9,5% pacjentów.
Mediana czasu, jaki upłynął do chwili wystąpienia zdarzenia, wynosiła: zwiększenie aktywności AspAT - 4,7 tygodnia (zakres: 0,7-227,9), zwiększenie aktywności AlAT - 4,4 tygodnia (zakres: 0,9-186,1) w badaniu LIBRETTO-001 oraz zwiększenie aktywności AspAT – 5,1 tygodnia (zakres: 0,7-88,1), zwiększenie aktywności AlAT – 5,1 tygodnia (zakres: 0,7-110,9) w badaniu LIBRETTO-431 oraz zwiększenie aktywności AspAT - 6,1 tygodnia (zakres: 0,1-85,1), zwiększenie aktywności AlAT - 6,1 tygodnia (zakres: 0,1-85,1) w badaniu LIBRETTO-531
U pacjentów, u których wystąpi zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QT
Spośród 837 pacjentów w badaniu LIBRETTO-001, u których zostało wykonane badanie EKG, po przeglądzie danych wykazano, że u 8,1% pacjentów maksymalna wartość QTcF oznaczona po badaniu początkowym wyniosła >500 milisekund, a u 21,6% pacjentów nastąpiło maksymalne wydłużenie odstępu QTcF o >60 milisekund w porównaniu z wartością początkową. Spośród 156 pacjentów w badaniu LIBRETTO-431, u których wykonano EKG, u 5,1% pacjentów maksymalna wartość QTcF po ocenie początkowej wynosiła >500 milisekund, a u 16,7% pacjentów maksymalne wydłużenie odstępów QTcF w stosunku do wartości początkowych wynosiło >60 milisekund. Spośród 191 pacjentów w badaniu LIBRETTO-531, u których wykonano EKG, u 3,7% pacjentów maksymalna wartość QTcF po ocenie początkowej wynosiła >500 milisekund, a u 17,8% pacjentów nastąpiło maksymalne wydłużenie odstępu QTcF o >60 milisekund w porównaniu z wartością początkową.

W badaniach LIBRETTO-001, LIBRETTO-431, i LIBRETTO-531 nie odnotowano żadnych przypadków częstoskurczu typu *torsades de pointes*, zdarzeń stopnia ≥3. lub klinicznie istotnych pojawiających się w trakcie leczenia zaburzeń rytmu serca, częstoskurczu komorowego, migotania komór ani trzepotania komór. Przypadki nagłej śmierci i zatrzymania akcji serca zakończone zgonem zgłoszono u pacjentów z istotnym wywiadem kardiologicznym. We wszystkich badaniach dwóch pacjentów (0,2%) przerwało leczenie selperkatynibem z powodu wydłużenia odstępu QT.
Może być wymagane przerwanie podawania lub modyfikacja dawki produktu Retsevmo (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nadciśnienie tętnicze
U 837 pacjentów, u których wykonano pomiary ciśnienia krwi w badaniu LIBRETTO-001, mediana maksymalnego wzrostu skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z wartością początkową wynosiła 32 mmHg (zakres: –15, +100). Wyniki dotyczące rozkurczowego ciśnienia krwi były podobne, ale wzrosty ciśnienia były mniejsze. Tylko u 10,3% pacjentów początkowy stopień nadciśnienia nie zmienił się w trakcie leczenia, u 40,7% nastąpił wzrost o 1 stopień, u 38,5% o 2 stopnie, a u 9,8% o 3 stopnie. Nadciśnienie tętnicze jako działanie niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 44,8% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie (28,2% z nadciśnieniem tętniczym stopnia 3., 4.) i u 41,7% pacjentów bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie (u 14,1% nadciśnienie tętnicze stopnia 3., 4.).
Spośród 154 pacjentów leczonych selperkatynibem, u których wykonano pomiary ciśnienia krwi w badaniu LIBRETTO-431, u 23,4% pacjentów leczonych selperkatynibem początkowy stopień nadciśnienia tętniczego utrzymał się w trakcie leczenia, u 49,4% nastąpił wzrost o 1 stopień, u 22,7% o 2 stopnie, a 3,3% o 3 stopnie.
Spośród 192 pacjentów leczonych selperkatynibem, u których wykonano pomiary ciśnienia krwi w badaniu LIBRETTO-531, u 20,8% pacjentów leczonych selperkatynibem początkowy stopień

nadciśnienia tętniczego utrzymał się w trakcie leczenia, u 43,8% nastąpił wzrost o 1 stopień, u 27,6% o 2 stopnie, a u 6,8% o 3 stopnie.
Ogółem u 19,8% pacjentów w badaniu LIBRETTO-001, u 20,3% pacjentów w badaniu LIBRETTO-431 oraz u 19,2% pacjentów w badaniu LIBRETTO-531 stwierdzono nadciśnienie tętnicze stopnia 3. (zdefiniowane jako maksymalna wartość skurczowego ciśnienia krwi powyżej 160 mmHg).
Nadciśnienie tętnicze stopnia 4. związane z leczeniem zgłoszono u 0,1% pacjentów w badaniu LIBRETTO-001, a w badaniu LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531 nie zgłaszano żadnego przypadku.
U dwóch pacjentów (0,2%) przerwano leczenie na stałe z powodu nadciśnienia tętniczego w badaniu LIBRETTO-001 i u żadnego pacjenta w badaniach LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531.U pacjentów, u których wystąpi nadciśnienie tętnicze, zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2). Jeśli istotne z medycznego punktu widzenia nadciśnienie tętnicze nie może zostać ustabilizowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość
Do przedmiotowych i podmiotowych objawów nadwrażliwości należały: gorączka, wysypka i bóle stawów lub bóle mięśni z jednoczesnym zmniejszeniem liczby płytek krwi lub zwiększeniem aktywności aminotransferaz.
W badaniu LIBRETTO-001 24,0% (201 z 837) pacjentów leczonych selperkatynibem otrzymało wcześniej immunoterapię anty-PD-1 lub anty-PD-L1. Nadwrażliwość wystąpiła łącznie u 5,7% (48 z 837) pacjentów otrzymujących selperkatynib, w tym nadwrażliwość stopnia 3. u 1,9% (16 z 837) pacjentów.
W badaniu LIBRETTO-001 spośród 48 pacjentów z nadwrażliwością 54,2% (26 z 48) miało NDRP i otrzymywało wcześniej immunoterapię anty-PD-1 lub anty-PD-L1.
W badaniu LIBRETTO-001 nadwrażliwość stopnia 3. wystąpiła u 3,5% (7 z 201) pacjentów wcześniej leczonych anty-PD-1 lub anty-PD-L1.
W badaniu LIBRETTO-001 mediana czasu, jaki upłynął do chwili wystąpienia zdarzenia wynosiła 1,9 tygodnia (zakres: od 0,7 do 203,9 tygodni): 1,7 tygodnia u pacjentów otrzymujących uprzednio immunoterapię przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-PD-L1 i 4,4 tygodnia u pacjentów wcześniej nieleczonych immunologicznie anty-PD-1 lub anty-PD-L1.
Do badania LIBRETTO-431 włączono pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Nadwrażliwość wystąpiła łącznie u 1,9% (3/158) pacjentów otrzymujących selperkatynib, w tym nadwrażliwość stopnia 3 u 0,6% (1/158) pacjentów. W zintegrowanej analizie danych pacjentów z NDRP otrzymujących selperkatynib, którzy byli wcześniej leczeni z zastosowaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 według badań LIBRETTO-001 i LIBRETTO-431 (N=205), nadwrażliwość wystąpiła u 16,6% pacjentów, w tym nadwrażliwość stopnia ≥3. u 5,9% pacjentów.
Do badania LIBRETTO-531 włączono pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC). Nadwrażliwość wystąpiła u 1 pacjenta (0,5% [1/193]) otrzymującego selperkatynib. U tego 1 pacjenta stwierdzono nadwrażliwość stopnia 3.
Może być wymagane przerwanie podawania lub modyfikacja dawki produktu Retsevmo (patrz punkt 4.2).

Krwotoki
Incydenty krwotoczne stopnia ≥3. wystąpiły u 2,5% pacjentów leczonych selperkatynibem w badaniach LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531. W badaniu LIBRETTO-001, dotyczyło to 4 (0,5%) pacjentów ze śmiertelnymi incydentami krwotocznymi – dwa przypadki krwotoku mózgowego i po jednym przypadku krwotoku w miejscu wytworzenia tracheostomii oraz krwioplucia. Nie zgłoszono żadnych przypadków krwotoku zakończonego zgonem u pacjentów leczonych selperkatynibem w badaniach LIBRETTO-431 lub LIBRETTO-531. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 34,1 tygodnia (zakres: od 0,1 tygodnia do 234,6 tygodnia) w badaniu LIBRETTO-001, 16,8 tygodnia (zakres: od 1,1 tygodnia do 94,1 tygodnia) w badaniu LIBRETTO-431 oraz 10,7 tygodnia (zakres: od 1,0 tygodnia do 124,1 tygodnia) w badaniu LIBRETTO-531.
Należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu u pacjentów z zagrażającym życiu lub nawracającym, ciężkim krwotokiem (patrz punkt 4.2).

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież
W badaniu LIBRETTO-001 wzięło udział 3 pacjentów w wieku poniżej 18 lat (zakres: 15-17 lat) z rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET. W badaniu LIBRETTO-121 uczestniczyło 11 pacjentów w wieku <18 lat (zakres: 2-17 lat) z RRT z obecnością mutacji w genie RET, 13 pacjentów w wieku <18 lat (zakres: 6-17 lat) z rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET i 6 pacjentów w wieku <18 lat (zakres: 5-15 lat) z guzami litymi ze zmianami w genie RET, z których 3 było pacjentami z guzami litymi z obecnością fuzji genu RET w badaniu LIBRETTO-121. U pacjentów w wieku poniżej 18 lat leczonych selperkatynibem zgłaszano przypadki epifizjolizy głowy kości udowej (patrz punkt 4.4). Nie dokonano żadnych innych szczególnych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych w badaniu LIBRETTO-121

Dane dotyczące częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów w wieku ≤21 lat leczonych selperkatynibem w badaniu LIBRETTO-121 przedstawiono w tabeli 6.

Działania niepożądane sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania.
Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Mediana czasu stosowania leczenia selperkatynibem wynosiła 30,26 miesiąca.

Tabela 6 Niepożądane działania leku u pacjentów otrzymujących selperkatynib w badaniu LIBRETTO-121 (n=36)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Określenie preferowane wg słownika MedDRA	Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni*	Częstość występowania działań niepożądanych stopnia ≥3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg moczowych[a]	Bardzo często	Często
	Zapalenie płuc[b]	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego[c]	Nadwrażliwość[d]	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy[e]	Bardzo często	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia (apetytu)	Często	-
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	-
	Zawroty głowy	Bardzo często	-
Zaburzenia serca	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym[f]	Bardzo często	Często
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok[g]	Bardzo często	-
	Nadciśnienie tętnicze	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka[h]	Bardzo często	Często
	Nudności	Bardzo często	Często
	Ból brzucha[i]	Bardzo często	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Określenie preferowane wg słownika MedDRA	Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni*	Częstość występowania działań niepożądanych stopnia ≥3
	Wymioty	Bardzo często	Często
	Zaparcie	Bardzo często	Często
	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często	-
	Suchość w jamie ustnej	Często	-
	Chłonkotok w jamie otrzewnej	Często	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka[j]	Bardzo często	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle kostno-mięśniowe[k]	Bardzo często	-
	Epifizjoliza głowy kości udowej	Często	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji[l]	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	-
	Zmęczenie[m]	Bardzo często	-
	Obrzęk[n]	Bardzo często	-
	Zwiększenie masy ciała	Bardzo często	Bardzo często
Badania diagnostyczne[o]	Zmniejszenie stężenia wapnia	Bardzo często	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia albuminy	Bardzo często	-
	Zwiększenie aktywności AspAT	Bardzo często	Często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Bardzo często	-
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Bardzo często	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia magnezu	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby limfocytów	Bardzo często	Bardzo często
	Zmniejszenie stężenia potasu	Bardzo często	Często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia sodu	Bardzo często	-

[#] 31 spośród 36 pacjentów uczestniczących w badaniu LIBRETTO-121 miało mniej niż 18 lat, a 5 pacjentów było w wieku od 18 do 21 lat.

[a] Termin „zakażenia dróg moczowych” obejmuje zakażenie dróg moczowych i zapalenie pęcherza moczowego.

[b] Termin „zapalenie płuc” obejmuje zapalenie płuc i zapalenie płuc wywołane przez syncytialnego wirusa oddechowego.
[c] Reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się występowaniem wysypki grudkowo-plamistej, często poprzedzonej gorączką, z towarzyszącymi bólami stawów/mięśni w pierwszym cyklu leczenia pacjenta (zazwyczaj w dniach 7.-21.).
[d] Termin „nadwrażliwość” obejmuje nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.
[e] Termin „niedoczynność tarczycy” obejmuje niedoczynność tarczycy, zwiększenie stężenia tyreotropiny (TSH) we krwi i zwiększenie stężenie tyreoglobuliny.
[f] Termin „wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym” obejmuje wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym i wydłużenie zespołu QRS w badaniu elektrokardiograficznym.
[g] Termin „krwotok” obejmuje krwawienie z nosa, krwiomocz, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, krwotok z odbytu, obecność krwi w moczu, krwioplucie, krwotok miesiączkowy i krwotok z jamy ustnej.
[h] Termin „biegunka” obejmuje biegunkę i nietrzymanie stolca.
[i] Termin „ból brzucha” obejmuje ból brzucha, ból w nadbrzuszu i dyskomfort w jamie brzusznej.
[j] Termin „wysypka” obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę, wysypkę rumieniową i pokrzywkę.
[k] Termin „ból kostno-mięśniowy” obejmuje ból stawów, ból kończyny, ból pleców, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, ból kości, ból kostno-mięśniowy klatki piersiowej, bóle kostno-mięśniowe i ból szyi.
[l] Zaburzenia erekcji u mężczyzn leczonych selperkatynibem. Mianownik skorygowany względem swoistych dla płci zdarzeń występujących u mężczyzn (n=19).
[m] Termin „zmęczenie” obejmuje zmęczenie, osłabienie i ogólne złe samopoczucie.
[n] Termin „obrzęk” obejmuje obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, obrzęk okołooczodołowy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy i opuchliznę.
[o] Na podstawie oznaczeń parametrów laboratoryjnych. Odsetek wyliczono na podstawie liczby pacjentów, u których wykonano oznaczenie podczas oceny wyjściowej i co najmniej jedno oznaczenie po ocenie wyjściowej, jako mianownika.

Osoby w podeszłym wieku
W grupie pacjentów otrzymujących selperkatynib w badaniu LIBRETTO-001 24,7% stanowiły osoby w wieku ≥65-74 lat, 8,6% stanowiły osoby w wieku 75-84 lat, a 1,0% stanowiły osoby w wieku ≥85 lat. W badaniu LIBRETTO-431 26,6% pacjentów otrzymujących selperkatynib stanowiły osoby w wieku ≥65-74 lat, 9,5% stanowiły osoby w wieku 75-84 lat, a 1,3% stanowiły osoby w wieku ≥85 lat. W badaniu LIBRETTO-531 20,2% pacjentów otrzymujących selperkatynib stanowiły osoby w wieku ≥65-74 lat, 5,2% osoby w wieku 75-84 lat i nie było żadnych osób w wieku ≥85 lat. Częstość występowania zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku ≥65-74 lat (58,0%), 75-84 lat (62,5%) i ≥85 lat (100,0%) niż u pacjentów w wieku <65 lat (46,7%) w badaniu LIBRETTO-001, a w badaniu LIBRETTO-431 była większa wśród pacjentów w wieku ≥65-74 lat (38,1%), 75-84 lat (46,7%), ≥85 lat (50,0%) niż wśród pacjentów w wieku <65 lat (31,3%). W badaniu LIBRETTO-531 częstość występowania zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku 75-84 lat (50%) niż wśród pacjentów w wieku <65 lat (20,8%) i 65-74 lat (17,9%).
W badaniu LIBRETTO-001 częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania selperkatynibu była większa u pacjentów w wieku ≥65-74 lat (10,1%), 75-84 lat (19,4%) i ≥85 lat (37,5%) niż u pacjentów w wieku <65 lat (7,6%). W badaniu LIBRETTO-431 częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania selperkatynibu była większa u pacjentów w wieku ≥65-74 lat (14,3%) i 75-84 lat (20,0%) niż u pacjentów w wieku <65 lat (7,1%). Żaden pacjent w wieku ≥85 lat nie zaprzestał stosowania selperkatynibu z powodu występowania działań niepożądanych. W badaniu LIBRETTO-531 częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania selperkatynibu była większa wśród pacjentów w wieku 75-84 lat (10%) i ≥65-74 lat (7,7%) niż wśród pacjentów w wieku <65 lat (3,5%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie określono objawów przedawkowania. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EX22

Mechanizm działania

Selperkatynib jest inhibitorem receptora o aktywności kinazy tyrozynowej „przegrupowanego podczas transfekcji" (ang. rearranged during transfection, *RET*). Selperkatynib hamował aktywność kinazy RET typu dzikiego oraz wielu zmutowanych izoform RET, a także VEGFR1 i VEGFR3, których wartości IC50 są w zakresie od 0,92 nM do 67,8 nM. W innych testach enzymatycznych selperkatynib hamował także FGFR 1, 2 i 3 w większych stężeniach, które nadal były osiągalne w warunkach klinicznych. W teście wiązania przy stężeniu selperkatynibu wynoszącym 1 µM obserwowano istotną zdolność wiązania antagonisty (>50%) dla transportera 5-HT (serotoniny) (70,2% antagonisty) i receptora α2C-adrenergicznego (51,7% antagonisty). Stężenie wynoszące 1 µM jest około 7-krotnie większe niż maksymalne stężenie osoczowe frakcji niezwiązanej leku przy skutecznej dawce selperkatynibu.
Pewne punktowe mutacje w genie RET lub rearanżacje chromosomowe obejmujące fuzje genu RET z zachowaniem ramki odczytu (ang. in-frame) z różnymi partnerami mogą spowodować powstanie aktywowanych konstytutywnie chimerycznych białek fuzyjnych RET, które mogą działać jak aktywatory transformacji onkogennej, pobudzając proliferację komórek nowotworowych linii komórkowych. Wykazano, że w modelach nowotworów *in vitro* i *in vivo* selperkatynib miał działanie przeciwnowotworowe w komórkach, w których doszło do konstytutywnej aktywacji białka RET w wyniku fuzji i mutacji genu, w tym CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M i RET M918T. Ponadto wykazano przeciwnowotworowe działanie selperkatynibu u myszy, którym wszczepiono wewnątrzczaszkowo pochodzący od pacjenta nowotwór z fuzją genu RET.

Właściwości farmakodynamiczne

Elektrofizjologia mięśnia sercowego
W szczegółowym badaniu odstępu QT prowadzonym z kontrolą pozytywną z udziałem 32 zdrowych osób nie wykryto żadnej dużej zmiany (to znaczy >20 ms) odstępu QTcF przy stężeniu selperkatynibu zbliżonym do obserwowanego w przypadku podawania leku według schematu stosowania w dawkach terapeutycznych. Wyniki analizy zależności odpowiedzi od ekspozycji wskazywały na to, że stężenia supraterapeutyczne mogą powodować wydłużenie QTc > 20 ms.
U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT. Dlatego u pacjentów może być konieczne przerwanie podawania leku lub modyfikacja dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Retsevmo oceniano u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z fuzją genu RET, rakiem tarczycy z fuzją genu RET, innymi guzami litymi z obecnością fuzji genu RET oraz u dorosłych pacjentów i młodzieży z RRT z mutacją w genie RET włączonych do wieloośrodkowego badania klinicznego fazy 1/2 z jedną grupą leczenia prowadzonego metodą otwartej próby: badania LIBRETTO-001. Skuteczność produktu Retsevmo w leczeniu NDRP z

obecnością fuzji genu RET potwierdzono w badaniu 3 fazy LIBRETTO-431 (patrz punkt „Nieleczony wcześniej NDRP z fuzją genu RET"). Skuteczność produktu Retsevmo w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy z mutacją genu RET potwierdzono w badaniu fazy 3 LIBRETTO-531 (patrz punkt „Rak rdzeniasty tarczycy (MTC) z mutacją genu RET nieleczony wcześniej wandetanibem ani kabozantynibem").

Badanie LIBRETTO-001 było podzielone na dwie części: fazę 1 (zwiększania dawki) i fazę 2 (rozszerzania dawkowania). W fazie 1 pierwszorzędowym celem było ustalenie dawki selperkatynibu zalecanej do stosowania w fazie 2. Celem pierwszorzędowym w fazie 2 była ocena przeciwnowotworowego działania selperkatynibu na podstawie wartości odsetka odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate, ORR) ocenianej przez niezależną komisję weryfikacyjną. Do badania włączono pacjentów z mierzalnymi i niemierzalnymi zmianami chorobowymi określanymi według kryteriów RECIST 1.1 i obecnością zmian genu RET w guzie. Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), jeśli ich stan był stabilny, natomiast pacjenci z objawowym pierwotnym guzem OUN, przerzutami, nowotworowym zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych lub uciskiem rdzenia kręgowego byli z badania wykluczeni. Z badania wykluczono też pacjentów z potwierdzoną zmianą głównego aktywatora transformacji onkogennej innego niż RET, istotną klinicznie aktywną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, odstępem QTcF >470 milisekund.

Pacjenci w fazie 2 badania otrzymywali produkt Retsevmo w dawce 160 mg doustnie dwa razy na dobę do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności lub progresji choroby. Zmiany w genie RET identyfikowano w sposób prospektywny w lokalnych laboratoriach metodą sekwencjonowania następnej generacji (ang. next generation sequencing, NGS), reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. polymerase chain reaction, PCR) albo fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescence in situ hybridization, FISH). Głównym parametrem oceny wyników dotyczących skuteczności był ORR według kryteriów RECIST v1.1., określany przez zaślepioną niezależną komisję weryfikacyjną (ang. independent review committee, IRC). Drugorzędowe wyniki skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR), czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) i czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS).

Wcześniej nieleczony niedrobnokomórkowy rak płuca z fuzją genu RET

BADANIE LIBRETTO-431
Skuteczność produktu Retsevmo w leczeniu NDRP z obecnością fuzji genu RET potwierdzono w badaniu LIBRETTO-431, czyli wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu 3 fazy prowadzonym metodą otwartej próby z zastosowaniem produktu porównawczego, w którym porównywano selperkatynib z terapią związkami platyny i pemetreksedem podawaną w skojarzeniu z pembrolizumabem lub bez pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z fuzją genu RET. Do tego badania kwalifikowali się dorośli pacjenci z potwierdzonym histopatologicznie, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego z powodu choroby w stadium przerzutów. Do badania kwalifikowali się również pacjenci, którzy otrzymali leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe, jeśli ostatnia dawka leczenia systemowego została podana co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. Pacjenci otrzymywali selperkatynib w dawce 160 mg dwa razy na dobę (dawka początkowa) lub terapię związkami platyny i pemetreksedem w skojarzeniu z pembrolizumabem lub bez pembrolizumabu. Stratyfikację pacjentów przeprowadzono według regionu geograficznego (Azja Wschodnia lub inne regiony), statusu ocenianych przez badacza przerzutów w mózgu w punkcie początkowym (nieobecne albo status nieznany lub obecne) oraz tego, czy badacz zamierzał (przed randomizacją) leczyć pacjenta z zastosowaniem pembrolizumabu, czy bez pembrolizumabu. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był PFS oceniany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 na podstawie zaślepionej, niezależnej oceny centralnej (ang. blinded independent central review, BICR). Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały wartości OS, ORR/DOR/ wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR) oceniane przez BICR, wartości ORR/DOR dotyczące zmian wewnątrzczaszkowych oceniane przez

BICR oraz czas upływający do momentu pogorszenia objawów płucnych ocenianych przy użyciu kwestionariusza oceny objawów niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

Spośród 261 pacjentów włączonych do populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) w badaniu LIBRETTO-431 i poddanych randomizacji, u 212 przeprowadzono stratyfikację według tego, czy badacz zamierzał podawać danemu pacjentowi pembrolizumab (przed randomizacją), aby utworzyć populację ITT otrzymującą pembrolizumab. W populacji ITT otrzymującej pembrolizumab 129 pacjentów otrzymywało selperkatynib, natomiast 83 pacjentów otrzymywało chemioterapię związkami platyny i pemetreksedem w skojarzeniu z pembrolizumabem. Mediana wieku pacjentów w populacji ITT otrzymującej pembrolizumab wynosiła 61,5 roku (zakres: od 31 do 84 lat). 53,3% pacjentów stanowiły kobiety. 41,3% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast 56,3% stanowiły osoby rasy żółtej, a 1% osoby rasy czarnej. 67,9% pacjentów nigdy nie paliło tytoniu. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) otrzymującej pembrolizumab u 93% pacjentów stwierdzono obecność przerzutów nowotworowych, a u 20,3% pacjentów stwierdzono obecność przerzutów w OUN podczas oceny początkowej. Wynik oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosił 0-1 (96,7%) lub 2 (3,3%). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko KIF5B (44,8%), rzadszym białko CCDC6 (9,9%). W tym badaniu uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący poprawy PFS zarówno w populacji ITT otrzymującej pembrolizumab, jak i w populacji ITT. Wyniki dotyczące pierwszorzędowej oceny skuteczności w populacji ITT otrzymującej pembrolizumab u osób wcześniej nieleczonych z NDRP z obecnością fuzji genu RET podsumowano w tabeli 7 i na rycinie 1.

Tabela 7 LIBRETTO-431: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności (ocena BICR, populacja ITT otrzymująca pembrolizumab)

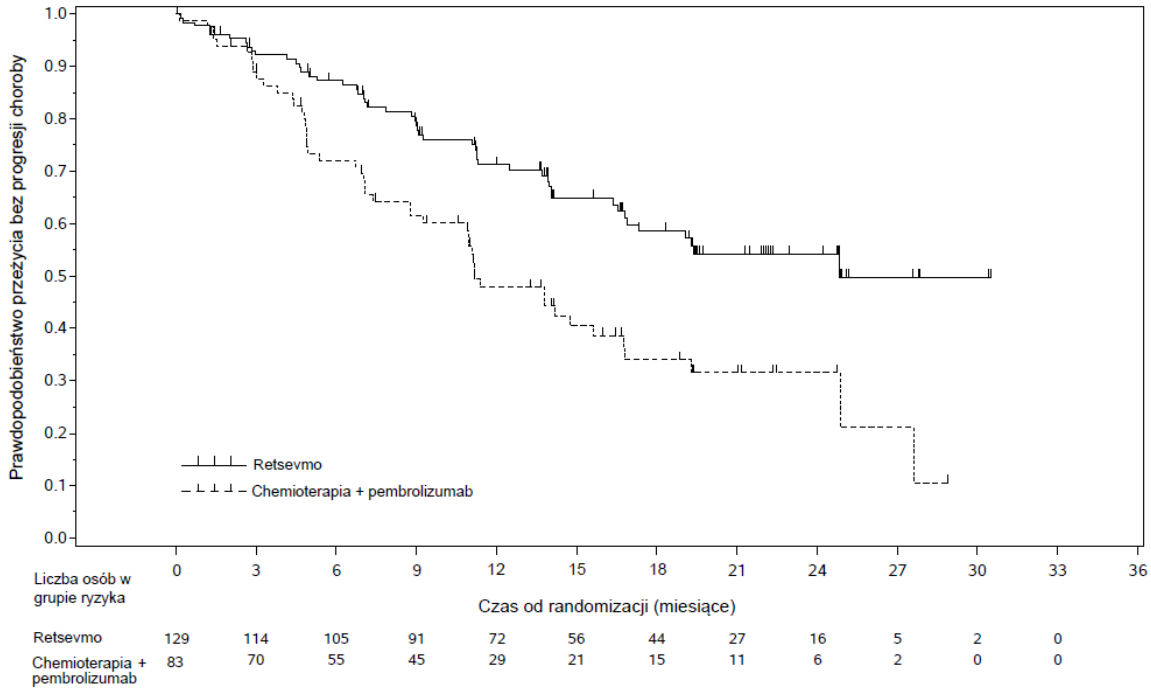
	Selperkatynib	**Kontrola (chemioterapia związkami platyny i pemetreksedem w skojarzeniu z pembrolizumabem)**
Czas przeżycia bez progresji choroby	**N = 129**	**N = 83**
Mediana [miesiące] (95% CI)	24,84 (16,89; NE)	11,17 (8,77; 16,76)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,465 (0,309; 0,699)	
Stratyfikowana wartość p w teście log rank	0,0002	
Wskaźnik PFS po 24 miesiącach (%) (95% CI)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)		
% (95% CI)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
Odpowiedź całkowita n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Odpowiedź częściowa n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Czas trwania odpowiedzi*		
Mediana [miesiące] (95% CI)	24,18 (17,94; NE)	11,47 (9,66; 23,26)
Odsetek (%) pacjentów, u których czas trwania odpowiedzi wynosił		
24 miesiące (95% CI)	59,6 (47,5; 69,8)	22,8 (6,3; 45,5)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE (ang. not estimable) = nie do określenia, PR = odpowiedź częściowa

*Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 17,97 miesiąca (25.; 75. percentyl: 12,32; 21,03) w grupie otrzymującej selperkatynib i 14,55 miesiąca (25.; 75. percentyl: 9,69; 20,73) w grupie kontrolnej.

Data odcięcia danych: 1 maja 2023 r.

Rycina 1. Badanie LIBRETTO-431: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby (ocena BICR, populacja ITT otrzymująca pembrolizumab)



Data odcięcia danych: 1 maja 2023 r.

Dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego (OS) były niepełne w chwili przeprowadzania pierwszorzędowej analizy PFS. W momencie przeprowadzania zaktualizowanej opisowej analizy okresowej OS (43% wstępnie określonych dla OS zdarzeń potrzebnych do końcowej analizy, z odcięciem danych w dniu 1 maja 2024 r.), w populacji ITT zaobserwowano 75 zdarzeń w obydwu grupach terapeutycznych, a współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) wynosił 1,259 ([95% CI: 0,777; 2,040]; p=0,3496). Po 30 miesiącach szacowany czas przeżycia całkowitego wynosił 71% (95% CI: 63; 78) i 76% (95% CI: 66; 84) odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących selperkatynib i w grupie kontrolnej. Brak równowagi w leczeniu po progresji choroby może mieć wpływ na OS. Spośród 68 pacjentów z grupy kontrolnej, u których wystąpiła progresja choroby, 50 pacjentów (74%) otrzymało selperkatynib w momencie progresji. Spośród 71 pacjentów z grupy otrzymującej selperkatynib, u których doszło do progresji choroby, 16 (23%) otrzymało chemioterapię i (lub) leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, a 44 (62%) kontynuowało leczenie selperkatynibem.

W populacji ITT otrzymującej pembrolizumab stosowanie selperkatynibu istotnie opóźniło czas upływający do momentu pogorszenia objawów NDRP zgłaszanych przez pacjentów, mierzonych jako całkowity wynik uzyskany w kwestionariuszu oceny objawów NDRP (wzrost o ≥2 punkty) w porównaniu z kontrolą (HR: 0,34 [95% CI: 0,20; 0,55]; mediana czasu nie została osiągnięta w grupie otrzymującej selperkatynib w porównaniu z medianą 1,9 miesiąca [95% CI: 0,7; 6,6]) w grupie kontrolnej. Ponadto stosowanie selperkatynibu istotnie opóźniało czas do momentu wykazania potwierdzonego pogorszenia sprawności fizycznej i utrzymywało ogólną jakość życia w czasie.

LIBRETTO-001
Spośród 362 pacjentów z NDRP z fuzją genu *RET*, włączonych do badania LIBRETTO-001, 69 nie było wcześniej leczonych. Mediana wieku wyniosła 63 lata (zakres od 23 do 92 lat). 62,3% pacjentów stanowiły kobiety. 69,6% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, 18,8% osoby rasy żółtej, 5,8% osoby rasy czarnej, a 69,6% nigdy nie paliło tytoniu. U większości pacjentów (98,6%) w chwili włączenia do badania stwierdzono przerzuty, a 23,2% miało przerzuty do OUN na początku badania, zgodnie z oceną badacza. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (94,2%) lub 2 (5,8%). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko KIF5B (69,6%), następnie białko CCDC6

(14,5%), a najrzadziej białko NCOA4 (1,4%). Wyniki dotyczące skuteczności u dotychczas nieleczonych pacjentów z NDRP z fuzją genu *RET* podsumowano w tabeli 8.

Tabela 8 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	69
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	82,6 (71,6; 90,7)
Odpowiedź całkowita n (%)	5 (7,2)
Odpowiedź częściowa n (%)	52 (75,4)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana, 95% CI	20,23 (15,4; 29,5)
Odsetek (%) pacjentów z czasem trwania odpowiedzi	
≥ 6 miesięcy (95% CI)	87,5 (75,5, 93,8)
≥ 12 miesięcy (95% CI)	66,7 (52,4, 77,6)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, PR = odpowiedź częściowa
*Mediana czasu obserwacji wynosiła 37,09 miesiąca (25.; 75. percentyl: 24,0; 45,1)
Data odcięcia danych: 13 stycznia 2023 r.

Wcześniej leczony NDRP z fuzją genu RET
W badaniu LIBRETTO-001 łącznie 247 pacjentów otrzymało wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny. Mediana wieku wyniosła 61 lat (zakres: od 23 do 81 lat). 56,7% pacjentów stanowiły kobiety. 43,7% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, 47,8% osoby rasy żółtej, 4,9% osoby rasy czarnej, a 66,8% nigdy nie paliło tytoniu. U większości pacjentów (98,8%) w chwili włączenia do badania stwierdzono przerzuty, a 31,2% miało przerzuty do OUN na początku badania, zgodnie z oceną badacza. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (97,1%) lub 2 (2,8%). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko KIF5B (61,9%), następnie CCDC6 (21,5%), a najrzadziej białko NCOA4 (2,0%). Mediana liczby wcześniejszych terapii systemowych wyniosła 2 (zakres 1–15), a 43,3% (n = 107/247) otrzymało 3 lub więcej wcześniejszych schematów systemowych; wcześniejsze leczenie obejmowało terapię anty-PD1 lub anty-PD-L1 (58,3%), inhibitor wielokinazowy (MKI) (31,6%) i taksany (34,8%); 41,3% otrzymało inne leczenie systemowe. Wyniki dotyczące skuteczności dla wcześniej leczonych pacjentów z NDRP z fuzją genu *RET* podsumowano w tabeli 9.

Tabela 9 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	247
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	61,5 (55,2; 67,6)
Odpowiedź całkowita n (%)	20 (8,1)
Odpowiedź częściowa n (%)	132 (53,4)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	31,6 (20,4; 42,3)
Odsetek (%) pacjentów z czasem trwania odpowiedzi	
≥ 6 miesięcy (95% CI)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 miesięcy (95% CI)	73,0 (65,0; 79,5)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, PR = odpowiedź częściowa
*Mediana czasu obserwacji wynosiła 39,52 miesiąca (25.; 75. percentyl: 24,6; 45,0)
Data odcięcia danych: 13 stycznia 2023 r.

Odpowiedź OUN w NDRP z fuzją genu RET
W badaniu LIBRETTO-431 wartość ORR dotycząca zmian w OUN, oceniana przez BICR, wynosiła 82,4% (14/17 95% CI: 56,6; 96,2) u 17 pacjentów z mierzalnymi przerzutami w mózgu w punkcie początkowym badania, leczonych selperkatynibem, w porównaniu z 58,3% (7/12, 95% CI: 27,7 do 84,4) u 12 pacjentów w grupie kontrolnej populacji ITT otrzymującej pembrolizumab. CR odnotowano u 6/17 (35,3%) pacjentów w grupie otrzymującej selperkatynib w porównaniu z 2/12 (16,7%) pacjentów w grupie kontrolnej. Przy medianie czasu obserwacji dla DOR wynoszącej 9,92 miesiąca (95% CI: 7,66; 18,10) w grupie otrzymującej selperkatynib i 12,68 miesiąca (95% CI: 2,79; NE) w grupie kontrolnej, mediana DOR nie została osiągnięta w przypadku stosowania selperkatynibu (95% CI: 7,62; NE) w porównaniu z medianą 13,4 miesiąca (95% CI: 3,45; NE) w grupie kontrolnej. U 192 pacjentów, u których podczas oceny początkowej dostępne były wyniki badań obrazowych struktur wewnątrzczaszkowych, przyczynowo-swoisty współczynnik ryzyka dla czasu upływającego do momentu progresji zmian w OUN, oceniany przez BICR, wynosił 0,28; 95% CI: 0,12; 0,68 (HR 0,17; 95% CI: 0,04; 0,69 w przypadku 150 pacjentów bez wyjściowych przerzutów wewnątrzczaszkowych i HR równy 0,61; 95% CI: 0,19; 1,92 w przypadku 42 pacjentów z wyjściowymi przerzutami wewnątrzczaszkowymi). U 8 pacjentów (6,7%) w grupie otrzymującej selperkatynib wystąpił pierwszy przypadek progresji zmian w OUN w porównaniu z 13 pacjentami (18,1%) w grupie kontrolnej.

W badaniu LIBRETTO-001 wartość ORR OUN oceniona przez niezależną komisję weryfikacyjną wyniosła 84,6% (22/26; 95% CI: 65,1; 95,6) u 26 pacjentów z mierzalną chorobą. CR obserwowano u 7 (26,9%) pacjentów, a PR u 15 (57,5%) pacjentów. Mediana DOR OUN wyniosła 9,36 miesiąca (95% CI: 7,4, 15,3).

Rak tarczycy z obecnością fuzji genu RET nieleczony wcześniej ogólnoustrojowo
Spośród pacjentów z rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu *RET* niestosujących wcześniej leczenia ogólnoustrojowego innego niż terapia jodem radioaktywnym i włączonych do badania LIBRETTO-001, 24 miało możliwość pozostania pod obserwacją przez co najmniej 6 miesięcy i zostało uznanych za osoby spełniające kryteria skuteczności. Mediana wieku wynosiła 60,5 lat (zakres: od 20 do 84 lat). 58,3% pacjentów stanowili mężczyźni. 75% pacjentów stanowiły osoby rasy białej. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (95,8%) lub 2 (4,2%). U 100% pacjentów stwierdzono obecność przerzutów w wywiadzie. 22 spośród 24 pacjentów (91,7%) otrzymywało jod radioaktywny przed włączeniem do badania i dlatego uznano ich za opornych na leczenie jodem radioaktywnym. Typy histologiczne występujące u tych 24 pacjentów to: rak brodawkowaty (n = 23) i rak słabo zróżnicowany (n = 1). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko CCDC6 (62,5%), rzadszym białko NCOA4 (29,2%). Wyniki oceny skuteczności u pacjentów z rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu *RET* niestosujących wcześniej leczenia ogólnoustrojowego podsumowano w tabeli 10.

Tabela 10 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	24
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	95,8 (78,9; 99,9)
Odpowiedź całkowita n (%)	5 (20,8)
Odpowiedź częściowa n (%)	18 (75,0)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	NE (42,8; NE)
Odsetek (%) pacjentów, u których czas trwania odpowiedzi wynosił	
≥ 12 miesięcy (95% CI)	100,0 (100,0; 100,0)
≥ 24 miesiące (95% CI)	94,4 (66,6; 99,2)
≥ 36 miesiący (95% CI)	88,9 (62,4; 97,1)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE = nie do określenia, PR = odpowiedź częściowa
*Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 54,80 miesiąca (25.; 75. percentyl: 32,3; 62,5)
Data odcięcia danych: 14 lutego 2025 r.

Wcześniej leczony rak tarczycy z fuzją genu RET
Spośród pacjentów z rakiem tarczycy z fuzją genu *RET* leczonych wcześniej systemowo terapią inną niż jodem radioaktywnym i włączonych do badania LIBRETTO-001, 41 miało możliwość pozostania pod obserwacją przez co najmniej 6 miesięcy i zostało uznanych za osoby spełniające kryteria skuteczności. Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: od 25 do 88 lat). 43,9% pacjentów stanowili mężczyźni. 58,5% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast 29,3% stanowiły osoby rasy żółtej, a 7,3% osoby rasy czarnej. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (92,7%) lub 2 (7,3%). Przerzuty występowały u 100% pacjentów. Mediana otrzymanych wcześniej terapii systemowych wynosiła 3 (zakres: 1-7). Wcześniej najczęściej stosowano jod radioaktywny (73,2%) i MKI (85,4%). 9,8% osób otrzymywało inne leczenie systemowe. Inne typy histologiczne występujące u 41 pacjentów to: rak brodawkowaty (n = 31), rak słabo zróżnicowany (n = 5), rak anaplastyczny (n = 4) i rak z komórek Hürthle'a (n = 1). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko CCDC6 (61,0%), rzadszym białko NCOA4 (19,5%).
Wyniki dotyczące skuteczności w leczonym wcześniej raku tarczycy z fuzją genu RET podsumowano w tabeli 11.

Tabela 11 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	41
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	85,4 (70,8; 94,4)
Odpowiedź całkowita n (%)	5 (12,2)
Odpowiedź częściowa n (%)	30 (73,2)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	26,7 (12,1; NE)
Odsetek (%) pacjentów z czasem trwania odpowiedzi	
≥ 12 miesięcy (95% CI)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 miesiące (95% CI)	50,7 (30,4; 67,8)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE = niemożliwe do określenia, PR = odpowiedź częściowa
*Mediana czasu obserwacji wynosiła 33,87 miesiąca (25.; 75. percentyl: 12,9; 44,8)
Data odcięcia danych: 13 stycznia 2023 r.

Pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET, nieleczeni wcześniej kabozantynibem i wandetanibem

LIBRETTO-531
Skuteczność produktu Retsevmo w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy z mutacją genu *RET* została potwierdzona w badaniu LIBRETTO-531, czyli wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu 3 fazy prowadzonym metodą otwartej próby z zastosowaniem produktu porównawczego, w którym porównywano selperkatynib z wybranym przez lekarza leczeniem kabozantynibem lub wandetanibem u pacjentów z postępującym, zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją genu *RET* nieleczonym wcześniej inhibitorami kinazy. Do badania kwalifikowali się pacjenci dorośli lub młodzież z potwierdzonym w badaniach histopatologicznych nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy nieleczonym wcześniej inhibitorami kinazy. Pacjenci otrzymywali selperkatynib w dawce 160 mg dwa razy na dobę (dawka początkowa) albo wybrane przez lekarza leczenie kabozantynibem (140 mg raz na dobę) lub wandetanibem (300 mg raz na dobę). Dokonano stratyfikacji pacjentów na podstawie mutacji genu *RET* (M918T lub inna) oraz planowanego leczenia w przypadku przydzielenia drogą randomizacji do grupy kontrolnej

(kabozantynib lub wandetanib). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był PFS oceniany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 przez BICR. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały czas przeżycia bez niepowodzenia leczenia (TFFS) i porównywalną tolerancję, a pozostałe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały OS i ORR/DOR oceniane przez BICR.

Spośród 291 pacjentów włączonych do badania LIBRETTO-531 i poddanych randomizacji w celu utworzenia populacji ITT, 193 pacjentów przydzielono drogą randomizacji do grupy otrzymującej selperkatynib, a 98 do grupy kontrolnej. 98 pacjentów przydzielonych drogą randomizacji do grupy kontrolnej poddano stratyfikacji i na jej podstawie 73 osobom przypisano leczenie kabozantynibem, a 25 osobom przypisano leczenie wandetanibem. Mediana wieku pacjentów w populacji ITT wynosiła 55 lat (zakres: od 12 do 84 lat). 37,1% pacjentów stanowiły kobiety. 69,4% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast 27,7% stanowiły osoby rasy żółtej, a 2,9% osoby rasy czarnej. U większości pacjentów (77%) w chwili włączenia do badania stwierdzono chorobę przerzutową. Wynik oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosił 0-1 (98,3%) lub 2 (1%). Najczęstszą mutacją była mutacja M918T (62,5%). W tym badaniu uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący poprawy PFS w populacji ITT. Wyniki dotyczące skuteczności w populacji ITT podsumowano w tabeli 12 i na rycinie 2.

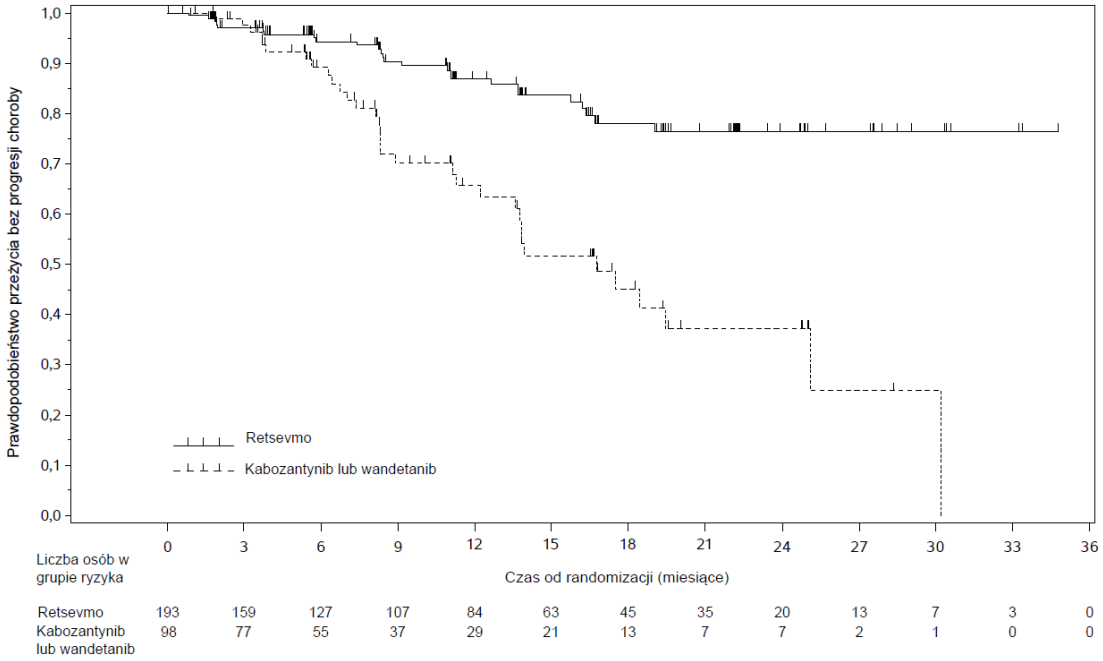
Tabela 12 LIBRETTO-531: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności (ocena BICR, populacja ITT)

	Selperkatynib	**Kontrola (kabozantynib lub wandetanib)**
Czas przeżycia bez progresji choroby	**N = 193**	**N = 98**
Mediana [miesiące] (95% CI)	NE (NE, NE)	16,76 (12,22; 25,10)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,280 (0,165; 0,475)	
Stratyfikowana wartość p w teście log rank	<0,0001	
30-miesięczny wskaźnik PFS (%) (95% CI)	76,4 (66,5; 83,8)	24,8 (6,9; 48,3)
Czas przeżycia bez niepowodzenia leczenia*	**N = 193**	**N = 98**
Mediana [miesiące] (95% CI)	NE (NE, NE)	13,93 (11,27; 25,10)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,254 (0,153; 0,423)	
Stratyfikowana wartość p w teście log rank	<0,0001	
30-miesięczny wskaźnik TFFS (%) (95% CI)	75,8 (65,9; 83,2)	25,3 (7,2; 48,8)
Odpowiedź obiektywna (CR+PR)		
% (95% CI)	69,4 (62,4; 75,8)	38,8 (29,1; 49,2)
Odpowiedź całkowita n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Odpowiedź częściowa n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Czas trwania odpowiedzi[#]		
Mediana [miesiące] (95% CI)	NE (NE, NE)	16,56 (10,41; NE)
Odsetek (%) pacjentów, u których czas trwania odpowiedzi wynosił		
≥ 24 miesiące (95% CI)	79,1 (66,9; 87,2)	NE (NE, NE)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE = nie do określenia, PR = odpowiedź częściowa

*Czas przeżycia bez niepowodzenia leczenia definiuje się jako czas liczony od daty randomizacji do wystąpienia po raz pierwszy: udokumentowanej radiologicznej progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub nieakceptowanych objawów toksyczności prowadzących do przerwania leczenia według oceny badacza, albo zgonu z jakiejkolwiek przyczyny.
#Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 11,14 miesiąca (25. i 75. percentyl: 5,62; 16,62) w grupie otrzymującej selperkatynib i 12,81 miesiąca (25. i 75. percentyl: 6,34; 15,51) w grupie kontrolnej.
Data odcięcia danych: 22 maja 2023 r.

Rycina 2. LIBRETTO-531: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby (ocena BICR, populacja ITT)



Data odcięcia danych: 22 maja 2023 r.

W chwili przeprowadzania pierwszorzędowej analizy PFS w dwóch grupach terapeutycznych odnotowano 18 zdarzeń OS. W populacji ITT współczynnik ryzyka (HR) dla OS wynosił 0,374 ([95% CI: 0,147; 0,949]). Odsetek danych ocenzurowanych wynosił 95,9% w grupie otrzymującej selperkatynib i 89,8% w grupie kontrolnej.

Porównywalną tolerancję oceniano u 242 pacjentów (grupa otrzymująca selperkatynib, N=161; grupa kontrolna, N=81). W grupie otrzymującej selperkatynib odsetek czasu leczenia, w którym pacjenci zgłaszali „duże uciążliwości związane z działaniami niepożądanymi", był statystycznie istotnie mniejszy (8%) niż w grupie kontrolnej (24%) (95% CI: -23%, -10%; p<0,0001) według odpowiedzi 3 „dość duże" lub 4 „bardzo duże" na pytanie GP5 dotyczące stanu ogólnego, w kwestionariuszu czynnościowej oceny terapii przeciwnowotworowej (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy).

W późniejszej analizie OS po zamknięciu bazy danych 11 marca 2024 r. zaobserwowano 26 zdarzeń w obu grupach terapeutycznych, a wartość współczynnika ryzyka (HR) wyniosła 0,275 (95% CI: 0,124; 0,608). Wartość HR dla PFS w tej analizie wynosiła 0,202 (95% CI: 0,128; 0,320), a wartość ORR dla selperkatynibu wynosiła 82,4% w porównaniu z 43,9% dla grupy kontrolnej.

LIBRETTO-001
Spośród 324 pacjentów z RRT z mutacją w genie RET włączonych do badania LIBRETTO-001, 143 nie było wcześniej leczonych kabozantynibem i wandetanibem. Spośród nich 116 nie otrzymywało dotychczas innej terapii systemowej, a 27 otrzymywało wcześniej inną terapię systemową. Wśród pacjentów nieleczonych wcześniej kabozantynibem i wandetanibem mediana

wieku wynosiła 57 lat (zakres od 15 do 87 lat). 2 pacjentów (1,4%) było w wieku < 18 lat. 58,0% pacjentów stanowili mężczyźni. 86,7% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, 5,6% osoby rasy żółtej, 1,4% osoby rasy czarnej. U większości pacjentów (97,9%) występowały przerzuty w momencie włączenia do badania. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (95,9%) lub 2 (4,2%). Najczęstszą mutacją była mutacja M918T (60,1%), w następnej kolejności pod względem częstości występowały mutacje zewnątrzkomórkowych reszt cysteinowych (23,8%). Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentów z RRT z mutacją genu RET, którzy nie byli dotychczas leczeni kabozantynibem i wandetanibem, podsumowano w tabeli 13.

Tabela 13 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	143
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	82,5 (75,3; 88,4)
Odpowiedź całkowita n (%)	34 (23,8)
Odpowiedź częściowa n (%)	84 (58,7)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	NE (51,3, NE)
Odsetek (%) czasu trwania odpowiedzi	
≥ 12 miesięcy (95% CI)	91,4 (84,6; 95,3)
≥ 24 miesiące (95% CI)	84,1 (75,9; 89,7)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE = niemożliwe do określenia, PR = odpowiedź częściowa
*Mediana czasu obserwacji wynosiła 39,4 miesiąca (25.; 75. percentyl: 32,3; 45,4).
Data odcięcia danych: 13 stycznia 2023 r.

Wcześniej leczony rak rdzeniasty tarczycy z mutacją w genie RET
Spośród pacjentów z RRT z mutacją w genie RET włączonych do badania LIBRETTO-001, 152 było wcześniej leczonych kabozantynibem i (lub) wandetanibem i zostało uznanych za osoby spełniające kryteria skuteczności. Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: od 17 do 90 lat); 1 pacjent (0,7%) był w wieku <18 lat. 63,8% pacjentów stanowili mężczyźni. 90,1% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast 1,3% stanowiły osoby rasy żółtej, 1,3% osoby rasy czarnej. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (92,7%) lub 2 (7,2%). Przerzuty występowały u 98,0% pacjentów. Najczęstszą mutacją była mutacja M918T (65,1%), w następnej kolejności pod względem częstości występowały mutacje zewnątrzkomórkowych reszt cysteinowych (15,8%). 100% (n = 152) pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie systemowe, przy czym mediana liczby stosowanych uprzednio schematów terapii systemowej wynosiła 2, a 27,6% (n = 42) osób stosowało uprzednio 3 lub więcej schematów terapii systemowej.
Wyniki dotyczące skuteczności w leczonym wcześniej RRT z mutacją w genie RET podsumowano w tabeli 14.

Tabela 14 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	152
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	77,6 (70,2; 84,0)
Odpowiedź całkowita n (%)	19 (12,5)
Odpowiedź częściowa n (%)	99 (65,1)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	45,3 (33,6; NE)
Odsetek (%) czasu trwania odpowiedzi	
≥ 12 miesięcy (95% CI)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 miesiące (95% CI)	66,4 (56,3; 74,7)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE = niemożliwe do określenia, PR = odpowiedź częściowa
*Mediana czasu obserwacji wynosiła 38,3 miesiąca (25.; 75. percentyl: 23,0; 46,1).
Data odcięcia danych: 13 stycznia 2023 r.

Inne guzy lite z obecnością fuzji genu RET
Skuteczność oceniano u 75 pacjentów z nowotworami z obecnością fuzji genu *RET,* innymi niż NDRP i rak tarczycy, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po wcześniejszym leczeniu ogólnoustrojowym, albo dla których nie było żadnych innych zadowalających metod leczenia. Mediana wieku wynosiła 59 lat (zakres: od 21 do 92 lat); 50,7% stanowiły kobiety; 60,0% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, 34,7% stanowiły osoby rasy żółtej, a 4,0% osoby rasy czarnej; wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (90,6%) lub 2 (9,3%), a u 96,0% pacjentów stwierdzono przerzuty. Sześćdziesięciu dziewięciu pacjentów (92,0%) otrzymywało wcześniej leczenie ogólnoustrojowe ze średnio 2 zastosowanymi wcześniej liniami leczenia ogólnoustrojowego (zakres od 0 do 9), a 36,0% otrzymało wcześniej 3 lub więcej linii leczenia ogólnoustrojowego. Żaden z pacjentów nie był wcześniej leczony selektywnym inhibitorem RET. Najczęstszymi nowotworami były: rak jelita grubego (29,3%), rak trzustki (24,0%), rak ślinianki (6,7%), mięsak (6,7%) i rak dróg żółciowych (6,7%). Najczęstszymi partnerami fuzyjnymi były: białka NCOA4 (38,7%), CCDC6 (20,0%) i KIF5B (8,0%). Wyniki oceny skuteczności dla guzów litych z obecnością fuzji genu *RET,* innych niż NDRP i rak tarczycy, podsumowano w tabeli 15 i tabeli 16.

Tabela 15 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	75
Odpowiedź obiektywna (CR+PR)	
% (95% CI)	46,7 (35,1; 58,6)
Odpowiedź całkowita n (%)	4 (5,3)
Odpowiedź częściowa n (%)	31 (41,3)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	24,54 (11,2; 49,1)
Odsetek (%) czasu trwania odpowiedzi	
≥ 6 miesięcy (95% CI)	82,0 (64,2; 91,5)
≥ 12 miesięcy (95% CI)	68,6 (49,3; 81,8)

≥ 24 miesiące (95% CI)	52,5 (32,6; 69,0)
≥ 36 miesięcy (95% CI)	43,3 (24,0; 61,1)

*Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 32,23 miesiąca (25.; 75. percentyl: 13,3; 50,8)
CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE = nie do określenia, PR = odpowiedź częściowa
Data odcięcia danych: 14 lutego 2025 r.

Tabela 16 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi w zależności od rodzaju nowotworu

Rodzaj nowotworu	Pacjenci (N = 75)	ORR (ocena IRC)		DOR Przedział (miesiące)
		n (%)	95% CI	
Rak jelita grubego	22	10 (45,5)	24,4; 67,8	4,63; 36,14+
Rak trzustki	18	9 (50,0)	26,0; 74,0	2,50; 52,14
Rak ślinianki	5	3 (60,0)	14,7; 94,7	5,72; 37,19
Rak dróg żółciowych	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	7,36; 14,82
Mięsak	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	3,71; 56,51+
Rak skóry	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	27,14
Nieznany guz pierwotny	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,23
Rak piersi	2	PR, CR	15,8; 100,0	2,30+; 17,28
Żółtakoziarniniak	2	NE, NE [a]	0,0; 84,2	Nie dot.
Rakowiak	1	PR	2,5; 100,0	49,08
Rak jajnika	1	PR	2,5; 100,0	28,55+
Mięsakorak płuca	1	NE	0,0; 97,5	Nie dot.
Guz neuroendokrynny odbytnicy	1	NE	0,0; 97,5	Nie dot.
Rak jelita cienkiego	1	CR	2,5; 100,0	24,54
Guz neuroendokrynny	1	PR	2,5; 100,0	23,13
Drobnokomórkowy rak płuca	1	SD	0,0; 97,5	Nie dot.
Rak połączenia żołądkowo-przełykowego	1	SD	0,0; 97,5	Nie dot.
Neuroendokrynny rak trzustki	1	PR	2,5; 100,0	17.51+
Rak żołądka	1	SD	0,0; 97,5	Nie dot.

+ oznacza trwającą odpowiedź.
[a] U jednego pacjenta z żółtakoziarniniakiem choroba nie mogła zostać oceniona przez IRC, ponieważ jedynym miejscem występowania zmian chorobowych była skóra. Według oceny przeprowadzonej przez badacza u tego pacjenta wystąpiła odpowiedź całkowita (CR).
CI (ang. confidence interval) = przedział ufności, CR (ang. complete response) = odpowiedź całkowita, DOR (ang. duration of response) = czas trwania odpowiedzi, Nie dot. = nie dotyczy, NE (ang. not evaluable) = niemożliwy do oceny, ORR (ang. objective response rate) =odsetek odpowiedzi obiektywnych, PR (ang. partial response) = odpowiedź częściowa, SD (ang. stable disease) = stabilizacja choroby.
Data odcięcia danych: 14 lutego 2025 r.

Ze względu na rzadkość występowania raka z obecnością fuzji genu RET przeprowadzono badania u pacjentów z wieloma rodzajami nowotworów, przy czym liczba pacjentów z niektórymi rodzajami nowotworów była ograniczona, w wyniku czego nie ma pewności odnośnie oszacowania ORR dla poszczególnych rodzajów nowotworów. ORR w całej populacji może nie odzwierciedlać oczekiwanej odpowiedzi w określonym rodzaju nowotworu.

Dzieci i młodzież

Do dnia 8 listopada 2024 r. skuteczność oceniano u 36 pacjentów w wieku od 2 do ≤20 lat leczonych w ramach badania fazy 1/2 LIBRETTO-121, prowadzonego z udziałem dzieci i młodzieży z zaawansowanym guzem litym lub pierwotnym guzem OUN z aktywującą zmianą w genie RET. 31 spośród tych 36 pacjentów miało mniej niż 18 lat. Wśród tych 36 pacjentów było 14 osób z RRT z obecnością mutacji w genie RET, 1 osoba z RRT z obecnością fuzji genu RET, 15 osób z rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, 3 osoby z innymi guzami litymi z obecnością fuzji genu RET i 3 osoby z innymi guzami litymi z obecnością mutacji w genie RET.

Spośród 14 pacjentów z RRT z obecnością mutacji w genie RET, 11 miało mniej niż 18 lat, a 5 z nich było w wieku poniżej 12 lat. W przypadku wszystkich 14 pacjentów, zgodnie z oceną IRC, odsetek odpowiedzi obiektywnych wynosił 57,1% (95% CI: 28,9; 82,3). U 5 pacjentów potwierdzono odpowiedź całkowitą, a u 3 odpowiedź częściową.
U tych 14 pacjentów mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach) nie była możliwa do oszacowania (95% CI: 24,9; NE). Odsetek (%) pacjentów, u których odpowiedź trwała ≥24 miesiące, wynosił 100% (95% CI: 100; 100), a odsetek pacjentów, u których odpowiedź trwała ≥30 miesięcy, wynosił 83,3% (95% CI: 27,3; 97,5).

Spośród 15 pacjentów z rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, 13 miało mniej niż 18 lat, a 3 z nich było w wieku poniżej 12 lat. 7 spośród tych 15 pacjentów było wcześniej leczonych jodem radioaktywnym. W przypadku wszystkich 15 pacjentów, zgodnie z oceną IRC, odsetek odpowiedzi obiektywnych wynosił 53,3% (95% CI: 26,6; 78,7). U 4 pacjentów potwierdzono odpowiedź całkowitą, a u 4 odpowiedź częściową. U tych 15 pacjentów mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach) nie była możliwa do oszacowania (95% CI: NE, NE). Odsetek (%) pacjentów, u których odpowiedź trwała ≥42 miesiące, wynosił 100% (95% CI: 100; 100).

Spośród 3 pacjentów z innymi guzami litymi z obecnością fuzji genu RET, wszystkich 3 miało mniej niż 18 lat, a 1 z nich był w wieku poniżej 12 lat. U 2 spośród tych 3 pacjentów potwierdzono odpowiedź częściową.

Spośród 3 pacjentów z innymi guzami litymi z obecnością mutacji w genie RET, wszystkich 3 miało mniej niż 18 lat, a 2 z nich było w wieku poniżej 12 lat. U żadnego z tych 3 pacjentów z innymi guzami litymi z obecnością mutacji w genie RET nie wystąpiła odpowiedź na leczenie selperkatynibem.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań dotyczących selperkatynibu u pacjentów w wieku 6 miesięcy i młodszych z guzami litymi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę selperkatynibu oceniano u pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi, którym podawano dawkę 160 mg dwa razy na dobę, o ile nie określono inaczej. Wartości AUC i C_{max} selperkatynibu w stanie stacjonarnym zwiększały się liniowo do dawki ponadfizjologicznej w sposób proporcjonalny w zakresie dawkowania od 20 mg raz na dobę do 240 mg dwa razy na dobę.

Stan stacjonarny osiągany był w ciągu około 7 dni, a mediana współczynnika kumulacji po podaniu w dawce 160 mg dwa razy na dobę była 3,4-krotna. Średnia wartość [współczynnik zmienności (CV%)]

C_{max} selperkatynibu w stanie stacjonarnym wynosiła 2980 (53%) ng/ml, a wartość AUC0-24h wynosiła 51 600 (58%) ng*h/ml.

Badania *in vivo* wskazują, że selperkatynib jest łagodnym inhibitorem P-gp.

Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że selperkatynib nie hamuje ani nie indukuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 w stężeniach znaczących klinicznie. Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że selperkatynib hamuje aktywność MATE1 i BCRP, ale nie hamuje aktywności OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP i MATE2-K w stężeniach znaczących klinicznie. Selperkatynib może zwiększać stężenie kreatyniny w surowicy, powodując zmniejszenie wydzielania kanalikowego kreatyniny w nerkach poprzez zahamowanie aktywności MATE1.

Kapsułki twarde i tabletki powlekane są biorównoważnymi postaciami farmaceutycznymi selperkatynibu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawki 160 mg produkt leczniczy Retsevmo był szybko wchłaniany, przy czym wartość T_{max} wynosiła około 2 godzin. Średnia geometryczna bezwzględnej biodostępności po podaniu doustnym selperkatynibu wynosiła 73,2% (zakres: 60,2-81,5%).

Wpływ pokarmu
W porównaniu z wartościami AUC i C_{max} selperkatynibu na czczo, wartość AUC selperkatynibu zwiększała się o 9%, a wartość C_{max} zmniejszała o 14% po podaniu doustnym zdrowym osobom pojedynczej dawki 160 mg w czasie posiłku o dużej zawartości tłuszczu. Zmian tych nie uznano za znaczące klinicznie. W związku z tym selperkatynib może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Średnia (CV%) pozorna objętość dystrybucji (V_{ss}/F) selperkatynibu określona na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki (PK) wynosi 203,1 l (69%) po podaniu doustnym selperkatynibu u dorosłych pacjentów. Selperkatynib wiąże się w 96% z białkami osocza ludzkiego *in vitro,* a wiązanie jest niezależne od stężenia. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,7.

Metabolizm

Selperkatynib jest metabolizowany głównie przy udziale CYP3A4. Po podaniu doustnym pojedynczej znakowanej radioaktywnie [^{14}C] dawki 160 mg selperkatynibu zdrowym osobom, selperkatynib w postaci niezmienionej stanowił 86% składników radioaktywnych oznaczonych w osoczu.

Eliminacja

Średnia (CV%) wartość klirensu pozornego (CL/F) selperkatynibu wynosi 5,5 l/h (45%), a okres półtrwania wynosi 26,5 godziny po podaniu doustnym selperkatynibu u dorosłych pacjentów. Po podaniu doustnym pojedynczej znakowanej radioaktywnie [^{14}C] dawki 160 mg selperkatynibu zdrowym osobom, 69% (14% w postaci niezmienionej) podanej dawki radioaktywnej odzyskiwano w kale, a 24% (11,5% w postaci niezmienionej) odzyskiwano w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć i masa ciała
Wiek (zakres: od 12 do 92 lat) ani płeć nie miały znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę produktu Retsevmo. Wartości Vss/F i CL/F selperkatynibu zwiększają się wraz ze zwiększeniem masy ciała (od 9,6 kg do 179 kg).
Pacjenci w wieku 12 lat i starsi o masie ciała <50 kg powinni rozpoczynać leczenie produktem Retsevmo od dawki wynoszącej 120 mg dwa razy na dobę, natomiast pacjenci o masie ciała ≥50 kg powinni rozpoczynać leczenie produktem Retsevmo od dawki wynoszącej 160 mg dwa razy na dobę.

U dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 12 lat leczenie produktem Retsevmo należy rozpoczynać od dawki określonej na podstawie powierzchni ciała (tabela 1). Produkt leczniczy Retsevmo nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży, których powierzchnia ciała jest mniejsza niż 0,45 m^2.

Zaburzenia czynności wątroby
Wartość $AUC_{0-\infty}$ selperkatynibu zwiększała się o 7% u osób z łagodnymi i o 32% u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby według klasyfikacji Childa-Pugha. Dlatego ekspozycja na selperkatynib (AUC) u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B wg klasyfikacji Childa-Pugha) jest porównywalna z ekspozycją u zdrowych osób w przypadku podawania dawki 160 mg.
Wartość $AUC_{0-\infty}$ selperkatynibu zwiększała się o 77% u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha). Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się modyfikację dawki (punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
W klinicznym badaniu farmakologicznym z zastosowaniem pojedynczej dawki selperkatynibu wynoszącej 160 mg ekspozycja (AUC) była niezmieniona u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR <15 ml/min) i dializowanych.

Dzieci i młodzież
Ekspozycja na selperkatynib u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych jest porównywalna z ekspozycją u pacjentów dorosłych, którym podawano lek w zalecanych dawkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania ze stosowaniem dawek wielokrotnych u młodych i dorastających/dorosłych szczurów i dorastających/dorosłych świnek miniaturowych w celu sporządzenia charakterystyki toksyczności. Narządami docelowymi dla działań toksycznych wspólnymi dla szczurów i świnek miniaturowych były: układ krwiotwórczy, tkanki limfoidalne, język, trzustka, przewód pokarmowy, nasadowa płytka wzrostu i tkanki męskich narządów rozrodczych. Zasadniczo, objawy toksyczności w tych narządach były odwracalne; wyjątkiem był toksyczny wpływ na jądra u osobników dorastających/dorosłych i młodych oraz zmiany w płytkach wzrostu u młodych szczurów. Odwracalny toksyczny wpływ obserwowano w jajnikach tylko u świnek miniaturowych. W dużych dawkach działania toksyczne na układ pokarmowy były przyczyną zachorowalności u świnek miniaturowych, gdy narażenie było na ogół mniejsze niż narażenie występujące u ludzi w przypadku stosowania zalecanej dawki. W jednym badaniu u świnek miniaturowych u samic odnotowano niewielkie, odwracalne zwiększenie wydłużenia odstępu QTc o około 12% w porównaniu z grupą kontrolną i o 7% w porównaniu z wartościami sprzed podania dawki. Narządami docelowymi dla działań toksycznych wyłącznie u szczurów były: zęby sieczne, wątroba, pochwa, płuca, gruczoł Brunnera oraz mineralizacja wielu tkanek związana z hiperfosfatemią. Te działania toksyczne występujące tylko w wymienionych narządach u szczurów były odwracalne.

Toksyczność u młodych zwierząt

Ekspozycja na selperkatynib około 0,5-2 krotnie większa niż ekspozycja u dorosłych ludzi powodowała śmiertelność u szczurów w wieku poniżej 21 dni. Porównywalna ekspozycja była tolerowana u szczurów w wieku 21 dni i starszych.

U młodych i dorastających/dorosłych szczurów oraz dorastających/dorosłych miniaturowych świnek z otwartymi chrząstkami wzrostowymi, którym podawano selperkatynib, wykazano mikroskopijne zmiany w postaci hipertrofii, rozrostu i dysplazji chrząstki wzrostowej (nasady). U młodych szczurów dysplazja chąstek wzrostowych była nieodwracalna i związana ze zmniejszoną długością kości udowej i zmniejszeniem gęstości mineralnej kości. Zmiany szkieletowe obserwowano przy poziomach ekspozycji równoważnych do tych obserwowanych u dorosłych pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę 160 mg dwa razy na dobę.

U młodych samców szczurów, którym podawano selperkatynib i które osiągnęły wiek rozrodczy po zaprzestaniu podawania, obserwowano zmniejszoną zdolność rozrodczą po skojarzeniu z nieleczonymi samicami szczurów. Przy ekspozycji około 3,4 razy większej niż skuteczna ekspozycja u dorosłych zaobserwowano zmniejszenie wskaźników płodności i kopulacji, zwiększenie liczby przed- i poimplantacyjnych poronień oraz zmniejszenie liczby żywotnych zarodków.

Genotoksyczność

Selperkatynib nie wykazuje działania genotoksycznego w dawkach terapeutycznych. W teście mikrojądrowym *in vivo* u szczurów selperkatynib był genotoksyczny w stężeniach >7-krotnie większych niż wartość C_{max} po podaniu dawki stosowanej u ludzi wynoszącej 160 mg dwa razy na dobę. W teście mikrojądrowym *in vitro* na ludzkich limfocytach krwi obwodowej obserwowano niejednoznaczną odpowiedź przy stężeniu około 485 razy większym niż wartość C_{max} po podaniu dawki stosowanej u ludzi.

Mutageneza
Selperkatynib nie powodował mutacji w bakteryjnym teście mutagenności.

Rakotwórczość

W trwającym 2 lata badaniu działania rakotwórczego selperkatynibu u szczurów, u niektórych samic obserwowano guzy pochwy przy stężeniach w osoczu podobnych do stężeń występujących u dorosłych pacjentów leczonych dawką 160 mg dwa razy na dobę. Nie zaobserwowano zmian przednowotworowych w układzie rozrodczym samic szczurów. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane. W tym badaniu selperkatynib nie wykazywał działania rakotwórczego u samców szczurów.

W 6-miesięcznym badaniu selperkatynib nie wykazywał działania rakotwórczego u samców i samic myszy.

Działanie embriotoksyczne/teratogenne

Na podstawie danych z badań rozrodczości u zwierząt i mechanizmu działania ustalono, że selperkatynib podawany kobiecie w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. Podawanie selperkatynibu ciężarnym samicom szczurów w czasie organogenezy przy narażeniu matki w przybliżeniu równym narażeniu obserwowanemu w przypadku podawania dawki zalecanej u ludzi wynoszącej 160 mg dwa razy na dobę powodowało obumarcie zarodków i wady rozwojowe.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Wyniki badań prowadzonych u szczurów i świnek miniaturowych wskazują na to, że selperkatynib może powodować zmniejszenie płodności u samców i samic.

W badaniu płodności samców szczurów obserwowano zależne od dawki zmniejszenie liczby komórek zarodkowych i zatrzymanie podziałów spermatyd przy narażeniu subklinicznym określonym na podstawie AUC (stanowiącym 0,2-krotność narażenia występującego w warunkach klinicznych w przypadku podawania dawki zalecanej u ludzi). Działania te wiązały się ze zmniejszeniem masy narządów, zmniejszeniem ruchliwości plemników oraz zwiększeniem liczby nieprawidłowych plemników przy narażeniu określonym na podstawie AUC około dwukrotnie większym niż narażenie występujące w warunkach klinicznych w przypadku podawania dawki zalecanej u ludzi. Zmiany mikroskopowe obserwowane w badaniu płodności u samców szczurów były zgodne z działaniami odnotowanymi w badaniach ze stosowaniem dawek wielokrotnych u szczurów i świnek miniaturowych, w których zależne od dawki, nieodwracalne zmiany zwyrodnieniowe jąder wiązały się ze zmniejszeniem liczby plemników w świetle przewodu najądrza przy narażeniu subklinicznym określonym na podstawie AUC (stanowiącym 0,1- do 0,4-krotność narażenia występującego w warunkach klinicznych w przypadku podawania dawki zalecanej u ludzi).

W badaniu płodności i wczesnych etapów rozwoju zarodkowego u samic szczurów obserwowano zmniejszenie liczby cykli rujowych, a także obumarcie zarodków przy narażeniu określonym na podstawie AUC w przybliżeniu równym narażeniu występującemu w warunkach klinicznych w przypadku podawania dawki zalecanej u ludzi. W badaniach ze stosowaniem dawek wielokrotnych u szczurów odnotowano odwracalne ześluzowacenie nabłonka pochwy z rogowaceniem pojedynczych komórek i zmienionymi cyklami rujowymi przy znaczącym klinicznie narażeniu określonym na podstawie AUC. U świnek miniaturowych obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych i (lub) torbieli ciałka żółtego przy narażeniu subklinicznym określonym na podstawie AUC (stanowiącym 0,07- do 0,3-krotność narażenia występującego w warunkach klinicznych w przypadku podawania dawki zalecanej u ludzi).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka kapsułki

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek (E172)

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit brylantowy FCF (E133)

Skład czarnego tuszu na kapsułkach

Szelak
Etanol (96-procentowy)
Alkohol izopropylowy
Butanol
Glikol propylenowy
Woda oczyszczona
Amonowy wodorotlenek stężony
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Plastikowa butelka

Każde opakowanie zawiera 1 butelkę wykonaną z HDPE z plastikową zakrętką.

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde
Retsevmo 40 mg kapsułki twarde jest dostępny w butelkach z HDPE zawierających po 60 sztuk.

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde
Retsevmo 80 mg kapsułki twarde jest dostępny w butelkach z HDPE zawierających po 60 sztuk lub w butelkach z HDPE zawierających po 120 sztuk.

Blister

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde
Blistry PCTFE/PE/PVC zamknięte folią aluminiową w opakowaniach zawierających 14, 42, 56 lub 168 kapsułek twardych.

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde
Blistry PCTFE/PE/PVC zamknięte folią aluminiową w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 lub 112 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 lutego 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 40 mg tabletki powlekane
Retsevmo 80 mg tabletki powlekane
Retsevmo 120 mg tabletki powlekane
Retsevmo 160 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Retsevmo 40 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg selperkatynibu.

Retsevmo 80 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg selperkatynibu.

Retsevmo 120 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 120 mg selperkatynibu.

Retsevmo 160 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 160 mg selperkatynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Retsevmo 40 mg tabletki powlekane

Jasnoszara, okrągła tabletka z napisem „5340” wytłoczonym na jednej stronie i „Ret 40” na drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi około 6 mm.

Retsevmo 80 mg tabletki powlekane

Ciemnoczerwono-fioletowa, okrągła tabletka z napisem „6082” wytłoczonym na jednej stronie i „Ret 80” na drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi około 7,3 mm.

Retsevmo 120 mg tabletki powlekane

Jasnofioletowa, okrągła tabletka z napisem „6120” wytłoczonym na jednej stronie i „Ret 120” na drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi około 8,75 mm.

Retsevmo 160 mg tabletki powlekane

Jasnoróżowa, okrągła tabletka z napisem „5562” wytłoczonym na jednej stronie i „Ret 160” na drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi około 9,75 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Retsevmo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z:
– zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu *RET*, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem genu *RET*. Informacje dotyczące doboru pacjentów na podstawie oznaczenia biomarkerów, patrz punkt 4.2;

Produkt leczniczy Retsevmo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych z:
– zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu *RET* opornych na leczenie jodem radioaktywnym (w przypadkach, gdy podawanie jodu radioaktywnego jest właściwe). Informacje dotyczące doboru pacjentów na podstawie oznaczenia biomarkerów, patrz punkt 4.2;

– zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie *RET*. Informacje dotyczące doboru pacjentów na podstawie oznaczenia biomarkerów, patrz punkt 4.2;

– zaawansowanymi guzami litymi z obecnością fuzji genu *RET*, gdy metody leczenia nieukierunkowane na RET przynoszą ograniczone korzyści kliniczne lub zostały wyczerpane (patrz punkty 4.4 i 5.1). Informacje dotyczące doboru pacjentów na podstawie oznaczenia biomarkerów, patrz punkt 4.2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Retsevmo powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Dobór pacjentów

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retsevmo należy potwierdzić obecność mutacji w genie *RET* (RRT) lub fuzji genu *RET* (wszystkie inne typy nowotworów) za pomocą testu do diagnostyki *in vitro* (IVD) posiadającego certyfikat CE o właściwym dla niego przewidzianym zastosowaniu. Jeśli test do diagnostyki *in vitro* z certyfikatem CE nie jest dostępny, obecność mutacji lub fuzji należy ocenić za pomocą alternatywnego, zatwierdzonego testu.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Retsevmo dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych, w zależności od masy ciała, wynosi:

- mniej niż 50 kg: 120 mg dwa razy na dobę.

- 50 kg lub więcej: 160 mg dwa razy na dobę.

Zalecana dawka produktu Retsevmo dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 12 lat jest ustalana na podstawie następujących kategorii powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) (tabela 1):

Tabela 1 Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 12 lat

Powierzchnia ciała (BSA)	**Zalecana dawka**
Od 0,45 do 0,65 m^2	40 mg trzy razy na dobę
Od 0,66 do 1,08 m^2	80 mg dwa razy na dobę
Od 1,09 do 1,52 m^2	120 mg dwa razy na dobę
$\geq$1,53 m^2	160 mg dwa razy na dobę

Produkt leczniczy Retsevmo nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży, których powierzchnia ciała jest mniejsza niż 0,45 m^2.

Jeśli pacjent zwymiotuje lub pominie dawkę, należy go pouczyć, aby następną dawkę przyjął w wyznaczonym czasie; nie należy przyjmować dodatkowej dawki.

Leczenie należy kontynuować do czasu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

Aktualnie przyjmowaną dawkę selperkatynibu należy zmniejszyć o 50%, jeśli lek podawany jest jednocześnie z silnym inhibitorem aktywności CYP3A. W przypadku zaprzestania podawania inhibitora CYP3A, należy zwiększyć dawkę selperkatynibu (po upływie czasu odpowiadającego 3-5 okresom półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem podawania inhibitora.

Modyfikacja dawki
W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być konieczne przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu. Zasady modyfikacji dawki produktu Retsevmo podsumowano w tabeli 2 i tabeli 3.

Tabela 2 Zalecane modyfikacje dawki produktu Retsevmo w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, określone na podstawie masy ciała i powierzchni ciała (BSA)

Modyfikacja dawkowania	**Dorośli i młodzież o masie ciała ≥50 kg**	**Dorośli i młodzież o masie ciała <50 kg**	**Dzieci w wieku od 2 do <12 lat, u których BSA wynosi ≥1,53 m^2**	**Dzieci w wieku od 2 do <12 lat, u których BSA wynosi od 1,09 do 1,52 m^2**	**Dzieci w wieku od 2 do <12 lat, u których BSA wynosi od 0,66 do 1,08 m^2**	**Dzieci w wieku od 2 do <12 lat, u których BSA wynosi od 0,45 do 0,65 m^2**
Dawka początkowa	160 mg doustnie dwa razy na dobę	120 mg doustnie dwa razy na dobę	160 mg doustnie dwa razy na dobę	120 mg doustnie dwa razy na dobę	80 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie trzy razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	120 mg doustnie dwa razy na dobę	80 mg doustnie dwa razy na dobę	120 mg doustnie dwa razy na dobę	80 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	80 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie dwa razy na dobę	80 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie raz na dobę	40 mg doustnie raz na dobę
Trzecie zmniejszenie dawki	40 mg doustnie dwa razy na dobę	Nie dotyczy	40 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie raz na dobę	Trwale przerwać stosowanie	Trwale przerwać stosowanie

*U pacjentów, którzy nie tolerują dawki po jej trzykrotnym zmniejszeniu, należy trwale przerwać stosowanie selperkatynibu.

Modyfikacje dawki u dzieci i młodzieży w przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy ustalić na podstawie aktualnie stosowanej dawki. O ile nie stwierdzono inaczej, w razie wystąpienia omówionych niżej działań niepożądanych (tabela 3) dawkę należy zmieniać stopniowo w taki sam sposób, jaki opisano dla dorosłych pacjentów.

Tabela 3 Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Niepożądane działanie leku		**Modyfikacja dawki**
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	Stopnia 3. lub stopnia 4.	• Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do poziomu początkowego (patrz punkty 4.4 i 4.8). Wznowić podawanie od dawki zmniejszonej o 2 poziomy. • Jeśli po co najmniej 2 tygodniach selperkatynib jest tolerowany bez nawracającego zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT, zwiększyć dawkę o 1 poziom. • Jeśli selperkatynib jest tolerowany bez nawrotu przez co najmniej 4 tygodnie, zwiększyć dawkę do dawki przyjmowanej przed wystąpieniem zwiększenia aktywności AspAT lub AlAT stopnia 3. lub 4. • Trwale zaprzestać podawania selperkatynibu, jeśli zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT stopnia 3. lub 4. nawraca pomimo modyfikacji dawki.
Nadwrażliwość	Wszystkich stopni	• Wstrzymać dawkowanie do czasu ustąpienia objawów toksyczności i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce wynoszącej 1 mg/kg masy ciała (patrz punkty 4.4 i 4.8). Wznowić podawanie selperkatynibu w dawce wynoszącej 40 mg dwa razy na dobę, kontynuując jednocześnie leczenie steroidami. W przypadku nawrotu nadwrażliwości zaprzestać podawania selperkatynibu. • Jeżeli po upływie co najmniej 7 dni selperkatynib jest tolerowany bez nawracającej nadwrażliwości, stopniowo zwiększać dawkę selperkatynibu o jeden poziom każdego tygodnia do chwili osiągnięcia dawki przyjmowanej przed wystąpieniem nadwrażliwości. Jeśli selperkatynib był dobrze tolerowany co najmniej przez 7 dni w dawce ostatecznej, zmniejszyć dawkę steroidów.
Wydłużenie odstępu QT	Stopnia 3.	• W przypadku wydłużenia odstępu QTcF >500 ms wstrzymać dawkowanie, dopóki długość odstępu QTcF nie zmniejszy się <470 ms (albo ≤440 ms u pacjentów w wieku poniżej 12 lat) lub nie powróci do wartości początkowej (patrz punkt 4.4). • Wznowić leczenie selperkatynibem od następnej dawki niższej o jeden poziom.

Niepożądane działanie leku		Modyfikacja dawki
	Stopnia 4.	• Trwale zaprzestać podawania selperkatynibu, jeśli wydłużenie odstępu QT wciąż jest niekontrolowane po dwukrotnym zmniejszeniu dawki lub jeśli u pacjenta występują przedmiotowe albo podmiotowe objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca.
Nadciśnienie tętnicze	Stopnia 3.	• Przed rozpoczęciem leczenia należy ustabilizować ciśnienie tętnicze u pacjenta. • Należy wstrzymać podawanie selperkatynibu na pewien czas w przypadku wystąpienia istotnego z medycznego punktu widzenia nadciśnienia tętniczego, dopóki nie zostanie ustabilizowane lekami przeciwnadciśnieniowymi. W przypadkach wskazanych ze względów klinicznych należy wznowić podawanie od następnej dawki niższej o jeden poziom (patrz punkty 4.4 i 4.8).
	Stopnia 4.	• Jeśli istotnego z medycznego punktu widzenia nadciśnienia nie można ustabilizować, należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu.
Incydenty krwotoczne	Stopnia 3.	• Należy wstrzymać podawanie selperkatynibu do czasu ich ustąpienia i powrotu do stanu początkowego. Wznowić podawanie w mniejszej dawce. • Jeśli incydenty stopnia 3. wystąpią ponownie po modyfikacji dawki, należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu.
	Stopnia 4.	• Trwale zaprzestać podawania selperkatynibu.
Choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc	Stopnia 2.	• Wstrzymać podawanie selperkatynibu do czasu ustąpienia objawów. • Wznowić podawanie w mniejszej dawce. • Odstawić selperkatynib w przypadku nawracającej choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc.
	Stopnia 3. lub stopnia 4.	• Przerwać podawanie selperkatynibu.
Inne działania niepożądane	Stopnia 3. lub stopnia 4.	• Należy wstrzymać podawanie selperkatynibu do czasu ich ustąpienia i powrotu do stanu początkowego. Wznowić podawanie w mniejszej dawce. • Jeśli incydenty stopnia 4. wystąpią ponownie po modyfikacji dawki, należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wiek pacjenta (patrz punkt 5.2).
Nie stwierdzono ogólnych różnic dotyczących związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych ani skuteczności selperkatynibu u pacjentów w wieku ≥65 lat i u młodszych pacjentów. Dostępne dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub pacjentów dializowanych (punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Istotne znaczenie ma ścisłe monitorowanie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. U dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według klasyfikacji Childa-Pugha) należy podawać selperkatynib w dawce 80 mg dwa razy na dobę (punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania selperkatynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność, rozpoczynając leczenie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a dawkowanie należy dostosować na podstawie oceny klinicznej i indywidualnej tolerancji pacjenta. Zalecaną dawkę początkową dla dzieci w wieku poniżej 12 lat z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4 Zalecana dawka początkowa dla dzieci w wieku poniżej 12 lat z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

Powierzchnia ciała	Zalecana dawka początkowa
Od 0,45 do 0,65 m^2	40 mg raz na dobę
Od 0,66 do 1,08 m^2	40 mg dwa razy na dobę
Od 1,09 do 1,52 m^2	40 mg dwa razy na dobę
≥1,53 m^2	80 mg dwa razy na dobę

Dzieci i młodzież
Produktu leczniczego Retsevmo nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak dostępnych danych.
Produkt leczniczy Retsevmo jest przeznaczony do stosowania w wieku od 2 lat w leczeniu pacjentów z RRT z obecnością mutacji w genie RET, rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET oraz guzami litymi z obecnością fuzji genu RET (patrz punkty 4.4 i 5.1). Pacjentom w wieku 12 lat i starszym należy podawać dawkę wyliczoną na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2). Pacjentom w wieku od 2 do poniżej 12 lat należy podawać dawkę wyliczoną na podstawie powierzchni ciała (patrz punkt 4.2). Na podstawie wyników badania przedklinicznego (patrz punkt 5.3), należy monitorować otwarte chrząstki wzrostowe u młodzieży. Należy rozważyć przerwanie podawania leku lub zaprzestanie leczenia, biorąc pod uwagę nasilenie wszelkich nieprawidłowości w chrząstce wzrostowej oraz ocenę stosunku korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Retsevmo jest przeznaczony do podawania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości, aby zapewnić stałe działanie (pacjenci nie powinni rozgniatać, żuć, ani dzielić tabletki przed połknięciem) i można je przyjmować w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. W przypadku trudności z połknięciem większych tabletek w całości, pacjenci mogą rozważyć przyjęcie kilku mniejszych tabletek w celu uzyskania wymaganej dawki.
Pacjenci powinni przyjmować dawki codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Produkt leczniczy Retsevmo musi być przyjmowany z posiłkiem, jeśli stosowany jest jednocześnie z inhibitorem pompy protonowej (patrz punkt 4.5).
Produkt leczniczy Retsevmo należy podawać 2 godziny przed przyjęciem lub 10 godzin po przyjęciu antagonistów receptora H_2 (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność w różnych rodzajach nowotworów

Korzyści ze stosowania selperkatynibu ustalono w jednoramiennych badaniach klinicznych obejmujących stosunkowo niewielką liczbę pacjentów, u których nowotwory wykazują obecność fuzji genu RET. Na podstawie odsetka odpowiedzi obiektywnych i czasu trwania odpowiedzi na leczenie wykazano korzystne działanie selperkatynibu w ograniczonej liczbie rodzajów nowotworów. Działanie może różnić się ilościowo w zależności od rodzaju nowotworu, a także od współistniejących zmian genomowych (patrz punkt 5.1). Z tych powodów selperkatynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie ma metod leczenia zapewniających potwierdzoną korzyść kliniczną lub gdy takie metody leczenia zostały wyczerpane (tj. nie ma zadowalających metod leczenia).

Choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc

U pacjentów leczonych selperkatynibem zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub zakończone zgonem przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów płucnych wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc i (lub) zapalenie płuc. Należy wstrzymać podawanie selperkatynibu i niezwłocznie zbadać pacjentów w kierunku choroby śródmiąższowej płuc, jeśli wystąpią u nich ostre lub nasilone objawy ze strony układu oddechowego mogące wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc (np. duszność, kaszel i gorączka) i zastosować odpowiednie leczenie. W zależności od nasilenia choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc podawanie selperkatynibu należy przerwać, zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) stopnia ≥3 i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) stopnia ≥3 (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem należy skontrolować aktywność AlAT i AspAT, po czym monitorować ją co dwa tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, co miesiąc przez następne 3 miesiące leczenia oraz w przypadkach wskazań klinicznych. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano występowanie nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem należy skontrolować ciśnienie tętnicze u pacjenta, a następnie monitorować je w trakcie leczenia i w razie potrzeby zastosować standardową terapię przeciwnadciśnieniową. W zależności od stopnia podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu (patrz punkt 4.2). Jeśli istotne klinicznie nadciśnienie nie może zostać ustabilizowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność stosując selperkatynib u pacjentów z takimi zaburzeniami, jak wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT lub nabyty zespół wydłużonego odstępu QT, albo z innymi stanami klinicznymi zwiększającymi podatność na występowanie niemiarowości serca. Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem długość odstępu QTcF u pacjentów powinna wynosić ≤470 ms (≤440 ms u pacjentów w wieku poniżej 12 lat), a stężenie elektrolitów w surowicy powinno mieścić się w zakresie wartości prawidłowych. U wszystkich pacjentów po 1 tygodniu leczenia selperkatynibem należy wykonywać badania elektrokardiograficzne i kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy oraz w przypadkach wskazań klinicznych, dostosowując częstość kontroli na podstawie występowania czynników ryzyka, w tym biegunki, wymiotów i (lub) nudności. Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem i w trakcie leczenia należy wyrównywać hipokaliemię, hipomagnezemię oraz hipokalcemię. Należy częściej monitorować odstęp QT za pomocą EKG u pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.
Może być wymagane przerwanie podawania lub modyfikacja dawki selperkatynibu (patrz punkt 4.2).

Niedoczynność tarczycy

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). U wszystkich pacjentów zaleca się pomiary laboratoryjne czynności tarczycy na początku leczenia. Pacjenci z istniejącą wcześniej niedoczynnością tarczycy powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką medyczną przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem. Podczas leczenia selperkatynibem należy uważnie obserwować wszystkich pacjentów, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe zaburzeń czynności tarczycy. W trakcie leczenia selperkatynibem należy okresowo monitorować czynność tarczycy. Pacjenci, u których wystąpią zaburzenia czynności tarczycy, powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką medyczną, jednak u pacjentów tych może wystąpić niewystarczająca odpowiedź na substytucję lewotyroksyną (T4), ponieważ selperkatynib może hamować przemianę lewotyroksyny w trójjodotyroninę (T3) i może być konieczna suplementacja liotyroniną (patrz punkt 4.5).

Silne induktory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności selperkatynibu (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selperkatynibu. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selperkatynibu (patrz punkt 4.6).

Płodność

Na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa z badań nieklinicznych ustalono, że leczenie produktem Retsevmo może powodować zmniejszenie płodności u mężczyzn i kobiet (patrz punkty 4.6 i 5.3). Zarówno mężczyźni, jak i kobiety, przed leczeniem powinni zgłosić się po poradę dotyczącą zachowania płodności.

Nadwrażliwość

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano występowanie nadwrażliwości przy czym większość przypadków obserwowano u pacjentów z NDRP otrzymujących wcześniej immunoterapię przeciwciałem anty-PD-1/PD-L1 (patrz punkt 4.8). Do przedmiotowych i podmiotowych objawów

nadwrażliwości należały: gorączka, wysypka i bóle stawów lub bóle mięśni z jednoczesnym zmniejszeniem liczby płytek krwi lub zwiększeniem aktywności aminotransferaz.
W przypadku wystąpienia nadwrażliwości należy wstrzymać podawanie selperkatynibu i rozpocząć leczenie steroidami. W zależności od stopnia nasilenia reakcji nadwrażliwości może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu (patrz punkt 4.2). Leczenie steroidami należy kontynuować do czasu osiągnięcia przez pacjenta dawki docelowej, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę. W przypadku nawrotu nadwrażliwości należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu.

Krwotoki

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano występowanie ciężkich, w tym zakończonych zgonem, incydentów krwotocznych (patrz punkt 4.8).
Należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu u pacjentów z zagrażającym życiu lub nawracającym, ciężkim krwotokiem (patrz punkt 4.2).

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

Przypadki TLS obserwowano u pacjentów leczonych selperkatynibem. Do czynników ryzyka TLS należą: duża masa guza, istniejąca wcześniej przewlekła niewydolność nerek, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie i kwaśny mocz. Pacjentów tych należy ściśle monitorować i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz należy rozważyć odpowiednią profilaktykę, w tym nawodnienie.

Epifizjoliza głowy kości udowej u dzieci i młodzieży

U dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat) otrzymujących selperkatynib zgłaszano przypadki epifizjolizy głowy kości udowej (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów wskazujących na epifizjolizę głowy kości udowej i leczyć zgodnie z zaleceniami medycznymi i chirurgicznymi.

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

W związku z leczeniem selperkatynibem zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), który może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować o objawach ciężkich skórnych działań niepożądanych i konieczności niezwłocznego zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące wystąpienie takich działań, stosowanie selperkatynibu należy natychmiast przerwać i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (jeśli jest to właściwe). Jeśli u pacjenta wystąpiło ciężkie skórne działanie niepożądane, takie jak SJS, w trakcie stosowania selperkatynibu, nie wolno wznawiać w żadnym momencie leczenia selperkatynibem u tego pacjenta.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę selperkatynibu

Selperkatynib jest metabolizowany przez CYP3A4. Dlatego produkty lecznicze mogące wpływać na aktywność enzymów CYP3A4 mogą zmieniać farmakokinetykę selperkatynibu.

Selperkatynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka warunkującego oporność lekową w raku piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) w warunkach *in vitro*, aczkolwiek wydaje się, że te transportery nie ograniczają wchłaniania selperkatynibu po podaniu doustnym, ponieważ jego

biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73%, a ekspozycja na selperkatynib była minimalnie zwiększona przez jednoczesne podanie inhibitora P-gp, ryfampicyny (zwiększenie wartości AUC_{0-24} i C_{max} selperkatynibu odpowiednio o około 6,5% i 19%).

Produkty lecznicze mogące zwiększać stężenie selperkatynibu w osoczu
Jednoczesne podanie pojedynczej dawki selperkatynibu wynoszącej 160 mg z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC selperkatynibu odpowiednio o 30% i 130% w porównaniu z podaniem samego selperkatynibu. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A i (lub) P-gp, w tym między innymi ketokonazolu, itrakonazolu, worykonazolu, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny, pozakonazolu i nefazodonu, należy zmniejszyć dawkę selperkatynibu (patrz punkt 4.2).

Produkty lecznicze mogące zmniejszać stężenie selperkatynibu w osoczu
Jednoczesne podawanie ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4, powodowało zmniejszenie o około 87% i 70% odpowiednio wartości AUC i C_{max} selperkatynibu w porównaniu z podaniem samego selperkatynibu. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, w tym między innymi karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Wpływ selperkatynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (zwiększenie stężenia w osoczu)

Wrażliwe substraty CYP2C8
Selperkatynib powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC repaglinidu (substratu CYP2C8) odpowiednio o około 91% i 188%. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania z wrażliwymi substratami CYP2C8 (np. amodiachiną, cerywastatyną, enzalutamidem, paklitakselem, repaglinidem, torasemidem, sorafenibem, rozyglitazonem, buprenorfiną, seleksypagiem, dazabuwirem i montelukastem).

Wrażliwe substraty CYP3A4
Selperkatynib powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC midazolamu (substratu CYP3A4) odpowiednio o około 39% i 54%. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania z wrażliwymi substratami CYP3A4 (np. alfentanylem, awanafilem, buspironem, koniwaptanem, daryfenacyną, darunawirem, ebastyną, lomitapidem, lowastatyną, midazolamem, naloksegolem, nisoldypiną, sakwinawirem, symwastatyną, typranawirem, triazolamem, wardenafilem).

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi wpływającymi na wartość pH treści żołądkowej

Rozpuszczalność selperkatynibu zależy od wartości pH, przy czym zmniejsza się przy wyższych wartościach pH. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki selperkatynibu w przypadku stosowania jednocześnie z ranitydyną (antagonistą receptora H_2) podawaną w wielokrotnych dawkach dobowych 2 godziny po podaniu dawki selperkatynibu.

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami pompy protonowej

Jednoczesne podawanie z omeprazolem (inhibitorem pompy protonowej) w wielokrotnych dawkach dobowych spowodowało zmniejszenie wartości AUC_{0-INF} i C_{max} selperkatynibu podawanego na czczo. Jednoczesne podawanie z omeprazolem w wielokrotnych dawkach dobowych nie zmieniło istotnie wartości AUC_{0-INF} i C_{max} selperkatynibu, gdy produkt Retsevmo podawany był z pokarmem.

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi będącymi substratami białek transportujących

Selperkatynib hamuje aktywność nerkowego transportera, białka ekstruzji wielolekowej i toksyn typu 1 (ang. multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1). *In vivo* mogą wystąpić interakcje selperkatynibu ze znaczącymi klinicznie substratami MATE1, takimi jak kreatynina (patrz punkt 5.2).

Selperkatynib jest inhibitorem P-gp i BRCP *in vitro*. *In vivo*, selperkatynib zwiększał C_{max} i AUC dabigatranu, substratu P-gp, odpowiednio o 43% i 38%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku przyjmowania wrażliwych substratów P-gp (np. feksofenadyny, eteksylanu dabigatranu, kolchicyny, saksagliptyny), a zwłaszcza tych o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyny) (patrz punkt 5.2). Selperkatynib powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC rozuwastatyny (substratu BCRP) *in vivo* odpowiednio o 71% i 80%. Należy zachować ostrożność w przypadku przyjmowania substratu BCRP (np. rozuwastatyny, prazosyny) (patrz punkt 5.2).

Produkty lecznicze, które mogą być mniej skuteczne, gdy są podawane z selperkatynibem

Selperkatynib może hamować dejodynazę D2, a tym samym zmniejszać konwersję lewotyroksyny (T4) do trójjodotyroniny (T3). W związku z tym reakcja pacjentów na substytucję lewotyroksyną może być niewystarczająca i może być konieczna suplementacja liotyroniną (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selperkatynibu. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selperkatynibu.

Ciąża

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania selperkatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Produkt Retsevmo nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Można go stosować w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy selperkatynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt karmionych piersią. Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia produktem Retsevmo i co najmniej na jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu selperkatynibu na płodność u ludzi. Na podstawie wyników z badań na zwierzętach można wnioskować, że leczenie produktem Retsevmo może powodować zmniejszenie płodności u osobników płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3). Zarówno mężczyźni, jak i kobiety, przed leczeniem powinni zgłosić się po poradę dotyczącą zachowania płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Retsevmo może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjentów należy poinformować, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia lub zawrotów głowy w trakcie leczenia produktem Retsevmo (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podsumowano zintegrowane dane dotyczące częstości występowania niepożądanych działań leku, zgłaszanych u pacjentów leczonych selperkatynibem w prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym badaniu fazy 1/2 ze zwiększaniem dawki (LIBRETTO-001) oraz w dwóch prowadzonych metodą otwartej próby, wieloośrodkowych, randomizowanych, porównawczych badaniach fazy 3 (LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531). Najczęściej występujące (≥ 1,0%) ciężkie niepożądane działania leku to: zapalenie płuc (5,3%), krwotok (2,4%), ból brzucha (2,1%), zmniejszenie stężenia sodu we krwi (2,0%), biegunka (1,5%), nadwrażliwość (1,4%), wymioty (1,3%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (1,3%), gorączka (1,3%), zakażenia dróg moczowych (1,3%), zwiększenie aktywności AlAT (1,0%) i zwiększenie aktywności AspAT (1,0%). Produkt Retsevmo na stałe zaprzestano podawać ze względu na wystąpienie działań niepożądanych związanych z leczeniem u 8,8% pacjentów, niezależnie od przypisywanego związku przyczynowo-skutkowego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi powodującymi trwałe zaprzestanie podawania produktu (u 3 lub większej liczby pacjentów) były: zwiększenie aktywności AlAT (0,7%), zmęczenie (0,5%), zwiększenie aktywności AspAT (0,4%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (0,3%), zapalenie płuc (0,3%), trombocytopenia (0,3%), krwotok (0,3%) i nadwrażliwość (0,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zintegrowaną częstość i nasilenie działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów leczonych selperkatynibem w badaniu LIBRETTO-001, badaniu LIBRETTO-431 i badaniu LIBRETTO-531 podano w tabeli 5.

Działania niepożądane sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania.
Kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Mediana czasu stosowania leczenia selperkatynibem wynosiła 30,09 miesiąca (badanie LIBRETTO-001), 16,7 miesiąca (badanie LIBRETTO-431) i 14,9 miesiąca (badanie LIBRETTO-531).

Tabela 5 Niepożądane działania leku u pacjentów otrzymujących selperkatynib (N=1188)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin preferowany MedDRA	Częstość wszystkich stopni	Częstość stopnia ≥3.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg moczowych[a]	Bardzo często	Często
	Zapalenie płuc[b]	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego[c]	Nadwrażliwość[d]	Często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Bardzo często	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia (apetytu)	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy[e]	Bardzo często	Często
	Zawroty głowy[f]	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym[g]	Bardzo często	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze[h]	Bardzo często	Bardzo często
	Krwotok[i]	Bardzo często	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin preferowany MedDRA	Częstość wszystkich stopni	Częstość stopnia ≥3.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc[j]	Często	Niezbyt często
	Chłonkotok w jamie opłucnej	Często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka[k]	Bardzo często	Często
	Suchość w jamie ustnej[l]	Bardzo często	Niezbyt często
	Ból brzucha[m]	Bardzo często	Często
	Zaparcie	Bardzo często	Niezbyt często
	Nudności	Bardzo często	Często
	Wymioty[n]	Bardzo często	Często
	Zapalenie jamy ustnej[o]	Bardzo często	Niezbyt często
	Chłonkotok w jamie otrzewnej[p]	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka[q]	Bardzo często	Często
	Zespół Stevensa-Johnsona[r]	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Epifizjoliza głowy kości udowej[s]	Często	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji[t]	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk[u]	Bardzo często	Często
	Zmęczenie[v]	Bardzo często	Często
	Gorączka	Bardzo często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne[w]	Zwiększenie aktywności AspAT	Bardzo często	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często	Bardzo często
	Zmniejszenie stężenia wapnia	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby limfocytów	Bardzo często	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia albumin	Bardzo często	Często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia sodu	Bardzo często	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Bardzo często	Często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia magnezu	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia potasu	Bardzo często	Często

[a] Zakażenia dróg moczowych obejmują zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, posocznicę moczopochodną, zakażenie dróg moczowych wywołane przez bakterie Escherichia, odmiedniczkowe zapalenie nerek wywołane przez bakterie Escherichia, zakażenie nerek, obecność azotynów w moczu, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie cewki moczowej, bakteryjne zakażenie dróg moczowych i grzybicze zakażenie układu moczowo-płciowego.

[b] Zapalenie płuc obejmuje zapalenie płuc, zakażenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc, ropniak, zagęszczenie płuc, zakażenie opłucnej, bakteryjne zapalenie płuc, gronkowcowe zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc, ropień płuc, zapalenie płuc wywołane przez *pneumocystis jirovecii*, pneumokokowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez syncytialnego wirusa oddechowego, zakaźny wysięk opłucnowy i wirusowe zapalenie płuc.

[c] Reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się występowaniem wysypki grudkowo-plamistej często poprzedzonej gorączką z towarzyszącymi bólami stawów/mięśni w pierwszym cyklu leczenia pacjenta (zazwyczaj w dniach 7-21).

[d] Nadwrażliwość obejmuje nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.

[e] Ból głowy obejmuje ból głowy, zatokowy ból głowy i napięciowy ból głowy.

[f] Zawroty głowy obejmują zawroty głowy, zawroty głowy związane z zaburzeniami błędnika, stan przedomdleniowy i ortostatyczne zawroty głowy.

[g] Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie obejmuje wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie i nieprawidłowy odstęp QT w elektrokardiogramie.

[h] Nadciśnienie tętnicze obejmuje nadciśnienie tętnicze i zwiększone ciśnienie krwi.

[i] Krwotok obejmuje krwawienie z nosa, krwioplucie, stłuczenie, krwiomocz, krwotok z odbytu, krwotok z pochwy, krwotok mózgowy, krwiak pourazowy, obecność krwi w moczu, krwotok spojówkowy, krwiak, krwawienie z dziąseł, hematochezję, wybroczyny, pęcherze z krwią, samoistny krwiak, krwiak ściany brzucha, krwotok z odbytu, pęcherze z krwią w jamie ustnej (ang. angina bullosa haemorrhagica), rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, krwotok do oka, krwotok żołądkowy, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok śródczaszkowy, krwotok podskórny, krwotok z hemoroidów, krwiak wątroby, krwotok śródbrzuszny, krwotok z jamy ustnej, krwotok z przełyku, krwiak miednicy, krwiak okołooczodołowy, krwotok okołooczodołowy, krwotok gardłowy, stłuczenie płuc, plamica, krwiak zaotrzewnowy, krwotok skórny, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok jelitowy uchyłka, krwiak oka, krwawe wymioty, krwotok, udar krwotoczny, krwotok wątrobowy, krwotok z krtani, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, smoliste stolce, krwotok miesiączkowy, obecność krwi utajonej, krwotok pozabiegowy, krwotok pomenopauzalny, krwotok siatkówkowy, krwotok twardówkowy, krwotok podtwardówkowy, urazowy krwiak opłucnej, krwotok nowotworowy, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z macicy, krwiak w miejscu nakłucia naczynia, wylew krwi do stawu i krwiak

[j] Termin „choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc” obejmuje chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc, zapalenie płuc po napromienianiu, restrykcyjną chorobę płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie pęcherzyków płucnych, zapalenie oskrzelików, histiocytoza komórek Langerhansa, popromienne uszkodzenie płuc, torbielowatą chorobę płuc, nacieki w płucach i zacienienie w płucu.

[k] Biegunka obejmuje biegunkę, nietrzymanie stolca, parcie na stolec, częste wypróżnienia, nasiloną motorykę przewodu pokarmowego.

[l] Suchość w jamie ustnej obejmuje suchość w jamie ustnej i suchość błony śluzowej.

[m] Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w podbrzuszu i ból żołądkowo-jelitowy.

[n] Wymioty obejmują wymioty, odruchy wymiotne i zarzucanie treści pokarmowej.

[o] Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej i pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej.

[p] Chłonkotok w jamie otrzewnej obejmuje chłonkotok w jamie otrzewnej i wodobrzusze chłonkowe (MedDRA LLTs).

[q] Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie skóry, złuszczanie skóry, wysypkę plamkową, wysypkę rumieniową, pokrzywkę, alergiczne zapalenie skóry, wysypkę złuszczającą, wysypkę grudkową, wysypkę odropodobną, wysypkę swędzącą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę motylkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę krostkową i reakcję skórną.

[r] Z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

[s] Epifizjolizę głowy kości udowej obserwowano często (6,4%) u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat) leczonych selperkatynibem (n=47).

[t] Zaburzenia erekcji obserwowano bardzo często (12,4%) u mężczyzn leczonych selperkatynibem w badaniach klinicznych (n=986)

[u] Obrzęk obejmuje obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, obrzęk okołooczodołowy, opuchnięcie twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk powiek, opuchnięcie oka, obrzęk limfatyczny, obrzęk narządów płciowych, opuchnięcie moszny, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk oka, obrzęk, obrzęk moszny, obrzęk skóry, opuchnięcie, obrzęk oczodołu, obrzęk jąder, obrzęk sromu i pochwy, opuchnięcie oczodołu, obrzęk prącia, opuchliznę okołooczodołową i opuchnięcie powiek.

[v] Zmęczenie obejmuje zmęczenie, astenię i złe samopoczucie.

[w] Na podstawie ocen laboratoryjnych. Odsetek oblicza się na podstawie liczby pacjentów z wynikiem początkowym i co najmniej jednym wynikiem uzyskanym po wyniku początkowym jako mianownikiem.

Opis wybranych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących selperkatynib

Zwiększenie aktywności aminotransferaz (zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT)
Na podstawie oceny badań laboratoryjnych wykazano, że zwiększenie aktywności AlAT i AspAT zgłoszono odpowiednio u 59,4% i 61% pacjentów. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 3. lub 4. zgłoszono odpowiednio u 14,1% i 9,5% pacjentów.
Mediana czasu, jaki upłynął do chwili wystąpienia zdarzenia, wynosiła: zwiększenie aktywności AspAT - 4,7 tygodnia (zakres: 0,7-227,9), zwiększenie aktywności AlAT - 4,4 tygodnia (zakres: 0,9-186,1) w badaniu LIBRETTO-001 oraz zwiększenie aktywności AspAT – 5,1 tygodnia (zakres: 0,7-88,1), zwiększenie aktywności AlAT – 5,1 tygodnia (zakres: 0,7-110,9) w badaniu LIBRETTO-431 oraz zwiększenie aktywności AspAT - 6,1 tygodnia (zakres: 0,1-85,1), zwiększenie aktywności AlAT - 6,1 tygodnia (zakres: 0,1-85,1) w badaniu LIBRETTO-531
U pacjentów, u których wystąpi zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QT
Spośród 837 pacjentów w badaniu LIBRETTO-001, u których zostało wykonane badanie EKG, po przeglądzie danych wykazano, że u 8,1% pacjentów maksymalna wartość QTcF oznaczona po badaniu początkowym wyniosła >500 milisekund, a u 21,6% pacjentów nastąpiło maksymalne wydłużenie odstępu QTcF o >60 milisekund w porównaniu z wartością początkową. Spośród 156 pacjentów w badaniu LIBRETTO-431, u których wykonano EKG, u 5,1% pacjentów maksymalna wartość QTcF po ocenie początkowej wynosiła >500 milisekund, a u 16,7% pacjentów maksymalne wydłużenie odstępów QTcF w stosunku do wartości początkowych wynosiło >60 milisekund. Spośród 191 pacjentów w badaniu LIBRETTO-531, u których wykonano EKG, u 3,7% pacjentów maksymalna wartość QTcF po ocenie początkowej wynosiła >500 milisekund, a u 17,8% pacjentów nastąpiło maksymalne wydłużenie odstępu QTcF o >60 milisekund w porównaniu z wartością początkową.

W badaniach LIBRETTO-001, LIBRETTO-431, i LIBRETTO-531 nie odnotowano żadnych przypadków częstoskurczu typu *torsades de pointes*, zdarzeń stopnia ≥3. lub klinicznie istotnych pojawiających się w trakcie leczenia zaburzeń rytmu serca, częstoskurczu komorowego, migotania komór ani trzepotania komór. Przypadki nagłej śmierci i zatrzymania akcji serca zakończone zgonem zgłoszono u pacjentów z istotnym wywiadem kardiologicznym. We wszystkich badaniach dwóch pacjentów (0,2%) przerwało leczenie selperkatynibem z powodu wydłużenia odstępu QT.
Może być wymagane przerwanie podawania lub modyfikacja dawki produktu Retsevmo (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nadciśnienie tętnicze
U 837 pacjentów, u których wykonano pomiary ciśnienia krwi w badaniu LIBRETTO-001, mediana maksymalnego wzrostu skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z wartością początkową wynosiła 32 mmHg (zakres: –15, +100). Wyniki dotyczące rozkurczowego ciśnienia krwi były podobne, ale wzrosty ciśnienia były mniejsze. Tylko u 10,3% pacjentów początkowy stopień nadciśnienia nie zmienił się w trakcie leczenia, u 40,7% nastąpił wzrost o 1 stopień, u 38,5% o 2 stopnie, a u 9,8% o 3 stopnie. Nadciśnienie tętnicze jako działanie niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 44,8% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie (28,2% z nadciśnieniem tętniczym stopnia 3., 4.) i u 41,7% pacjentów bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie (u 14,1% nadciśnienie tętnicze stopnia 3., 4.).
Spośród 154 pacjentów leczonych selperkatynibem, u których wykonano pomiary ciśnienia krwi w badaniu LIBRETTO-431, u 23,4% pacjentów leczonych selperkatynibem początkowy stopień nadciśnienia tętniczego utrzymał się w trakcie leczenia, u 49,4% nastąpił wzrost o 1 stopień, u 22,7% o 2 stopnie, a 3,3% o 3 stopnie.
Spośród 192 pacjentów leczonych selperkatynibem, u których wykonano pomiary ciśnienia krwi w badaniu LIBRETTO-531, u 20,8% pacjentów leczonych selperkatynibem początkowy stopień nadciśnienia tętniczego utrzymał się w trakcie leczenia, u 43,8% nastąpił wzrost o 1 stopień, u 27,6% o 2 stopnie, a u 6,8% o 3 stopnie.
Ogółem u 19,8% pacjentów w badaniu LIBRETTO-001, u 20,3% pacjentów w badaniu LIBRETTO-431 oraz u 19,2% pacjentów w badaniu LIBRETTO-531 stwierdzono nadciśnienie tętnicze stopnia 3. (zdefiniowane jako maksymalna wartość skurczowego ciśnienia krwi powyżej 160 mmHg).

Nadciśnienie tętnicze stopnia 4. związane z leczeniem zgłoszono u 0,1% pacjentów w badaniu LIBRETTO-001, a w badaniu LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531 nie zgłaszano żadnego przypadku. U dwóch pacjentów (0,2%) przerwano leczenie na stałe z powodu nadciśnienia tętniczego w badaniu LIBRETTO-001 i u żadnego pacjenta w badaniach LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531.U pacjentów, u których wystąpi nadciśnienie tętnicze, zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2). Jeśli istotne z medycznego punktu widzenia nadciśnienie tętnicze nie może zostać ustabilizowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość
Do przedmiotowych i podmiotowych objawów nadwrażliwości należały: gorączka, wysypka i bóle stawów lub bóle mięśni z jednoczesnym zmniejszeniem liczby płytek krwi lub zwiększeniem aktywności aminotransferaz.
W badaniu LIBRETTO-001 24,0% (201 z 837) pacjentów leczonych selperkatynibem otrzymało wcześniej immunoterapię anty-PD-1 lub anty-PD-L1. Nadwrażliwość wystąpiła łącznie u 5,7% (48 z 837) pacjentów otrzymujących selperkatynib, w tym nadwrażliwość stopnia 3. u 1,9% (16 z 837) pacjentów.
W badaniu LIBRETTO-001 spośród 48 pacjentów z nadwrażliwością 54,2% (26 z 48) miało NDRP i otrzymywało wcześniej immunoterapię anty-PD-1 lub anty-PD-L1.
W badaniu LIBRETTO-001 nadwrażliwość stopnia 3. wystąpiła u 3,5% (7 z 201) pacjentów wcześniej leczonych anty-PD-1 lub anty-PD-L1.
W badaniu LIBRETTO-001 mediana czasu, jaki upłynął do chwili wystąpienia zdarzenia wynosiła 1,9 tygodnia (zakres: od 0,7 do 203,9 tygodni): 1,7 tygodnia u pacjentów otrzymujących uprzednio immunoterapię przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-PD-L1 i 4,4 tygodnia u pacjentów wcześniej nieleczonych immunologicznie anty-PD-1 lub anty-PD-L1.
Do badania LIBRETTO-431 włączono pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Nadwrażliwość wystąpiła łącznie u 1,9% (3/158) pacjentów otrzymujących selperkatynib, w tym nadwrażliwość stopnia 3 u 0,6% (1/158) pacjentów. W zintegrowanej analizie danych pacjentów z NDRP otrzymujących selperkatynib, którzy byli wcześniej leczeni z zastosowaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 według badań LIBRETTO-001 i LIBRETTO-431 (N=205), nadwrażliwość wystąpiła u 16,6% pacjentów, w tym nadwrażliwość stopnia ≥3. u 5,9% pacjentów.
Do badania LIBRETTO-531 włączono pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC). Nadwrażliwość wystąpiła u 1 pacjenta (0,5% [1/193]) otrzymującego selperkatynib. U tego 1 pacjenta stwierdzono nadwrażliwość stopnia 3.
Może być wymagane przerwanie podawania lub modyfikacja dawki produktu Retsevmo (patrz punkt 4.2).

Krwotoki
Incydenty krwotoczne stopnia ≥3. wystąpiły u 2,5% pacjentów leczonych selperkatynibem w badaniach LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531. W badaniu LIBRETTO-001, dotyczyło to 4 (0,5%) pacjentów ze śmiertelnymi incydentami krwotocznymi – dwa przypadki krwotoku mózgowego i po jednym przypadku krwotoku w miejscu wytworzenia tracheostomii oraz krwioplucia. Nie zgłoszono żadnych przypadków krwotoku zakończonego zgonem u pacjentów leczonych selperkatynibem w badaniach LIBRETTO-431 lub LIBRETTO-531. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 34,1 tygodnia (zakres: od 0,1 tygodnia do 234,6 tygodnia) w badaniu LIBRETTO-001, 16,8 tygodnia (zakres: od 1,1 tygodnia do 94,1 tygodnia) w badaniu LIBRETTO-431 oraz 10,7 tygodnia (zakres: od 1,0 tygodnia do 124,1 tygodnia) w badaniu LIBRETTO-531.
Należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu u pacjentów z zagrażającym życiu lub nawracającym, ciężkim krwotokiem (patrz punkt 4.2).

<u>Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów</u>

Dzieci i młodzież
W badaniu LIBRETTO-001 wzięło udział 3 pacjentów w wieku poniżej 18 lat (zakres: 15-17 lat) z rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET. W badaniu LIBRETTO-121 uczestniczyło 11 pacjentów w wieku <18 lat (zakres: 2-17 lat) z RRT z obecnością mutacji w genie RET, 13 pacjentów w wieku <18 lat (zakres: 6-17 lat) z rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET i 6 pacjentów w wieku <18 lat (zakres: 5-15 lat) z guzami litymi ze zmianami w genie RET, z których 3 było

pacjentami z guzami litymi z obecnością fuzji genu RET w badaniu LIBRETTO-121. U pacjentów w wieku poniżej 18 lat leczonych selperkatynibem zgłaszano przypadki epifizjolizy głowy kości udowej (patrz punkt 4.4). Nie dokonano żadnych innych szczególnych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych w badaniu LIBRETTO-121

Dane dotyczące częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów w wieku ≤21 lat leczonych selperkatynibem w badaniu LIBRETTO-121 przedstawiono w tabeli 6.

Działania niepożądane sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania.
Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Mediana czasu stosowania leczenia selperkatynibem wynosiła 30,26 miesiąca.

Tabela 6 Niepożądane działania leku u pacjentów otrzymujących selperkatynib w badaniu LIBRETTO-121 (n=36)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Określenie preferowane wg słownika MedDRA	Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni*	Częstość występowania działań niepożądanych stopnia ≥3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg moczowych[a]	Bardzo często	Często
	Zapalenie płuc[b]	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego[c]	Nadwrażliwość[d]	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy[e]	Bardzo często	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia (apetytu)	Często	-
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	-
	Zawroty głowy	Bardzo często	-
Zaburzenia serca	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym[f]	Bardzo często	Często
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok[g]	Bardzo często	-
	Nadciśnienie tętnicze	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka[h]	Bardzo często	Często
	Nudności	Bardzo często	Często
	Ból brzucha[i]	Bardzo często	-
	Wymioty	Bardzo często	Często
	Zaparcie	Bardzo często	Często
	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często	-
	Suchość w jamie ustnej	Często	-
	Chłonkotok w jamie otrzewnej	Często	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka[j]	Bardzo często	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Określenie preferowane wg słownika MedDRA	Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni*	Częstość występowania działań niepożądanych stopnia ≥3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle kostno-mięśniowe[k]	Bardzo często	-
	Epifizjoliza głowy kości udowej	Często	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji[l]	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	-
	Zmęczenie[m]	Bardzo często	-
	Obrzęk[n]	Bardzo często	-
	Zwiększenie masy ciała	Bardzo często	Bardzo często
Badania diagnostyczne[o]	Zmniejszenie stężenia wapnia	Bardzo często	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia albuminy	Bardzo często	-
	Zwiększenie aktywności AspAT	Bardzo często	Często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Bardzo często	-
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Bardzo często	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia magnezu	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby limfocytów	Bardzo często	Bardzo często
	Zmniejszenie stężenia potasu	Bardzo często	Często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie stężenia sodu	Bardzo często	-

[#] 31 spośród 36 pacjentów uczestniczących w badaniu LIBRETTO-121 miało mniej niż 18 lat, a 5 pacjentów było w wieku od 18 do 21 lat.

[a] Termin „zakażenia dróg moczowych” obejmuje zakażenie dróg moczowych i zapalenie pęcherza moczowego.

[b] Termin „zapalenie płuc” obejmuje zapalenie płuc i zapalenie płuc wywołane przez syncytialnego wirusa oddechowego.

[c] Reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się występowaniem wysypki grudkowo-plamistej, często poprzedzonej gorączką, z towarzyszącymi bólami stawów/mięśni w pierwszym cyklu leczenia pacjenta (zazwyczaj w dniach 7-21).

[d] Termin „nadwrażliwość” obejmuje nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.

[e] Termin „niedoczynność tarczycy” obejmuje niedoczynność tarczycy, zwiększenie stężenia tyreotropiny (TSH) we krwi i zwiększenie stężenie tyreoglobuliny.

[f] Termin „wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym” obejmuje wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym i wydłużenie zespołu QRS w badaniu elektrokardiograficznym.
[g] Termin „krwotok” obejmuje krwawienie z nosa, krwiomocz, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, krwotok z odbytu, obecność krwi w moczu, krwioplucie, krwotok miesiączkowy i krwotok z jamy ustnej.
[h] Termin „biegunka” obejmuje biegunkę i nietrzymanie stolca.
[i] Termin „ból brzucha” obejmuje ból brzucha, ból w nadbrzuszu i dyskomfort w jamie brzusznej.
[j] Termin „wysypka” obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę, wysypkę rumieniową i pokrzywkę.
[k] Termin „ból kostno-mięśniowy” obejmuje ból stawów, ból kończyny, ból pleców, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, ból kości, ból kostno-mięśniowy klatki piersiowej, bóle kostno-mięśniowe i ból szyi.
[l] Zaburzenia erekcji u mężczyzn leczonych selperkatynibem. Mianownik skorygowany względem swoistych dla płci zdarzeń występujących u mężczyzn (n=19).
[m] Termin „zmęczenie” obejmuje zmęczenie, osłabienie i ogólne złe samopoczucie.
[n] Termin „obrzęk” obejmuje obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, obrzęk okołooczodołowy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy i opuchliznę.
[o] Na podstawie oznaczeń parametrów laboratoryjnych. Odsetek wyliczono na podstawie liczby pacjentów, u których wykonano oznaczenie podczas oceny wyjściowej i co najmniej jedno oznaczenie po ocenie wyjściowej, jako mianownika.

Osoby w podeszłym wieku
W grupie pacjentów otrzymujących selperkatynib w badaniu LIBRETTO-001 24,7% stanowiły osoby w wieku ≥65-74 lat, 8,6% stanowiły osoby w wieku 75-84 lat, a 1,0% stanowiły osoby w wieku ≥85 lat. W badaniu LIBRETTO-431 26,6% pacjentów otrzymujących selperkatynib stanowiły osoby w wieku ≥65-74 lat, 9,5% stanowiły osoby w wieku 75-84 lat, a 1,3% stanowiły osoby w wieku ≥85 lat. W badaniu LIBRETTO-531 20,2% pacjentów otrzymujących selperkatynib stanowiły osoby w wieku ≥65-74 lat, 5,2% osoby w wieku 75-84 lat i nie było żadnych osób w wieku ≥85 lat. Częstość występowania zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku ≥65-74 lat (58,0%), 75-84 lat (62,5%) i ≥85 lat (100,0%) niż u pacjentów w wieku <65 lat (46,7%) w badaniu LIBRETTO-001, a w badaniu LIBRETTO-431 była większa wśród pacjentów w wieku ≥65-74 lat (38,1%), 75-84 lat (46,7%), ≥85 lat (50,0%) niż wśród pacjentów w wieku <65 lat (31,3%). W badaniu LIBRETTO-531 częstość występowania zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku 75-84 lat (50%) niż wśród pacjentów w wieku <65 lat (20,8%) i 65-74 lat (17,9%).
W badaniu LIBRETTO-001 częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania selperkatynibu była większa u pacjentów w wieku ≥65-74 lat (10,1%), 75-84 lat (19,4%) i ≥85 lat (37,5%) niż u pacjentów w wieku <65 lat (7,6%). W badaniu LIBRETTO-431 częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania selperkatynibu była większa u pacjentów w wieku ≥65-74 lat (14,3%) i 75-84 lat (20,0%) niż u pacjentów w wieku <65 lat (7,1%). Żaden pacjent w wieku ≥85 lat nie zaprzestał stosowania selperkatynibu z powodu występowania działań niepożądanych. W badaniu LIBRETTO-531 częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania selperkatynibu była większa wśród pacjentów w wieku 75-84 lat (10%) i ≥65-74 lat (7,7%) niż wśród pacjentów w wieku <65 lat (3,5%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie określono objawów przedawkowania. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EX22

Mechanizm działania

Selperkatynib jest inhibitorem receptora o aktywności kinazy tyrozynowej „przegrupowanego podczas transfekcji" (ang. rearranged during transfection, *RET*). Selperkatynib hamował aktywność kinazy RET typu dzikiego oraz wielu zmutowanych izoform RET, a także VEGFR1 i VEGFR3, których wartości IC50 są w zakresie od 0,92 nM do 67,8 nM. W innych testach enzymatycznych selperkatynib hamował także FGFR 1, 2 i 3 w większych stężeniach, które nadal były osiągalne w warunkach klinicznych. W teście wiązania przy stężeniu selperkatynibu wynoszącym 1 µM obserwowano istotną zdolność wiązania antagonisty (>50%) dla transportera 5-HT (serotoniny) (70,2% antagonisty) i receptora α2C-adrenergicznego (51,7% antagonisty). Stężenie wynoszące 1 µM jest około 7-krotnie większe niż maksymalne stężenie osoczowe frakcji niezwiązanej leku przy skutecznej dawce selperkatynibu.
Pewne punktowe mutacje w genie RET lub rearanżacje chromosomowe obejmujące fuzje genu RET z zachowaniem ramki odczytu (ang. in-frame) z różnymi partnerami mogą spowodować powstanie aktywowanych konstytutywnie chimerycznych białek fuzyjnych RET, które mogą działać jak aktywatory transformacji onkogennej, pobudzając proliferację komórek nowotworowych linii komórkowych. Wykazano, że w modelach nowotworów *in vitro* i *in vivo* selperkatynib miał działanie przeciwnowotworowe w komórkach, w których doszło do konstytutywnej aktywacji białka RET w wyniku fuzji i mutacji genu, w tym CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M i RET M918T. Ponadto wykazano przeciwnowotworowe działanie selperkatynibu u myszy, którym wszczepiono wewnątrzczaszkowo pochodzący od pacjenta nowotwór z fuzją genu RET.

Właściwości farmakodynamiczne

Elektrofizjologia mięśnia sercowego
W szczegółowym badaniu odstępu QT prowadzonym z kontrolą pozytywną z udziałem 32 zdrowych osób nie wykryto żadnej dużej zmiany (to znaczy >20 ms) odstępu QTcF przy stężeniu selperkatynibu zbliżonym do obserwowanego w przypadku podawania leku według schematu stosowania w dawkach terapeutycznych. Wyniki analizy zależności odpowiedzi od ekspozycji wskazywały na to, że stężenia supraterapeutyczne mogą powodować wydłużenie QTc > 20 ms.
U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT. Dlatego u pacjentów może być konieczne przerwanie podawania leku lub modyfikacja dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Retsevmo oceniano u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z fuzją genu RET, rakiem tarczycy z fuzją genu RET, innymi guzami litymi z obecnością fuzji genu RET oraz u dorosłych pacjentów i młodzieży z RRT z mutacją w genie RET włączonych do wieloośrodkowego badania klinicznego fazy 1/2 z jedną grupą leczenia prowadzonego metodą otwartej próby: badania LIBRETTO-001. Skuteczność produktu Retsevmo w leczeniu NDRP z obecnością fuzji genu RET potwierdzono w badaniu 3 fazy LIBRETTO-431 (patrz punkt „Nieleczony wcześniej NDRP z fuzją genu RET"). Skuteczność produktu Retsevmo w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy z mutacją genu RET potwierdzono w badaniu fazy 3 LIBRETTO-531 (patrz punkt „Rak rdzeniasty tarczycy (MTC) z mutacją genu RET nieleczony wcześniej wandetanibem ani kabozantynibem").

Badanie LIBRETTO-001 było podzielone na dwie części: fazę 1 (zwiększania dawki) i fazę 2 (rozszerzania dawkowania). W fazie 1 pierwszorzędowym celem było ustalenie dawki selperkatynibu

zalecanej do stosowania w fazie 2. Celem pierwszorzędowym w fazie 2 była ocena przeciwnowotworowego działania selperkatynibu na podstawie wartości odsetka odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate, ORR) ocenianej przez niezależną komisję weryfikacyjną. Do badania włączono pacjentów z mierzalnymi i niemierzalnymi zmianami chorobowymi określanymi według kryteriów RECIST 1.1 i obecnością zmian genu RET w guzie. Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), jeśli ich stan był stabilny, natomiast pacjenci z objawowym pierwotnym guzem OUN, przerzutami, nowotworowym zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych lub uciskiem rdzenia kręgowego byli z badania wykluczeni. Z badania wykluczono też pacjentów z potwierdzoną zmianą głównego aktywatora transformacji onkogennej innego niż RET, istotną klinicznie aktywną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, odstępem QTcF >470 milisekund.

Pacjenci w fazie 2 badania otrzymywali produkt Retsevmo w dawce 160 mg doustnie dwa razy na dobę do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności lub progresji choroby. Zmiany w genie RET identyfikowano w sposób prospektywny w lokalnych laboratoriach metodą sekwencjonowania następnej generacji (ang. next generation sequencing, NGS), reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. polymerase chain reaction, PCR) albo fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescence in situ hybridization, FISH). Głównym parametrem oceny wyników dotyczących skuteczności był ORR według kryteriów RECIST v1.1., określany przez zaślepioną niezależną komisję weryfikacyjną (ang. independent review committee, IRC). Drugorzędowe wyniki skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR), czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) i czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS).

<u>*Wcześniej nieleczony niedrobnokomórkowy rak płuca z fuzją genu RET*</u>

BADANIE LIBRETTO-431
Skuteczność produktu Retsevmo w leczeniu NDRP z obecnością fuzji genu RET potwierdzono w badaniu LIBRETTO-431, czyli wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu 3 fazy prowadzonym metodą otwartej próby z zastosowaniem produktu porównawczego, w którym porównywano selperkatynib z terapią związkami platyny i pemetreksedem podawaną w skojarzeniu z pembrolizumabem lub bez pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z fuzją genu RET. Do tego badania kwalifikowali się dorośli pacjenci z potwierdzonym histopatologicznie, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego z powodu choroby w stadium przerzutów. Do badania kwalifikowali się również pacjenci, którzy otrzymali leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe, jeśli ostatnia dawka leczenia systemowego została podana co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. Pacjenci otrzymywali selperkatynib w dawce 160 mg dwa razy na dobę (dawka początkowa) lub terapię związkami platyny i pemetreksedem w skojarzeniu z pembrolizumabem lub bez pembrolizumabu. Stratyfikację pacjentów przeprowadzono według regionu geograficznego (Azja Wschodnia lub inne regiony), statusu ocenianych przez badacza przerzutów w mózgu w punkcie początkowym (nieobecne albo status nieznany lub obecne) oraz tego, czy badacz zamierzał (przed randomizacją) leczyć pacjenta z zastosowaniem pembrolizumabu, czy bez pembrolizumabu. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był PFS oceniany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 na podstawie zaślepionej, niezależnej oceny centralnej (ang. blinded independent central review, BICR). Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały wartości OS, ORR/DOR/ wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR) oceniane przez BICR, wartości ORR/DOR dotyczące zmian wewnątrzczaszkowych oceniane przez BICR oraz czas upływający do momentu pogorszenia objawów płucnych ocenianych przy użyciu kwestionariusza oceny objawów niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

Spośród 261 pacjentów włączonych do populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) w badaniu LIBRETTO-431 i poddanych randomizacji, u 212 przeprowadzono stratyfikację według tego, czy badacz zamierzał podawać danemu pacjentowi pembrolizumab (przed randomizacją), aby utworzyć populację ITT otrzymującą pembrolizumab. W populacji ITT otrzymującej pembrolizumab 129 pacjentów otrzymywało selperkatynib, natomiast 83 pacjentów

otrzymywało chemioterapię związkami platyny i pemetreksedem w skojarzeniu z pembrolizumabem. Mediana wieku pacjentów w populacji ITT otrzymującej pembrolizumab wynosiła 61,5 roku (zakres: od 31 do 84 lat). 53,3% pacjentów stanowiły kobiety. 41,3% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast 56,3% stanowiły osoby rasy żółtej, a 1% osoby rasy czarnej. 67,9% pacjentów nigdy nie paliło tytoniu. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) otrzymującej pembrolizumab u 93% pacjentów stwierdzono obecność przerzutów nowotworowych, a u 20,3% pacjentów stwierdzono obecność przerzutów w OUN podczas oceny początkowej. Wynik oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosił 0-1 (96,7%) lub 2 (3,3%). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko KIF5B (44,8%), rzadszym białko CCDC6 (9,9%). W tym badaniu uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący poprawy PFS zarówno w populacji ITT otrzymującej pembrolizumab, jak i w populacji ITT. Wyniki dotyczące pierwszorzędowej oceny skuteczności w populacji ITT otrzymującej pembrolizumab u osób wcześniej nieleczonych z NDRP z obecnością fuzji genu RET podsumowano w tabeli 7 i na rycinie 1.

Tabela 7 LIBRETTO-431: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności (ocena BICR, populacja ITT otrzymująca pembrolizumab)

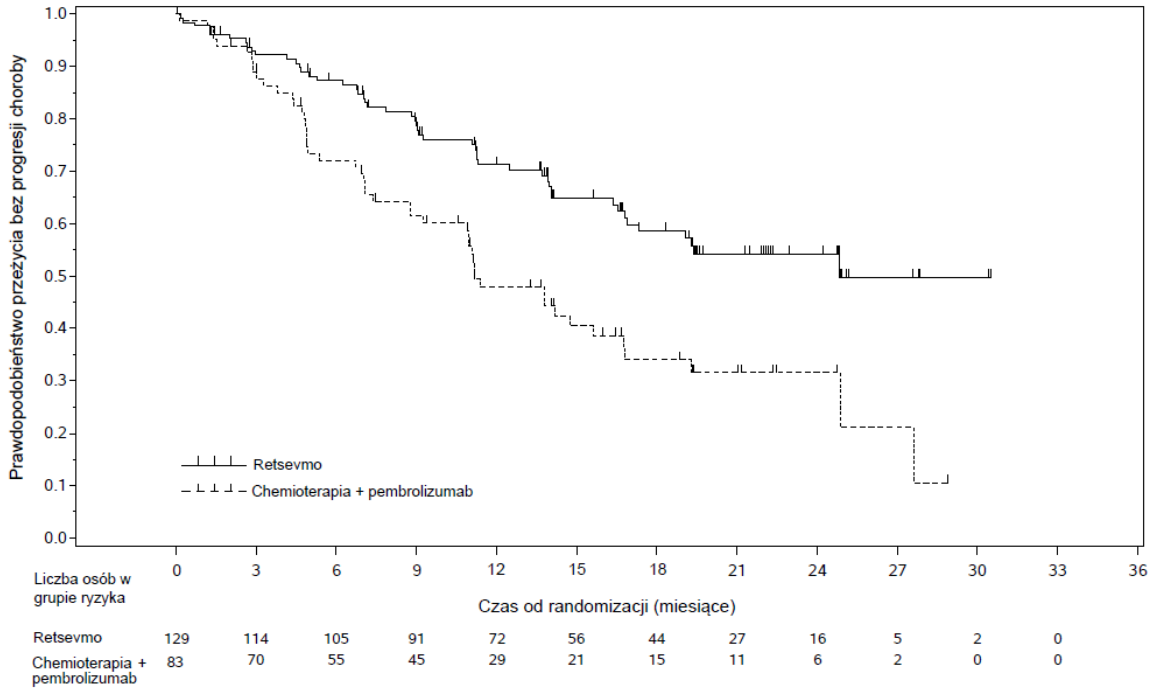
	Selperkatynib	**Kontrola (chemioterapia związkami platyny i pemetreksedem w skojarzeniu z pembrolizumabem)**
Czas przeżycia bez progresji choroby	**N = 129**	**N = 83**
Mediana [miesiące] (95% CI)	24,84 (16,89; NE)	11,17 (8,77; 16,76)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,465 (0,309; 0,699)	
Stratyfikowana wartość p w teście log rank	0,0002	
Wskaźnik PFS po 24 miesiącach (%) (95% CI)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)		
% (95% CI)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
Odpowiedź całkowita n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Odpowiedź częściowa n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Czas trwania odpowiedzi*		
Mediana [miesiące] (95% CI)	24,18 (17,94; NE)	11,47 (9,66; 23,26)
Odsetek (%) pacjentów, u których czas trwania odpowiedzi wynosił		
24 miesiące (95% CI)	59,6 (47,5; 69,8)	22,8 (6,3; 45,5)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE (ang. not estimable) = nie do określenia, PR = odpowiedź częściowa

*Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 17,97 miesiąca (25.; 75. percentyl: 12,32; 21,03) w grupie otrzymującej selperkatynib i 14,55 miesiąca (25.; 75. percentyl: 9,69; 20,73) w grupie kontrolnej.

Data odcięcia danych: 1 maja 2023 r.

Rycina 1. Badanie LIBRETTO-431: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby (ocena BICR, populacja ITT otrzymująca pembrolizumab)



Data odcięcia danych: 1 maja 2023 r.

Dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego (OS) były niepełne w chwili przeprowadzania pierwszorzędowej analizy PFS. W momencie przeprowadzania zaktualizowanej opisowej analizy okresowej OS (43% wstępnie określonych dla OS zdarzeń potrzebnych do końcowej analizy, z odcięciem danych w dniu 1 maja 2024 r.), w populacji ITT zaobserwowano 75 zdarzeń w obydwu grupach terapeutycznych, a współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) wynosił 1,259 ([95% CI: 0,777; 2,040]; p=0,3496). Po 30 miesiącach szacowany czas przeżycia całkowitego wynosił 71% (95% CI: 63; 78) i 76% (95% CI: 66; 84) odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących selperkatynib i w grupie kontrolnej. Brak równowagi w leczeniu po progresji choroby może mieć wpływ na OS. Spośród 68 pacjentów z grupy kontrolnej, u których wystąpiła progresja choroby, 50 pacjentów (74%) otrzymało selperkatynib w momencie progresji. Spośród 71 pacjentów z grupy otrzymującej selperkatynib, u których doszło do progresji choroby, 16 (23%) otrzymało chemioterapię i (lub) leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, a 44 (62%) kontynuowało leczenie selperkatynibem.

W populacji ITT otrzymującej pembrolizumab stosowanie selperkatynibu istotnie opóźniło czas upływający do momentu pogorszenia objawów NDRP zgłaszanych przez pacjentów, mierzonych jako całkowity wynik uzyskany w kwestionariuszu oceny objawów NDRP (wzrost o ≥2 punkty) w porównaniu z kontrolą (HR: 0,34 [95% CI: 0,20; 0,55]; mediana czasu nie została osiągnięta w grupie otrzymującej selperkatynib w porównaniu z medianą 1,9 miesiąca [95% CI: 0,7; 6,6]) w grupie kontrolnej. Ponadto stosowanie selperkatynibu istotnie opóźniało czas do momentu wykazania potwierdzonego pogorszenia sprawności fizycznej i utrzymywało ogólną jakość życia w czasie.

LIBRETTO-001
Spośród 362 pacjentów z NDRP z fuzją genu *RET*, włączonych do badania LIBRETTO-001, 69 nie było wcześniej leczonych. Mediana wieku wyniosła 63 lata (zakres od 23 do 92 lat). 62,3% pacjentów stanowiły kobiety. 69,6% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, 18,8% osoby rasy żółtej, 5,8% osoby rasy czarnej, a 69,6% nigdy nie paliło tytoniu. U większości pacjentów (98,6%) w chwili włączenia do badania stwierdzono przerzuty, a 23,2% miało przerzuty do OUN na początku badania, zgodnie z oceną badacza. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (94,2%) lub 2 (5,8%). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko KIF5B (69,6%), następnie białko CCDC6

(14,5%), a najrzadziej białko NCOA4 (1,4%). Wyniki dotyczące skuteczności u dotychczas nieleczonych pacjentów z NDRP z fuzją genu *RET* podsumowano w tabeli 8.

Tabela 8 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	69
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	82,6 (71,6; 90,7)
Odpowiedź całkowita n (%)	5 (7,2)
Odpowiedź częściowa n (%)	52 (75,4)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana, 95% CI	20,23 (15,4; 29,5)
Odsetek (%) pacjentów z czasem trwania odpowiedzi	
≥ 6 miesięcy (95% CI)	87,5 (75,5, 93,8)
≥ 12 miesięcy (95% CI)	66,7 (52,4, 77,6)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, PR = odpowiedź częściowa
*Mediana czasu obserwacji wynosiła 37,09 miesiąca (25.; 75. percentyl: 24,0; 45,1)
Data odcięcia danych: 13 stycznia 2023 r.

Wcześniej leczony NDRP z fuzją genu RET
W badaniu LIBRETTO-001 łącznie 247 pacjentów otrzymało wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny. Mediana wieku wyniosła 61 lat (zakres: od 23 do 81 lat). 56,7% pacjentów stanowiły kobiety. 43,7% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, 47,8% osoby rasy żółtej, 4,9% osoby rasy czarnej, a 66,8% nigdy nie paliło tytoniu. U większości pacjentów (98,8%) w chwili włączenia do badania stwierdzono przerzuty, a 31,2% miało przerzuty do OUN na początku badania, zgodnie z oceną badacza. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (97,1%) lub 2 (2,8%). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko KIF5B (61,9%), następnie CCDC6 (21,5%), a najrzadziej białko NCOA4 (2,0%). Mediana liczby wcześniejszych terapii systemowych wyniosła 2 (zakres 1–15), a 43,3% (n = 107/247) otrzymało 3 lub więcej wcześniejszych schematów systemowych; wcześniejsze leczenie obejmowało terapię anty-PD1 lub anty-PD-L1 (58,3%), inhibitor wielokinazowy (MKI) (31,6%) i taksany (34,8%); 41,3% otrzymało inne leczenie systemowe. Wyniki dotyczące skuteczności dla wcześniej leczonych pacjentów z NDRP z fuzją genu *RET* podsumowano w tabeli 9.

Tabela 9 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	247
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	61,5 (55,2; 67,6)
Odpowiedź całkowita n (%)	20 (8,1)
Odpowiedź częściowa n (%)	132 (53,4)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	31,6 (20,4; 42,3)
Odsetek (%) pacjentów z czasem trwania odpowiedzi	
≥ 6 miesięcy (95% CI)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 miesięcy (95% CI)	73,0 (65,0; 79,5)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, PR = odpowiedź częściowa
*Mediana czasu obserwacji wynosiła 39,52 miesiąca (25.; 75. percentyl: 24,6; 45,0)
Data odcięcia danych: 13 stycznia 2023 r.

Odpowiedź OUN w NDRP z fuzją genu RET
W badaniu LIBRETTO-431 wartość ORR dotycząca zmian w OUN, oceniana przez BICR, wynosiła 82,4% (14/17 95% CI: 56,6; 96,2) u 17 pacjentów z mierzalnymi przerzutami w mózgu w punkcie początkowym badania, leczonych selperkatynibem, w porównaniu z 58,3% (7/12, 95% CI: 27,7 do 84,4) u 12 pacjentów w grupie kontrolnej populacji ITT otrzymującej pembrolizumab. CR odnotowano u 6/17 (35,3%) pacjentów w grupie otrzymującej selperkatynib w porównaniu z 2/12 (16,7%) pacjentów w grupie kontrolnej. Przy medianie czasu obserwacji dla DOR wynoszącej 9,92 miesiąca (95% CI: 7,66; 18,10) w grupie otrzymującej selperkatynib i 12,68 miesiąca (95% CI: 2,79; NE) w grupie kontrolnej, mediana DOR nie została osiągnięta w przypadku stosowania selperkatynibu (95% CI: 7,62; NE) w porównaniu z medianą 13,4 miesiąca (95% CI: 3,45; NE) w grupie kontrolnej. U 192 pacjentów, u których podczas oceny początkowej dostępne były wyniki badań obrazowych struktur wewnątrzczaszkowych, przyczynowo-swoisty współczynnik ryzyka dla czasu upływającego do momentu progresji zmian w OUN, oceniany przez BICR, wynosił 0,28; 95% CI: 0,12; 0,68 (HR 0,17; 95% CI: 0,04; 0,69 w przypadku 150 pacjentów bez wyjściowych przerzutów wewnątrzczaszkowych i HR równy 0,61; 95% CI: 0,19; 1,92 w przypadku 42 pacjentów z wyjściowymi przerzutami wewnątrzczaszkowymi). U 8 pacjentów (6,7%) w grupie otrzymującej selperkatynib wystąpił pierwszy przypadek progresji zmian w OUN w porównaniu z 13 pacjentami (18,1%) w grupie kontrolnej.

W badaniu LIBRETTO-001 wartość ORR OUN oceniona przez niezależną komisję weryfikacyjną wyniosła 84,6% (22/26; 95% CI: 65,1; 95,6) u 26 pacjentów z mierzalną chorobą. CR obserwowano u 7 (26,9%) pacjentów, a PR u 15 (57,5%) pacjentów. Mediana DOR OUN wyniosła 9,36 miesiąca (95% CI: 7,4, 15,3).

Rak tarczycy z obecnością fuzji genu RET nieleczony wcześniej ogólnoustrojowo
Spośród pacjentów z rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu *RET* niestosujących wcześniej leczenia ogólnoustrojowego innego niż terapia jodem radioaktywnym i włączonych do badania LIBRETTO-001, 24 miało możliwość pozostania pod obserwacją przez co najmniej 6 miesięcy i zostało uznanych za osoby spełniające kryteria skuteczności. Mediana wieku wynosiła 60,5 lat (zakres: od 20 do 84 lat). 58,3% pacjentów stanowili mężczyźni. 75% pacjentów stanowiły osoby rasy białej. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (95,8%) lub 2 (4,2%). U 100% pacjentów stwierdzono obecność przerzutów w wywiadzie. 22 spośród 24 pacjentów (91,7%) otrzymywało jod radioaktywny przed włączeniem do badania i dlatego uznano ich za opornych na leczenie jodem radioaktywnym. Typy histologiczne występujące u tych 24 pacjentów to: rak brodawkowaty (n = 23) i rak słabo zróżnicowany (n = 1). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko CCDC6 (62,5%), rzadszym białko NCOA4 (29,2%). Wyniki oceny skuteczności u pacjentów z rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu *RET* niestosujących wcześniej leczenia ogólnoustrojowego podsumowano w tabeli 10.

Tabela 10 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	24
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	95,8 (78,9; 99,9)
Odpowiedź całkowita n (%)	5 (20,8)
Odpowiedź częściowa n (%)	18 (75,0)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	NE (42,8; NE)
Odsetek (%) pacjentów, u których czas trwania odpowiedzi wynosił	
≥ 12 miesięcy (95% CI)	100,0 (100,0; 100,0)
≥ 24 miesiące (95% CI)	94,4 (66,6; 99,2)
≥ 36 miesiący (95% CI)	88,9 (62,4; 97,1)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE = nie do określenia, PR = odpowiedź częściowa
*Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 54,80 miesiąca (25.; 75. percentyl: 32,3; 62,5)
Data odcięcia danych: 14 lutego 2025 r.

Wcześniej leczony rak tarczycy z fuzją genu RET
Spośród pacjentów z rakiem tarczycy z fuzją genu *RET* leczonych wcześniej systemowo terapią inną niż jodem radioaktywnym i włączonych do badania LIBRETTO-001, 41 miało możliwość pozostania pod obserwacją przez co najmniej 6 miesięcy i zostało uznanych za osoby spełniające kryteria skuteczności. Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: od 25 do 88 lat). 43,9% pacjentów stanowili mężczyźni. 58,5% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast 29,3% stanowiły osoby rasy żółtej, a 7,3% osoby rasy czarnej. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (92,7%) lub 2 (7,3%). Przerzuty występowały u 100% pacjentów. Mediana otrzymanych wcześniej terapii systemowych wynosiła 3 (zakres: 1-7). Wcześniej najczęściej stosowano jod radioaktywny (73,2%) i MKI (85,4%). 9,8% osób otrzymywało inne leczenie systemowe. Inne typy histologiczne występujące u 41 pacjentów to: rak brodawkowaty (n = 31), rak słabo zróżnicowany (n = 5), rak anaplastyczny (n = 4) i rak z komórek Hürthle'a (n = 1). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko CCDC6 (61,0%), rzadszym białko NCOA4 (19,5%).
Wyniki dotyczące skuteczności w leczonym wcześniej raku tarczycy z fuzją genu RET podsumowano w tabeli 11.

Tabela 11 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	41
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	85,4 (70,8; 94,4)
Odpowiedź całkowita n (%)	5 (12,2)
Odpowiedź częściowa n (%)	30 (73,2)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	26,7 (12,1; NE)
Odsetek (%) pacjentów z czasem trwania odpowiedzi	
≥ 12 miesięcy (95% CI)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 miesiące (95% CI)	50,7 (30,4; 67,8)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE = niemożliwe do określenia, PR = odpowiedź częściowa
*Mediana czasu obserwacji wynosiła 33,87 miesiąca (25.; 75. percentyl: 12,9; 44,8)
Data odcięcia danych: 13 stycznia 2023 r.

Pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET, nieleczeni wcześniej kabozantynibem i wandetanibem

LIBRETTO-531
Skuteczność produktu Retsevmo w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy z mutacją genu *RET* została potwierdzona w badaniu LIBRETTO-531, czyli wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu 3 fazy prowadzonym metodą otwartej próby z zastosowaniem produktu porównawczego, w którym porównywano selperkatynib z wybranym przez lekarza leczeniem kabozantynibem lub wandetanibem u pacjentów z postępującym, zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją genu *RET* nieleczonym wcześniej inhibitorami kinazy. Do badania kwalifikowali się pacjenci dorośli lub młodzież z potwierdzonym w badaniach histopatologicznych nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy nieleczonym wcześniej inhibitorami kinazy. Pacjenci otrzymywali selperkatynib w dawce 160 mg dwa razy na dobę (dawka początkowa) albo wybrane przez lekarza leczenie kabozantynibem (140 mg raz na dobę) lub wandetanibem (300 mg raz na dobę). Dokonano stratyfikacji pacjentów na podstawie mutacji genu *RET* (M918T lub

inna) oraz planowanego leczenia w przypadku przydzielenia drogą randomizacji do grupy kontrolnej (kabozantynib lub wandetanib). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był PFS oceniany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 przez BICR. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały czas przeżycia bez niepowodzenia leczenia (TFFS) i porównywalną tolerancję, a pozostałe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały OS i ORR/DOR oceniane przez BICR.

Spośród 291 pacjentów włączonych do badania LIBRETTO-531 i poddanych randomizacji w celu utworzenia populacji ITT, 193 pacjentów przydzielono drogą randomizacji do grupy otrzymującej selperkatynib, a 98 do grupy kontrolnej. 98 pacjentów przydzielonych drogą randomizacji do grupy kontrolnej poddano stratyfikacji i na jej podstawie 73 osobom przypisano leczenie kabozantynibem, a 25 osobom przypisano leczenie wandetanibem. Mediana wieku pacjentów w populacji ITT wynosiła 55 lat (zakres: od 12 do 84 lat). 37,1% pacjentów stanowiły kobiety. 69,4% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast 27,7% stanowiły osoby rasy żółtej, a 2,9% osoby rasy czarnej. U większości pacjentów (77%) w chwili włączenia do badania stwierdzono chorobę przerzutową. Wynik oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosił 0-1 (98,3%) lub 2 (1%). Najczęstszą mutacją była mutacja M918T (62,5%). W tym badaniu uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący poprawy PFS w populacji ITT. Wyniki dotyczące skuteczności w populacji ITT podsumowano w tabeli 12 i na rycinie 2.

Tabela 12 LIBRETTO-531: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności (ocena BICR, populacja ITT)

	Selperkatynib	**Kontrola (kabozantynib lub wandetanib)**
Czas przeżycia bez progresji choroby	**N = 193**	**N = 98**
Mediana [miesiące] (95% CI)	NE (NE, NE)	16,76 (12,22; 25,10)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,280 (0,165; 0,475)	
Stratyfikowana wartość p w teście log rank	<0,0001	
30-miesięczny wskaźnik PFS (%) (95% CI)	76,4 (66,5; 83,8)	24,8 (6,9; 48,3)
Czas przeżycia bez niepowodzenia leczenia*	**N = 193**	**N = 98**
Mediana [miesiące] (95% CI)	NE (NE, NE)	13,93 (11,27; 25,10)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,254 (0,153; 0,423)	
Stratyfikowana wartość p w teście log rank	<0,0001	
30-miesięczny wskaźnik TFFS (%) (95% CI)	75,8 (65,9; 83,2)	25,3 (7,2; 48,8)
Odpowiedź obiektywna (CR+PR)		
% (95% CI)	69,4 (62,4; 75,8)	38,8 (29,1; 49,2)
Odpowiedź całkowita n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Odpowiedź częściowa n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Czas trwania odpowiedzi[#]		
Mediana [miesiące] (95% CI)	NE (NE, NE)	16,56 (10,41; NE)
Odsetek (%) pacjentów, u których czas trwania odpowiedzi wynosił		
≥ 24 miesiące (95% CI)	79,1 (66,9; 87,2)	NE (NE, NE)

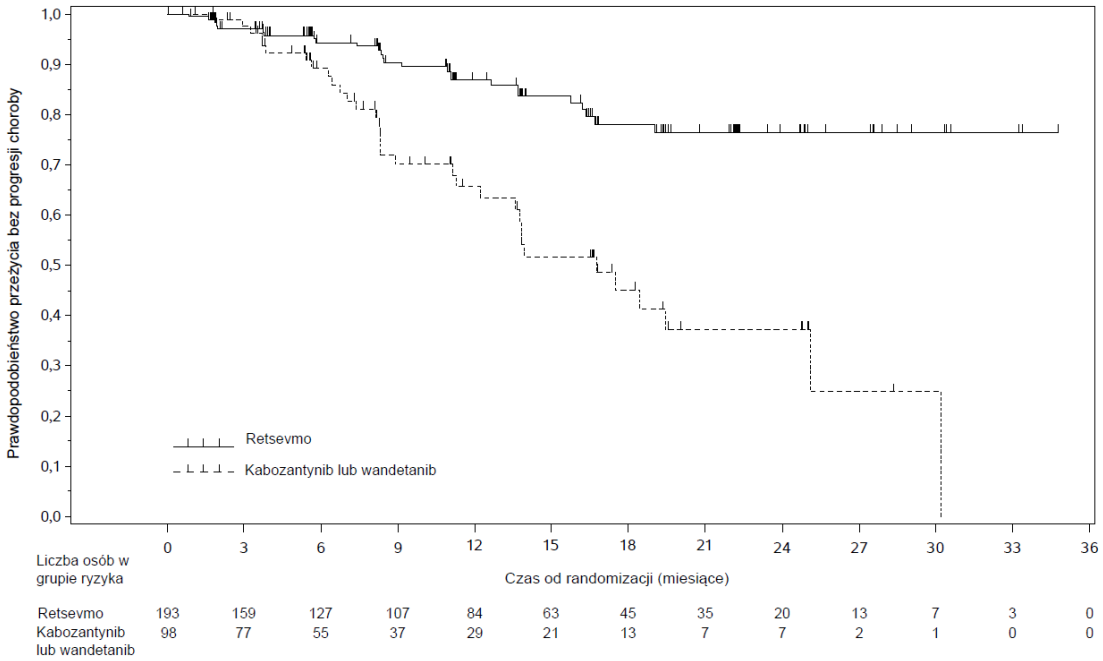
CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE = nie do określenia, PR = odpowiedź częściowa

*Czas przeżycia bez niepowodzenia leczenia definiuje się jako czas liczony od daty randomizacji do wystąpienia po raz pierwszy: udokumentowanej radiologicznej progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub nieakceptowanych objawów toksyczności prowadzących do przerwania leczenia według oceny badacza, albo zgonu z jakiejkolwiek przyczyny.

[#]Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 11,14 miesiąca (25. i 75. percentyl: 5,62; 16,62) w grupie otrzymującej selperkatynib i 12,81 miesiąca (25. i 75. percentyl: 6,34; 15,51) w grupie kontrolnej.

Data odcięcia danych: 22 maja 2023 r.

Rycina 2. LIBRETTO-531: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby (ocena BICR, populacja ITT)



Data odcięcia danych: 22 maja 2023 r.
W chwili przeprowadzania pierwszorzędowej analizy PFS w dwóch grupach terapeutycznych odnotowano 18 zdarzeń OS. W populacji ITT współczynnik ryzyka (HR) dla OS wynosił 0,374 ([95% CI: 0,147; 0,949]). Odsetek danych ocenzurowanych wynosił 95,9% w grupie otrzymującej selperkatynib i 89,8% w grupie kontrolnej.

Porównywalną tolerancję oceniano u 242 pacjentów (grupa otrzymująca selperkatynib, N=161; grupa kontrolna, N=81). W grupie otrzymującej selperkatynib odsetek czasu leczenia, w którym pacjenci zgłaszali „duże uciążliwości związane z działaniami niepożądanymi", był statystycznie istotnie mniejszy (8%) niż w grupie kontrolnej (24%) (95% CI: -23%, -10%; p<0,0001) według odpowiedzi 3 „dość duże" lub 4 „bardzo duże" na pytanie GP5 dotyczące stanu ogólnego, w kwestionariuszu czynnościowej oceny terapii przeciwnowotworowej (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy).

W późniejszej analizie OS po zamknięciu bazy danych 11 marca 2024 r. zaobserwowano 26 zdarzeń w obu grupach terapeutycznych, a wartość współczynnika ryzyka (HR) wyniosła 0,275 (95% CI: 0,124; 0,608). Wartość HR dla PFS w tej analizie wynosiła 0,202 (95% CI: 0,128; 0,320), a wartość ORR dla selperkatynibu wynosiła 82,4% w porównaniu z 43,9% dla grupy kontrolnej.

LIBRETTO-001
Spośród 324 pacjentów z RRT z mutacją w genie RET włączonych do badania LIBRETTO-001, 143 nie było wcześniej leczonych kabozantynibem i wandetanibem. Spośród nich 116 nie otrzymywało dotychczas innej terapii systemowej, a 27 otrzymywało wcześniej inną terapię systemową. Wśród pacjentów nieleczonych wcześniej kabozantynibem i wandetanibem mediana wieku wynosiła 57 lat (zakres od 15 do 87 lat). 2 pacjentów (1,4%) było w wieku < 18 lat. 58,0% pacjentów stanowili mężczyźni. 86,7% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, 5,6% osoby rasy żółtej, 1,4% osoby rasy czarnej. U większości pacjentów (97,9%) występowały przerzuty w momencie włączenia do badania. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (95,9%) lub 2 (4,2%). Najczęstszą mutacją była mutacja M918T (60,1%), w następnej kolejności pod względem częstości występowały mutacje zewnątrzkomórkowych reszt cysteinowych (23,8%). Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentów z RRT z mutacją genu RET, którzy nie byli dotychczas leczeni kabozantynibem i wandetanibem, podsumowano w tabeli 13.

Tabela 13 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	143
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	82,5 (75,3; 88,4)
Odpowiedź całkowita n (%)	34 (23,8)
Odpowiedź częściowa n (%)	84 (58,7)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	NE (51,3, NE)
Odsetek (%) czasu trwania odpowiedzi	
≥ 12 miesięcy (95% CI)	91,4 (84,6; 95,3)
≥ 24 miesiące (95% CI)	84,1 (75,9; 89,7)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE = niemożliwe do określenia, PR = odpowiedź częściowa
*Mediana czasu obserwacji wynosiła 39,4 miesiąca (25.; 75. percentyl: 32,3; 45,4).
Data odcięcia danych: 13 stycznia 2023 r.

Wcześniej leczony rak rdzeniasty tarczycy z mutacją w genie RET
Spośród pacjentów z RRT z mutacją w genie RET włączonych do badania LIBRETTO-001, 152 było wcześniej leczonych kabozantynibem i (lub) wandetanibem i zostało uznanych za osoby spełniające kryteria skuteczności. Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: od 17 do 90 lat); 1 pacjent (0,7%) był w wieku <18 lat. 63,8% pacjentów stanowili mężczyźni. 90,1% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast 1,3% stanowiły osoby rasy żółtej, 1,3% osoby rasy czarnej. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (92,7%) lub 2 (7,2%). Przerzuty występowały u 98,0% pacjentów. Najczęstszą mutacją była mutacja M918T (65,1%), w następnej kolejności pod względem częstości występowały mutacje zewnątrzkomórkowych reszt cysteinowych (15,8%). 100% (n = 152) pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie systemowe, przy czym mediana liczby stosowanych uprzednio schematów terapii systemowej wynosiła 2, a 27,6% (n = 42) osób stosowało uprzednio 3 lub więcej schematów terapii systemowej.
Wyniki dotyczące skuteczności w leczonym wcześniej RRT z mutacją w genie RET podsumowano w tabeli 14.

Tabela 14 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	152
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	77,6 (70,2; 84,0)
Odpowiedź całkowita n (%)	19 (12,5)
Odpowiedź częściowa n (%)	99 (65,1)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	45,3 (33,6; NE)
Odsetek (%) czasu trwania odpowiedzi	
≥ 12 miesięcy (95% CI)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 miesiące (95% CI)	66,4 (56,3; 74,7)

CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE = niemożliwe do określenia, PR = odpowiedź częściowa
*Mediana czasu obserwacji wynosiła 38,3 miesiąca (25.; 75. percentyl: 23,0; 46,1).
Data odcięcia danych: 13 stycznia 2023 r.

Inne guzy lite z obecnością fuzji genu RET

Skuteczność oceniano u 75 pacjentów z nowotworami z obecnością fuzji genu *RET,* innymi niż NDRP i rak tarczycy, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po wcześniejszym leczeniu ogólnoustrojowym, albo dla których nie było żadnych innych zadowalających metod leczenia. Mediana wieku wynosiła 59 lat (zakres: od 21 do 92 lat); 50,7% stanowiły kobiety; 60,0% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, 34,7% stanowiły osoby rasy żółtej, a 4,0% osoby rasy czarnej; wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (90,6%) lub 2 (9,3%), a u 96,0% pacjentów stwierdzono przerzuty. Sześćdziesięciu dziewięciu pacjentów (92,0%) otrzymywało wcześniej leczenie ogólnoustrojowe ze średnio 2 zastosowanymi wcześniej liniami leczenia ogólnoustrojowego (zakres od 0 do 9), a 36,0% otrzymało wcześniej 3 lub więcej linii leczenia ogólnoustrojowego. Żaden z pacjentów nie był wcześniej leczony selektywnym inhibitorem RET. Najczęstszymi nowotworami były: rak jelita grubego (29,3%), rak trzustki (24,0%), rak ślinianki (6,7%), mięsak (6,7%) i rak dróg żółciowych (6,7%). Najczęstszymi partnerami fuzyjnymi były: białka NCOA4 (38,7%), CCDC6 (20,0%) i KIF5B (8,0%). Wyniki oceny skuteczności dla guzów litych z obecnością fuzji genu *RET,* innych niż NDRP i rak tarczycy, podsumowano w tabeli 15 i tabeli 16.

Tabela 15 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
N	75
Odpowiedź obiektywna (CR+PR)	
% (95% CI)	46,7 (35,1; 58,6)
Odpowiedź całkowita n (%)	4 (5,3)
Odpowiedź częściowa n (%)	31 (41,3)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	24,54 (11,2; 49,1)
Odsetek (%) czasu trwania odpowiedzi	
≥ 6 miesięcy (95% CI)	82,0 (64,2; 91,5)
≥ 12 miesięcy (95% CI)	68,6 (49,3; 81,8)
≥24 miesiące (95% CI)	52,5 (32,6; 69,0)
≥36 miesięcy (95% CI)	43,3 (24,0; 61,1)

*Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 32,23 miesiąca (25.; 75. percentyl: 13,3; 50,8)
CI = przedział ufności, CR = odpowiedź całkowita, NE = nie do określenia, PR = odpowiedź częściowa
Data odcięcia danych: 14 lutego 2025 r.

Tabela 16 LIBRETTO-001: Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi w zależności od rodzaju nowotworu

Rodzaj nowotworu	**Pacjenci (N = 75)**	**ORR (ocena IRC)**		**DOR Przedział (miesiące)**
		n (%)	**95% CI**	
Rak jelita grubego	22	10 (45,5)	24,4; 67,8	4,63; 36,14+
Rak trzustki	18	9 (50,0)	26,0; 74,0	2,50; 52,14
Rak ślinianki	5	3 (60,0)	14,7; 94,7	5,72; 37,19
Rak dróg żółciowych	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	7,36; 14,82
Mięsak	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	3,71; 56,51+

Rak skóry	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	27,14
Nieznany guz pierwotny	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,23
Rak piersi	2	PR, CR	15,8; 100,0	2,30+; 17,28
Żółtakoziarniniak	2	NE, NE [a]	0,0; 84,2	Nie dot.
Rakowiak	1	PR	2,5; 100,0	49,08
Rak jajnika	1	PR	2,5; 100,0	28,55+
Mięsakorak płuca	1	NE	0,0; 97,5	Nie dot.
Guz neuroendokrynny odbytnicy	1	NE	0,0; 97,5	Nie dot.
Rak jelita cienkiego	1	CR	2,5; 100,0	24,54
Guz neuroendokrynny	1	PR	2,5; 100,0	23,13
Drobnokomórkowy rak płuca	1	SD	0,0; 97,5	Nie dot.
Rak połączenia żołądkowo-przełykowego	1	SD	0,0; 97,5	Nie dot.
Neuroendokrynny rak trzustki	1	PR	2,5; 100,0	17.51+
Rak żołądka	1	SD	0,0; 97,5	Nie dot.

+ oznacza trwającą odpowiedź.

[a] U jednego pacjenta z żółtakoziarniniakiem choroba nie mogła zostać oceniona przez IRC, ponieważ jedynym miejscem występowania zmian chorobowych była skóra. Według oceny przeprowadzonej przez badacza u tego pacjenta wystąpiła odpowiedź całkowita (CR).

CI (ang. confidence interval) = przedział ufności, CR (ang. complete response) = odpowiedź całkowita, DOR (ang. duration of response) = czas trwania odpowiedzi, Nie dot. = nie dotyczy, NE (ang. not evaluable) = niemożliwy do oceny, ORR (ang. objective response rate) =odsetek odpowiedzi obiektywnych, PR (ang. partial response) = odpowiedź częściowa, SD (ang. stable disease) = stabilizacja choroby.

Data odcięcia danych: 14 lutego 2025 r.

Ze względu na rzadkość występowania raka z obecnością fuzji genu RET przeprowadzono badania u pacjentów z wieloma rodzajami nowotworów, przy czym liczba pacjentów z niektórymi rodzajami nowotworów była ograniczona, w wyniku czego nie ma pewności odnośnie oszacowania ORR dla poszczególnych rodzajów nowotworów. ORR w całej populacji może nie odzwierciedlać oczekiwanej odpowiedzi w określonym rodzaju nowotworu.

Dzieci i młodzież

Do dnia 8 listopada 2024 r. skuteczność oceniano u 36 pacjentów w wieku od 2 do ≤20 lat leczonych w ramach badania fazy 1/2 LIBRETTO-121 prowadzonego z udziałem dzieci i młodzieży z zaawansowanym guzem litym lub pierwotnym guzem OUN z aktywującą zmianą w genie RET. 31 spośród tych 36 pacjentów miało mniej niż 18 lat. Wśród tych 36 pacjentów było 14 osób z RRT z obecnością mutacji w genie RET, 1 osoba z RRT z obecnością fuzji genu RET, 15 osób z rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, 3 osoby z innymi guzami litymi z obecnością fuzji genu RET i 3 osoby z innymi guzami litymi z obecnością mutacji w genie RET.

Spośród 14 pacjentów z RRT z obecnością mutacji w genie RET, 11 miało mniej niż 18 lat, a 5 z nich było w wieku poniżej 12 lat. W przypadku wszystkich 14 pacjentów, zgodnie z oceną IRC, odsetek odpowiedzi obiektywnych wynosił 57,1% (95% CI: 28,9; 82,3). U 5 pacjentów potwierdzono odpowiedź całkowitą, a u 3 odpowiedź częściową.

U tych 14 pacjentów mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach) nie była możliwa do oszacowania (95% CI: 24,9; NE). Odsetek (%) pacjentów, u których odpowiedź trwała ≥24 miesiące, wynosił 100% (95% CI: 100; 100), a odsetek pacjentów, u których odpowiedź trwała ≥30 miesięcy, wynosił 83,3% (95% CI: 27,3; 97,5).

Spośród 15 pacjentów z rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, 13 miało mniej niż 18 lat, a 3 z nich było w wieku poniżej 12 lat. 7 spośród tych 15 pacjentów było wcześniej leczonych jodem radioaktywnym. W przypadku wszystkich 15 pacjentów, zgodnie z oceną IRC, odsetek odpowiedzi obiektywnych wynosił 53,3% (95% CI: 26,6; 78,7). U 4 pacjentów potwierdzono odpowiedź całkowitą, a u 4 odpowiedź częściową. U tych 15 pacjentów mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach) nie była możliwa do oszacowania (95% CI: NE, NE). Odsetek (%) pacjentów, u których odpowiedź trwała ≥42 miesiące, wynosił 100% (95% CI: 100; 100).

Spośród 3 pacjentów z innymi guzami litymi z obecnością fuzji genu RET, wszystkich 3 miało mniej niż 18 lat, a 1 z nich był w wieku poniżej 12 lat. U 2 spośród tych 3 pacjentów potwierdzono odpowiedź częściową.

Spośród 3 pacjentów z innymi guzami litymi z obecnością mutacji w genie RET, wszystkich 3 miało mniej niż 18 lat, a 2 z nich było w wieku poniżej 12 lat. U żadnego z tych 3 pacjentów z innymi guzami litymi z obecnością mutacji w genie RET nie wystąpiła odpowiedź na leczenie selperkatynibem..

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań dotyczących selperkatynibu u pacjentów w wieku 6 miesięcy i młodszych z guzami litymi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę selperkatynibu oceniano u pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi, którym podawano dawkę 160 mg dwa razy na dobę, o ile nie określono inaczej. Wartości AUC i C_{max} selperkatynibu w stanie stacjonarnym zwiększały się liniowo do dawki ponadfizjologicznej w sposób proporcjonalny w zakresie dawkowania od 20 mg raz na dobę do 240 mg dwa razy na dobę.

Stan stacjonarny osiągany był w ciągu około 7 dni, a mediana współczynnika kumulacji po podaniu w dawce 160 mg dwa razy na dobę była 3,4-krotna. Średnia wartość [współczynnik zmienności (CV%)] C_{max} selperkatynibu w stanie stacjonarnym wynosiła 2980 (53%) ng/ml, a wartość AUC0-24h wynosiła 51 600 (58%) ng*h/ml.

Badania *in vivo* wskazują, że selperkatynib jest łagodnym inhibitorem P-gp.

Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że selperkatynib nie hamuje ani nie indukuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 w stężeniach znaczących klinicznie. Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że selperkatynib hamuje aktywność MATE1 i BCRP, ale nie hamuje aktywności OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP i MATE2-K w stężeniach znaczących klinicznie. Selperkatynib może zwiększać stężenie kreatyniny w surowicy, powodując zmniejszenie wydzielania kanalikowego kreatyniny w nerkach poprzez zahamowanie aktywności MATE1.

Kapsułki twarde i tabletki powlekane są biorównoważnymi postaciami farmaceutycznymi selperkatynibu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawki 160 mg produkt leczniczy Retsevmo był szybko wchłaniany, przy czym wartość T_{max} wynosiła około 2 godzin. Średnia geometryczna bezwzględnej biodostępności po podaniu doustnym selperkatynibu wynosiła 73,2% (zakres: 60,2-81,5%).

Wpływ pokarmu
W porównaniu z wartościami AUC i C_{max} selperkatynibu na czczo, wartość AUC selperkatynibu zwiększała się o 9%, a wartość C_{max} zmniejszała o 14% po podaniu doustnym zdrowym osobom pojedynczej dawki 160 mg w czasie posiłku o dużej zawartości tłuszczu. Zmian tych nie uznano za znaczące klinicznie. W związku z tym selperkatynib może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Średnia (CV%) pozorna objętość dystrybucji (V_{ss}/F) selperkatynibu określona na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki (PK) wynosi 203,1 l (69%) po podaniu doustnym selperkatynibu u dorosłych pacjentów. Selperkatynib wiąże się w 96% z białkami osocza ludzkiego *in vitro,* a wiązanie jest niezależne od stężenia. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,7.

Metabolizm

Selperkatynib jest metabolizowany głównie przy udziale CYP3A4. Po podaniu doustnym pojedynczej znakowanej radioaktywnie [^{14}C] dawki 160 mg selperkatynibu zdrowym osobom, selperkatynib w postaci niezmienionej stanowił 86% składników radioaktywnych oznaczonych w osoczu.

Eliminacja

Średnia (CV%) wartość klirensu pozornego (CL/F) selperkatynibu wynosi 5,5 l/h(45%), a okres półtrwania wynosi 26,5 godziny po podaniu doustnym selperkatynibu u dorosłych pacjentów. Po podaniu doustnym pojedynczej znakowanej radioaktywnie [^{14}C] dawki 160 mg selperkatynibu zdrowym osobom, 69% (14% w postaci niezmienionej) podanej dawki radioaktywnej odzyskiwano w kale, a 24% (11,5% w postaci niezmienionej) odzyskiwano w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć i masa ciała
Wiek (zakres: od 12 do 92 lat) ani płeć nie miały znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę produktu Retsevmo. Wartości Vss/F i CL/F selperkatynibu zwiększają się wraz ze zwiększeniem masy ciała (od 9,6 kg do 179 kg).
Pacjenci w wieku 12 lat i starsi o masie ciała <50 kg powinni rozpoczynać leczenie produktem Retsevmo od dawki wynoszącej 120 mg dwa razy na dobę, natomiast pacjenci o masie ciała ≥50 kg powinni rozpoczynać leczenie produktem Retsevmo od dawki wynoszącej 160 mg dwa razy na dobę.

U dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 12 lat leczenie produktem Retsevmo należy rozpoczynać od dawki określonej na podstawie powierzchni ciała (tabela 1). Produkt leczniczy Retsevmo nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży, których powierzchnia ciała jest mniejsza niż 0,45 m^2.

Zaburzenia czynności wątroby
Wartość $AUC_{0-\infty}$ selperkatynibu zwiększała się o 7% u osób z łagodnymi i o 32% u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby według klasyfikacji Childa-Pugha. Dlatego ekspozycja na selperkatynib (AUC) u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B wg klasyfikacji Childa-Pugha) jest porównywalna z ekspozycją u zdrowych osób w przypadku podawania dawki 160 mg.
Wartość $AUC_{0-\infty}$ selperkatynibu zwiększała się o 77% u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha). Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się modyfikację dawki (punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
W klinicznym badaniu farmakologicznym z zastosowaniem pojedynczej dawki selperkatynibu wynoszącej 160 mg ekspozycja (AUC) była niezmieniona u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR <15 ml/min) i dializowanych.

Dzieci i młodzież
Ekspozycja na selperkatynib u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych jest porównywalna z ekspozycją u pacjentów dorosłych, którym podawano lek w zalecanych dawkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania ze stosowaniem dawek wielokrotnych u młodych i dorastających/dorosłych szczurów i dorastających/dorosłych świnek miniaturowych w celu sporządzenia charakterystyki toksyczności. Narządami docelowymi dla działań toksycznych wspólnymi dla szczurów i świnek miniaturowych były: układ krwiotwórczy, tkanki limfoidalne, język, trzustka, przewód pokarmowy, nasadowa płytka wzrostu i tkanki męskich narządów rozrodczych. Zasadniczo, objawy toksyczności w tych narządach były odwracalne; wyjątkiem był toksyczny wpływ na jądra u osobników dorastających/dorosłych i młodych oraz zmiany w płytkach wzrostu u młodych szczurów. Odwracalny toksyczny wpływ obserwowano w jajnikach tylko u świnek miniaturowych. W dużych dawkach działania toksyczne na układ pokarmowy były przyczyną zachorowalności u świnek miniaturowych, gdy narażenie było na ogół mniejsze niż narażenie występujące u ludzi w przypadku stosowania zalecanej dawki. W jednym badaniu u świnek miniaturowych u samic odnotowano niewielkie, odwracalne zwiększenie wydłużenia odstępu QTc o około 12% w porównaniu z grupą kontrolną i o 7% w porównaniu z wartościami sprzed podania dawki. Narządami docelowymi dla działań toksycznych wyłącznie u szczurów były: zęby sieczne, wątroba, pochwa, płuca, gruczoł Brunnera oraz mineralizacja wielu tkanek związana z hiperfosfatemią. Te działania toksyczne występujące tylko w wymienionych narządach u szczurów były odwracalne.

Toksyczność u młodych zwierząt

Ekspozycja na selperkatynib około 0,5-2 krotnie większa niż ekspozycja u dorosłych ludzi powodowała śmiertelność u szczurów w wieku poniżej 21 dni. Porównywalna ekspozycja była tolerowana u szczurów w wieku 21 dni i starszych.

U młodych i dorastających/dorosłych szczurów oraz dorastających/dorosłych miniaturowych świnek z otwartymi chrząstkami wzrostowymi, którym podawano selperkatynib, wykazano mikroskopijne zmiany w postaci hipertrofii, rozrostu i dysplazji chrząstki wzrostowej (nasady). U młodych szczurów dysplazja chąstek wzrostowych była nieodwracalna i związana ze zmniejszoną długością kości udowej i zmniejszeniem gęstości mineralnej kości. Zmiany szkieletowe obserwowano przy poziomach ekspozycji równoważnych do tych obserwowanych u dorosłych pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę 160 mg dwa razy na dobę.

U młodych samców szczurów, którym podawano selperkatynib i które osiągnęły wiek rozrodczy po zaprzestaniu podawania, obserwowano zmniejszoną zdolność rozrodczą po skojarzeniu z nieleczonymi samicami szczurów. Przy ekspozycji około 3,4 razy większej niż skuteczna ekspozycja u dorosłych zaobserwowano zmniejszenie wskaźników płodności i kopulacji, zwiększenie liczby przed- i poimplantacyjnych poronień oraz zmniejszenie liczby żywotnych zarodków.

Genotoksyczność

Selperkatynib nie wykazuje działania genotoksycznego w dawkach terapeutycznych. W teście mikrojądrowym *in vivo* u szczurów selperkatynib był genotoksyczny w stężeniach >7-krotnie większych niż wartość C_{max} po podaniu dawki stosowanej u ludzi wynoszącej 160 mg dwa razy na dobę. W teście mikrojądrowym *in vitro* na ludzkich limfocytach krwi obwodowej obserwowano niejednoznaczną odpowiedź przy stężeniu około 485 razy większym niż wartość C_{max} po podaniu dawki stosowanej u ludzi.

Mutageneza
Selperkatynib nie powodował mutacji w bakteryjnym teście mutagenności.

Rakotwórczość

W trwającym 2 lata badaniu działania rakotwórczego selperkatynibu u szczurów, u niektórych samic obserwowano guzy pochwy przy stężeniach w osoczu podobnych do stężeń występujących u dorosłych pacjentów leczonych dawką 160 mg dwa razy na dobę. Nie zaobserwowano zmian przednowotworowych w układzie rozrodczym samic szczurów. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane. W tym badaniu selperkatynib nie wykazywał działania rakotwórczego u samców szczurów.

W 6-miesięcznym badaniu selperkatynib nie wykazywał działania rakotwórczego u samców i samic myszy.

Działanie embriotoksyczne/teratogenne

Na podstawie danych z badań rozrodczości u zwierząt i mechanizmu działania ustalono, że selperkatynib podawany kobiecie w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. Podawanie selperkatynibu ciężarnym samicom szczurów w czasie organogenezy przy narażeniu matki w przybliżeniu równym narażeniu obserwowanemu w przypadku podawania dawki zalecanej u ludzi wynoszącej 160 mg dwa razy na dobę powodowało obumarcie zarodków i wady rozwojowe.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Wyniki badań prowadzonych u szczurów i świnek miniaturowych wskazują na to, że selperkatynib może powodować zmniejszenie płodności u samców i samic.

W badaniu płodności samców szczurów obserwowano zależne od dawki zmniejszenie liczby komórek zarodkowych i zatrzymanie podziałów spermatyd przy narażeniu subklinicznym określonym na podstawie AUC (stanowiącym 0,2-krotność narażenia występującego w warunkach klinicznych w przypadku podawania dawki zalecanej u ludzi). Działania te wiązały się ze zmniejszeniem masy narządów, zmniejszeniem ruchliwości plemników oraz zwiększeniem liczby nieprawidłowych plemników przy narażeniu określonym na podstawie AUC około dwukrotnie większym niż narażenie występujące w warunkach klinicznych w przypadku podawania dawki zalecanej u ludzi. Zmiany mikroskopowe obserwowane w badaniu płodności u samców szczurów były zgodne z działaniami odnotowanymi w badaniach ze stosowaniem dawek wielokrotnych u szczurów i świnek miniaturowych, w których zależne od dawki, nieodwracalne zmiany zwyrodnieniowe jąder wiązały się ze zmniejszeniem liczby plemników w świetle przewodu najądrza przy narażeniu subklinicznym określonym na podstawie AUC (stanowiącym 0,1- do 0,4-krotność narażenia występującego w warunkach klinicznych w przypadku podawania dawki zalecanej u ludzi).

W badaniu płodności i wczesnych etapów rozwoju zarodkowego u samic szczurów obserwowano zmniejszenie liczby cykli rujowych, a także obumarcie zarodków przy narażeniu określonym na podstawie AUC w przybliżeniu równym narażeniu występującemu w warunkach klinicznych w przypadku podawania dawki zalecanej u ludzi. W badaniach ze stosowaniem dawek wielokrotnych u szczurów odnotowano odwracalne ześluzowacenie nabłonka pochwy z rogowaceniem pojedynczych komórek i zmienionymi cyklami rujowymi przy znaczącym klinicznie narażeniu określonym na podstawie AUC. U świnek miniaturowych obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych i (lub) torbieli ciałka żółtego przy narażeniu subklinicznym określonym na podstawie AUC (stanowiącym 0,07- do 0,3-krotność narażenia występującego w warunkach klinicznych w przypadku podawania dawki zalecanej u ludzi).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Sodu stearylofumaran

Otoczka tabletki

Retsevmo 40 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek czarny (E172)

Retsevmo 80 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Retsevmo 120 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Retsevmo 160 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii aluminiowej do formowania na zimno (CFAF) zamknięte aluminiową folią pokrywającą. Każde opakowanie zawiera 30, 56 lub 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1527/012
EU/1/20/1527/013
EU/1/20/1527/014
EU/1/20/1527/015
EU/1/20/1527/016
EU/1/20/1527/017
EU/1/20/1527/018
EU/1/20/1527/019
EU/1/20/1527/020
EU/1/20/1527/021
EU/1/20/1527/022
EU/1/20/1527/023

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 lutego 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lilly, S.A.
Avda. de la Industria, 30
28108 Alcobendas, Madryt
Hiszpania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PLASTIKOWA BUTELKA - PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE KAPSUŁKI TWARDE 40 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde
selperkatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg selperkatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy zutylizować w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1527/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retsevmo 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PLASTIKOWA BUTELKA - ETYKIETA - KAPSUŁKI TWARDE 40 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde
selperkatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg selperkatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie stosować, jeśli wewnętrzne zabezpieczenie jest uszkodzone.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy zutylizować w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly logo

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1527/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

BLISTER – PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE KAPSUŁKI TWARDE 40 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde
selperkatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg selperkatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 kapsułek twardych
42 kapsułki twarde
56 kapsułek twardych
168 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy zutylizować w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1527/004 (14 kapsułek twardych)
EU/1/20/1527/005 (42 kapsułki twarde)
EU/1/20/1527/006 (56 kapsułek twardych)
EU/1/20/1527/007 (168 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retsevmo 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - BLISTER ZAWIERAJĄCY KAPSUŁKI TWARDE 40 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde
selperkatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - BLISTER DO STOSOWANIA WEWNĄTRZ OPAKOWAŃ BLISTROWYCH ZAWIERAJĄCYCH KAPSUŁKI TWARDE 40 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 40 mg
selperkatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PLASTIKOWA BUTELKA - PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE KAPSUŁKI TWARDE 80 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde
selperkatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg selperkatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych
120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy zutylizować w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1527/002 (60 kapsułek twardych)
EU/1/20/1527/003 (120 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retsevmo 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PLASTIKOWA BUTELKA - ETYKIETA - KAPSUŁKI TWARDE 80 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde
selperkatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg selperkatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych
120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie stosować, jeśli wewnętrzne zabezpieczenie jest uszkodzone.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy zutylizować w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly logo

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1527/002 (60 kapsułek twardych)
EU/1/20/1527/003 (120 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

BLISTER – PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE KAPSUŁKI TWARDE 80 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde
selperkatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg selperkatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 kapsułek twardych
28 kapsułki twarde
56 kapsułek twardych
112 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy zutylizować w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1527/008 (14 kapsułek twardych)
EU/1/20/1527/009 (28 kapsułek twardych)
EU/1/20/1527/010 (56 kapsułek twardych)
EU/1/20/1527/011 (112 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retsevmo 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - BLISTER ZAWIERAJĄCY KAPSUŁKI TWARDE 80 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde
selperkatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - BLISTER DO STOSOWANIA WEWNĄTRZ OPAKOWAŃ BLISTROWYCH ZAWIERAJĄCYCH KAPSUŁKI TWARDE 80 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 80 mg
selperkatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 40 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 40 mg tabletki powlekane
selperkatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg selperkatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy zutylizować w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1527/012 (30 tabletek powlekanych)
EU/1/20/1527/013 (56 tabletek powlekanych)
EU/1/20/1527/014 (60 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retsevmo 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - BLISTER ZAWIERAJĄCY KAPSUŁKI TWARDE 40 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 40 mg tabletki
selperkatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 80 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 80 mg tabletki powlekane
selperkatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg selperkatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy zutylizować w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1527/015 (30 tabletek powlekanych)
EU/1/20/1527/016 (56 tabletek powlekanych)
EU/1/20/1527/017 (60 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retsevmo 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - BLISTER ZAWIERAJĄCY KAPSUŁKI TWARDE 80 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 80 mg tabletki
selperkatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 120 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 120 mg tabletki powlekane
selperkatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 120 mg selperkatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy zutylizować w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1527/018 (30 tabletek powlekanych)
EU/1/20/1527/019 (56 tabletek powlekanych)
EU/1/20/1527/020 (60 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retsevmo 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - BLISTER ZAWIERAJĄCY KAPSUŁKI TWARDE 120 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 120 mg tabletki
selperkatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 160 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 160 mg tabletki powlekane
selperkatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 160 mg selperkatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy zutylizować w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1527/021 (30 tabletek powlekanych)
EU/1/20/1527/022 (56 tabletek powlekanych)
EU/1/20/1527/023 (60 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retsevmo 160 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - BLISTER ZAWIERAJĄCY KAPSUŁKI TWARDE 160 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 160 mg tabletki
selperkatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde
Retsevmo 80 mg kapsułki twarde
selperkatynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Ta ulotka została napisana tak, jakby czytała ją osoba przyjmująca lek. Jeśli ten lek jest podawany dziecku, w całym tekście określenie „pacjent” odnosi się do „dziecka”.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Retsevmo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Retsevmo
3. Jak przyjmować lek Retsevmo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Retsevmo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Retsevmo i w jakim celu się go stosuje

Retsevmo jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną selperkatynib.

Stosowany jest w leczeniu wymienionych niżej nowotworów, które są spowodowane przez nieprawidłowe zmiany w genie RET i które uległy rozsiewowi i (lub) nie mogą być usunięte chirurgicznie:
- rodzaju raka płuca zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni lekiem z grupy inhibitorów genu *RET*;
- raka tarczycy (każdego rodzaju) u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, jeśli mimo leczenia jodem radioaktywnym, w stosownych przypadkach, nie udało się opanować raka;
- rzadkiego rodzaju raka tarczycy zwanego rakiem rdzeniastym tarczycy u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych;
- guzy lite (nowotwory złośliwe) w innych częściach ciała u osób dorosłych oraz dzieci w wieku 2 lat i starszych, u których mimo wcześniejszego leczenia nie udało się opanować zmian nowotworowych.

Lekarz prowadzący zaleci wykonanie testu, żeby sprawdzić, czy w tkance nowotworowej występują zmiany w genie RET i upewnić się, że lek Retsevmo jest odpowiedni dla danego pacjenta.

Jak działa lek Retsevmo
U pacjentów, u których występuje zmieniony gen RET w tkance nowotworowej, zmiana ta powoduje, że organizm wytwarza nieprawidłowe białko RET, co może prowadzić do niekontrolowanego wzrostu komórek i rozwoju nowotworu. Lek Retsevmo hamuje działanie tego nieprawidłowego białka RET i w ten sposób może spowolnić lub zatrzymać rozrost nowotworu. Może także przyczynić się do zmniejszenia nowotworu.

Jeśli pacjent ma jakiekolwiek pytania na temat tego jak działa lek Retsevmo lub dlaczego ten lek został mu przepisany, powinien zapytać lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Retsevmo

Kiedy nie stosować leku Retsevmo
- jeśli pacjent ma uczulenie na selperkatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli kiedykolwiek po przyjęciu leku Retsevmo wystąpiła u pacjenta ciężka wysypka skórna lub złuszczanie skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenia w jamie ustnej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Retsevmo należy omówić to z lekarzem:
- jeśli u pacjenta występują choroby płuc lub zaburzenia oddychania inne niż związane z rakiem płuca;
- jeśli pacjent ma wysokie ciśnienie krwi;
- jeśli po badaniu elektrokardiograficznym (EKG) pacjent dowiedział się, że występują u niego nieprawidłowe zmiany w zapisie czynności serca znane jako wydłużenie odstępu QT;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności tarczycy lub stężenia hormonów tarczycy;
- lek Retsevmo może wpływać na płodność u kobiet i mężczyzn, co może ograniczyć zdolność do posiadania dzieci. Należy porozmawiać z lekarzem, jeżeli stanowi to problem dla pacjenta;
- jeśli u pacjenta niedawno wystąpiło istotne krwawienie.

Lek Retsevmo może powodować reakcje nadwrażliwości, takie jak gorączka, wysypka i ból. Jeśli wystąpią którekolwiek z tych reakcji, należy zwrócić się do lekarza. Po sprawdzeniu objawów lekarz może zalecić pacjentowi przyjmowanie kortykosteroidów, dopóki nie nastąpi złagodzenie objawów.

Podczas przyjmowania leku Retsevmo może nastąpić szybki rozpad komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza, TLS). Może to powodować nieregularne bicie serca, niewydolność nerek lub nieprawidłowe wyniki badań krwi. Pacjent powienien porozmawiać z lekarzem, jeśli występowały u niego problemy z nerkami lub niskie ciśnienie krwi, ponieważ może to zwiększyć ryzyko związane z TLS.

Lek Retsevmo może powodować nieregularny wzrost lub uszkodzenie stawu biodrowego u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat). Jeśli pacjent odczuwa ból w biodrze lub kolanie, lub utyka z niewyjaśnionego powodu, należy zwrócić się do lekarza.

Ten lek może powodować ciężkie reakcje skórne. Należy zaprzestać stosowania leku Retsevmo i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów związanych z ciężkimi reakcjami skórnymi opisanymi w punkcie 4.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów należy zapoznać się z treścią punktu 4 „Możliwe działania niepożądane” i poradzić się lekarza.

Jakie kontrole zaleci lekarz przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia
- Lek Retsevmo może spowodować ciężkie, zagrażające życiu lub zakończone zgonem zapalenie płuc. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia lekiem Retsevmo lekarz będzie sprawdzał, czy u pacjenta nie występują objawy. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent zauważy jakiekolwiek objawy zaburzeń płuc, w tym duszność, kaszel i podwyższoną temperaturę.
- Lek Retsevmo może wpływać na ciśnienie krwi. Przed rozpoczęciem stosowania leku Retsevmo i w trakcie leczenia mierzone będzie ciśnienie krwi.
- Lek Retsevmo może wpływać na czynność wątroby. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią objawy zaburzeń czynności wątroby, w tym: żółtaczka (żółte zabarwienie skóry i białkówek oczu), utrata apetytu, nudności lub wymioty albo ból po prawej stronie w górnej części brzucha.
- Lek Retsevmo może spowodować nieprawidłowe zmiany w EKG. Przed rozpoczęciem stosowania leku Retsevmo i w trakcie leczenia wykonywane będą badania EKG. Należy

powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi omdlenie, ponieważ może to być objaw nieprawidłowych zmian w EKG.
- Lek Retsevmo może wpływać na czynność tarczycy. Lekarz będzie monitorował czynność tarczycy przed leczeniem i podczas leczenia lekiem Retsevmo.
- Przed rozpoczęciem stosowania leku Retsevmo i w trakcie leczenia regularnie wykonywane będą badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby i stężeń elektrolitów (takich jak sód, potas, magnez i wapń) we krwi.
- U pacjentów w wieku poniżej 18 lat, lekarz może kontrolować wzrost podczas leczenia. Jeśli pacjent odczuwa ból biodra, kolana lub inny ból nóg, należy poinformować o tym lekarza.

Dzieci i młodzież
Leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.
Lek Retsevmo nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat w leczeniu raka płuca.

Lek Retsevmo a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności, przed rozpoczęciem stosowania leku Retsevmo należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:
- leki, które mogą spowodować zwiększenie stężenia leku Retsevmo we krwi:
  - klarytromycynę (stosowaną w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
  - itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych);
  - atazanawir, rytonawir, kobicystat (stosowane w leczeniu zakażenia HIV/AIDS);
- leki, które mogą zmniejszyć skuteczność leku Retsevmo:
  - karbamazepinę (stosowaną w leczeniu padaczki, nerwobólów, choroby afektywnej dwubiegunowej);
  - ryfampicynę (stosowaną w leczeniu gruźlicy i niektórych innych zakażeń);
  - ziele dziurawca zwyczajnego (preparat ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej postaci depresji i zaburzeń lękowych);
  - omeprazol, lanzoprazol lub inne inhibitory pompy protonowej stosowane w leczeniu zgagi, choroby wrzodowej i refluksu żołądkowego. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, powinien przyjmować lek Retsevmo podczas pełnego posiłku;
  - ranitydynę, famotydynę lub inne leki blokujące receptory H2, które są stosowane w leczeniu choroby wrzodowej i refluksu żołądkowego. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, powinien przyjmować je 2 godziny po przyjęciu leku Retsevmo;
- leki, których stężenie we krwi może być zwiększone przez lek Retsevmo:
  - repaglinid (stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2 i w celu ustabilizowania stężenia glukozy we krwi);
  - dazabuwir (stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C);
  - seleksypag (stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego);
  - digoksynę (stosowaną w leczeniu zaburzeń serca);
  - lowastatynę i symwastatynę (stosowane w leczeniu dużego stężenia cholesterolu)
  - dabigatran (stosowany w zapobieganiu i leczeniu zakrzepów krwi).
- leki, które mogą być mniej skuteczne, gdy są przyjmowane z lekiem Retsevmo:
  - lewotyroksyna (stosowana w leczeniu niedoczynności tarczycy).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Ciąża
Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku Retsevmo w okresie ciąży, ponieważ wpływ leku Retsevmo na nienarodzone dziecko jest nieznany.

Karmienie piersią
Nie należy karmić piersią w czasie stosowania leku Retsevmo, ponieważ lek Retsevmo może mieć szkodliwy wpływ na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy lek Retsevmo przenika do mleka kobiecego. Nie należy karmić piersią przez co najmniej jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Retsevmo.

Zapobieganie ciąży
Zaleca się kobietom unikanie zajścia w ciążę, a mężczyznom unikanie zapłodnienia kobiety w trakcie stosowania leku Retsevmo, ponieważ ten lek może mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Jeśli istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę kobiety przyjmującej ten lek lub zapłodnienia kobiety przez mężczyznę przyjmującego ten lek, należy stosować odpowiednią antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Retsevmo.

Wpływ na płodność
Retsevmo może wpływać na zdolność posiadania dzieci. Przed rozpoczęciem leczenia należy porozmawiać z lekarzem, aby zasięgnąć porady na temat zachowania płodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn ze względu na możliwość odczuwania zmęczenia lub zawrotów głowy w czasie przyjmowania leku Retsevmo.

3. Jak przyjmować lek Retsevmo

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty, w dawce przepisanej dla pacjenta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku przyjmować

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat oraz starsza
Lekarz przepisze odpowiednią dawkę dla pacjenta. Maksymalna zalecana dawka jest następująca:

- masa ciała mniejsza niż 50 kg: 120 mg dwa razy na dobę.

- masa ciała 50 kg lub większa: 160 mg dwa razy na dobę.

Lek Retsevmo przyjmuje się dwa razy na dobę, codziennie mniej więcej o tej samej porze, najlepiej rano i wieczorem.

Dzieci w wieku od 2 do poniżej 12 lat
Lekarz przepisze dawkę odpowiednią dla pacjenta. Maksymalna zalecana dawka jest następująca:

Powierzchnia ciała (BSA)	**Zalecana dawka**
Od 0,45 do 0,65 m^2	40 mg trzy razy na dobę
Od 0,66 do 1,08 m^2	80 mg dwa razy na dobę
Od 1,09 do 1,52 m^2	120 mg dwa razy na dobę
$\geq$1,53 m^2	160 mg dwa razy na dobę

Lek Retsevmo nie jest zalecany dla dzieci, których powierzchnia ciała jest mniejsza niż 0,45 m^2.

Dla dzieci odpowiedniejszy może być lek w postaci tabletek; należy zapytać o to lekarza lub farmaceutę.

W przypadku wystąpienia pewnych działań niepożądanych podczas przyjmowania leku Retsevmo lekarz może zmniejszyć dawkę albo przerwać leczenie na pewien czas lub na stałe.

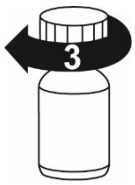
Sposób podawania
Kapsułki można przyjmować w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie należy żuć, rozgniatać ani dzielić kapsułek przed połknięciem.

Lek Retsevmo jest dostępny w blistrach i butelkach. Butelka jest zabezpieczona plastikową zakrętką:

Aby otworzyć butelkę, należy wcisnąć plastikową zakrętkę, obracając ją jednocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, jak na rysunku.



Aby zamknąć butelkę, należy mocno zakręcić zakrętkę obracając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.



Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Retsevmo
W przypadku przyjęcia zbyt dużej liczby kapsułek lub w razie przyjęcia tego leku przez inną osobę, należy zgłosić się po poradę do lekarza lub do szpitala. Konieczne może być zastosowanie leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku Retsevmo
W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki lub pominięcia dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej lub zwymiotowanej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Retsevmo
Nie należy przerywać przyjmowania leku Retsevmo bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku Retsevmo i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów ciężkich reakcji skórnych:
- Czerwonawe, płaskie, przypominające tarczę lub okrągłe plamy na tułowiu, często z pęcherzami w środku, złuszczanie skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, w obrębie narządów płciowych i oczu. Te ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi [zespół Stevensa-Johnsona (SJS)].

Należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią którekolwiek z następujących działań niepożądanych:
- zaburzenia płuc lub oddychania inne niż związane z rakiem płuca z takimi objawami, jak duszność, kaszel i podwyższona temperatura (które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób);
- zaburzenia czynności wątroby (które mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób i które mogą być związane z nieprawidłowymi zmianami w badaniach krwi oceniających czynność wątroby, takimi jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), w tym: żółte zabarwienie skóry i białkówek oczu (żółtaczka), ciemne zabarwienie moczu, utrata apetytu, nudności lub wymioty albo ból po prawej stronie w górnej części brzucha (w prawym nadbrzuszu);
- reakcje alergiczne zwykle objawiające się gorączką i bólami mięśni i stawów poprzedzającymi pojawienie się wysypki (które mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób);
- wysokie ciśnienie krwi (które może występować u więcej niż 1 na 10 osób);
- krwawienie z takimi objawami, jak odkrztuszanie krwi.

Należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę w razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)
- małe stężenie wapnia we krwi;
- ból mięśni, stawów, kości i powiązanych tkanek u pacjentów w wieku ≤21 lat
- zmniejszenie liczby białych krwinek (np. limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych itp.);
- małe stężenie albumin we krwi;
- zatrzymanie płynów w organizmie, które może spowodować obrzęki dłoni lub kostek (obrzęk);
- biegunka;
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi w wynikach badań, co może wskazywać na nieprawidłową czynność nerek (zaburzenia czynności nerek);
- zmęczenie lub męczliwość;
- suchość w jamie ustnej;
- małe stężenie sodu we krwi;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, które może spowodować krwawienie i (lub) powstawanie siniaków;
- wysypka;
- ból brzucha;
- zaparcie;
- małe stężenie hemoglobiny, które może spowodować niedokrwistość;
- małe stężenie magnezu we krwi;
- nudności;
- ból głowy;
- wymioty;
- objawy krwawienia;
- impotencja;
- zmniejszenie apetytu;
- nieprawidłowy zapis EKG;
- zwiększenie masy ciała u pacjentów w wieku ≤21 lat
- małe stężenie potasu we krwi;
- zawroty głowy;
- zakażenie dróg moczowych;
- gorączka lub wysoka temperatura;
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej;
- zmniejszona aktywność tarczycy.

Często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 100 osób)
- W obrębie błony otaczającej płuca lub jamę brzuszną może gromadzić się płyn limfatyczny (chłonka), co może spowodować problemy z oddychaniem lub powiększenie jamy brzusznej;

- Nieregularny rozrost lub uszkodzenie stawu biodrowego powodujące ból lub utykanie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Retsevmo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki lub blistrze i pudełku po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że wewnętrzne zabezpieczenie jest uszkodzone lub nosi ślady świadczące o naruszeniu zawartości.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Retsevmo
Substancją czynną leku jest selperkatynib. Każda kapsułka twarda zawiera 40 lub 80 mg selperkatynibu.

Pozostałe składniki to:
- Zawartość kapsułki: krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna
- Otoczka kapsułki 40 mg: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek (E172).
- Otoczka kapsułki 80 mg: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171) i błękit brylantowy FCF (E133).
- Czarny tusz: szelak, etanol (96-procentowy), alkohol izopropylowy, butanol, glikol propylenowy, woda oczyszczona, amonowy wodorotlenek (stężony), potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny

Jak wygląda lek Retsevmo i co zawiera opakowanie
Lek Retsevmo 40 mg jest dostępny w postaci szarych, nieprzezroczystych twardych kapsułek żelatynowych z wydrukowanymi czarnymi napisami „Lilly", „3977" i „40 mg".

Lek Retsevmo 80 mg jest dostępny w postaci niebieskich, nieprzezroczystych twardych kapsułek żelatynowych z wydrukowanymi czarnymi napisami „Lilly", „2980" i „80 mg".

Lek Retsevmo jest dostępny w białych, nieprzezroczystych butelkach z plastikową zakrętką, zawierających 60 kapsułek twardych po 40 mg albo 60 lub 120 kapsułek twardych po 80 mg. Każde pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Lek Retsevmo jest dostępny w blistrach zawierających 14, 42, 56 lub 168 kapsułek twardych 40 mg i 14, 28, 56 lub 112 kapsułek twardych 80 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

Wytwórca
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madryt, Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Retsevmo 40 mg tabletki powlekane
Retsevmo 80 mg tabletki powlekane
Retsevmo 120 mg tabletki powlekane
Retsevmo 160 mg tabletki powlekane
selperkatynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Ta ulotka została napisana tak, jakby czytała ją osoba przyjmująca lek. Jeśli ten lek jest podawany dziecku, w całym tekście określenie „pacjent” odnosi się do „dziecka”.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Retsevmo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Retsevmo
3. Jak przyjmować lek Retsevmo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Retsevmo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Retsevmo i w jakim celu się go stosuje

Retsevmo jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną selperkatynib.

Stosowany jest w leczeniu wymienionych niżej nowotworów, które są spowodowane przez nieprawidłowe zmiany w genie RET i które uległy rozsiewowi i (lub) nie mogą być usunięte chirurgicznie:
- rodzaju raka płuca zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni lekiem z grupy inhibitorów genu *RET*;
- raka tarczycy (każdego rodzaju) u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, jeśli mimo leczenia jodem radioaktywnym, w stosownych przypadkach, nie udało się opanować raka;
- rzadkiego rodzaju raka tarczycy zwanego rakiem rdzeniastym tarczycy u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych;
- guzy lite (nowotwory złośliwe) w innych częściach ciała u osób dorosłych oraz dzieci w wieku 2 lat i starszych, u których mimo wcześniejszego leczenia nie udało się opanować zmian nowotworowych.

Lekarz prowadzący zaleci wykonanie testu, żeby sprawdzić, czy w tkance nowotworowej występują zmiany w genie RET i upewnić się, że lek Retsevmo jest odpowiedni dla danego pacjenta.

Jak działa lek Retsevmo
U pacjentów, u których występuje zmieniony gen RET w tkance nowotworowej, zmiana ta powoduje, że organizm wytwarza nieprawidłowe białko RET, co może prowadzić do niekontrolowanego wzrostu komórek i rozwoju nowotworu. Lek Retsevmo hamuje działanie tego nieprawidłowego białka RET i w ten sposób może spowolnić lub zatrzymać rozrost nowotworu. Może także przyczynić się do zmniejszenia nowotworu.

Jeśli pacjent ma jakiekolwiek pytania na temat tego jak działa lek Retsevmo lub dlaczego ten lek został mu przepisany, powinien zapytać lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Retsevmo

Kiedy nie stosować leku Retsevmo
- jeśli pacjent ma uczulenie na selperkatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli kiedykolwiek po przyjęciu leku Retsevmo wystąpiła u pacjenta ciężka wysypka skórna lub złuszczanie skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenia w jamie ustnej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Retsevmo należy omówić to z lekarzem:
- jeśli u pacjenta występują choroby płuc lub zaburzenia oddychania inne niż związane z rakiem płuca;
- jeśli pacjent ma wysokie ciśnienie krwi;
- jeśli po badaniu elektrokardiograficznym (EKG) pacjent dowiedział się, że występują u niego nieprawidłowe zmiany w zapisie czynności serca znane jako wydłużenie odstępu QT;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności tarczycy lub stężenia hormonów tarczycy;
- lek Retsevmo może wpływać na płodność u kobiet i mężczyzn, co może ograniczyć zdolność do posiadania dzieci. Należy porozmawiać z lekarzem, jeżeli stanowi to problem dla pacjenta;
- jeśli u pacjenta niedawno wystąpiło istotne krwawienie.

Lek Retsevmo może powodować reakcje nadwrażliwości, takie jak gorączka, wysypka i ból. Jeśli wystąpią którekolwiek z tych reakcji, należy zwrócić się do lekarza. Po sprawdzeniu objawów lekarz może zalecić pacjentowi przyjmowanie kortykosteroidów, dopóki nie nastąpi złagodzenie objawów.

Podczas przyjmowania leku Retsevmo może nastąpić szybki rozpad komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza, TLS). Może to powodować nieregularne bicie serca, niewydolność nerek lub nieprawidłowe wyniki badań krwi. Pacjent powienien porozmawiać z lekarzem, jeśli występowały u niego problemy z nerkami lub niskie ciśnienie krwi, ponieważ może to zwiększyć ryzyko związane z TLS.

Lek Retsevmo może powodować nieregularny wzrost lub uszkodzenie stawu biodrowego u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat). Jeśli pacjent odczuwa ból w biodrze lub kolanie, lub utyka z niewyjaśnionego powodu, należy zwrócić się do lekarza.

Ten lek może powodować ciężkie reakcje skórne. Należy zaprzestać stosowania leku Retsevmo i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów związanych z ciężkimi reakcjami skórnymi opisanymi w punkcie 4.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów należy zapoznać się z treścią punktu 4 „Możliwe działania niepożądane” i poradzić się lekarza.

Jakie kontrole zaleci lekarz przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia
- Lek Retsevmo może spowodować ciężkie, zagrażające życiu lub zakończone zgonem zapalenie płuc. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia lekiem Retsevmo lekarz będzie sprawdzał, czy u pacjenta nie występują objawy. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent zauważy jakiekolwiek objawy zaburzeń płuc, w tym duszność, kaszel i podwyższoną temperaturę.
- Lek Retsevmo może wpływać na ciśnienie krwi. Przed rozpoczęciem stosowania leku Retsevmo i w trakcie leczenia mierzone będzie ciśnienie krwi.
- Lek Retsevmo może wpływać na czynność wątroby. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią objawy zaburzeń czynności wątroby, w tym: żółtaczka (żółte zabarwienie skóry i białkówek oczu), utrata apetytu, nudności lub wymioty albo ból po prawej stronie w górnej części brzucha.

- Lek Retsevmo może spowodować nieprawidłowe zmiany w EKG. Przed rozpoczęciem stosowania leku Retsevmo i w trakcie leczenia wykonywane będą badania EKG. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi omdlenie, ponieważ może to być objaw nieprawidłowych zmian w EKG.
- Lek Retsevmo może wpływać na czynność tarczycy. Lekarz będzie monitorował czynność tarczycy przed leczeniem i podczas leczenia lekiem Retsevmo.
- Przed rozpoczęciem stosowania leku Retsevmo i w trakcie leczenia regularnie wykonywane będą badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby i stężeń elektrolitów (takich jak sód, potas, magnez i wapń) we krwi.
- U pacjentów w wieku poniżej 18 lat, lekarz może kontrolować wzrost podczas leczenia. Jeśli pacjent odczuwa ból biodra, kolana lub inny ból nóg, należy poinformować o tym lekarza.

Dzieci i młodzież
Leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.
Lek Retsevmo nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat w leczeniu raka płuca.

Lek Retsevmo a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności, przed rozpoczęciem stosowania leku Retsevmo należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:
- leki, które mogą spowodować zwiększenie stężenia leku Retsevmo we krwi:
  - klarytromycynę (stosowaną w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
  - itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych);
  - atazanawir, rytonawir, kobicystat (stosowane w leczeniu zakażenia HIV/AIDS);
- leki, które mogą zmniejszyć skuteczność leku Retsevmo:
  - karbamazepinę (stosowaną w leczeniu padaczki, nerwobólów, choroby afektywnej dwubiegunowej);
  - ryfampicynę (stosowaną w leczeniu gruźlicy i niektórych innych zakażeń);
  - ziele dziurawca zwyczajnego (preparat ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej postaci depresji i zaburzeń lękowych);
  - omeprazol, lanzoprazol lub inne inhibitory pompy protonowej stosowane w leczeniu zgagi, choroby wrzodowej i refluksu żołądkowego. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, powinien przyjmować lek Retsevmo podczas pełnego posiłku;
  - ranitydynę, famotydynę lub inne leki blokujące receptory H2, które są stosowane w leczeniu choroby wrzodowej i refluksu żołądkowego. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, powinien przyjmować je 2 godziny po przyjęciu leku Retsevmo;
- leki, których stężenie we krwi może być zwiększone przez lek Retsevmo:
  - repaglinid (stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2 i w celu ustabilizowania stężenia glukozy we krwi);
  - dazabuwir (stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C);
  - seleksypag (stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego);
  - digoksynę (stosowaną w leczeniu zaburzeń serca);
  - lowastatynę i symwastatynę (stosowane w leczeniu dużego stężenia cholesterolu)
  - dabigatran (stosowany w zapobieganiu i leczeniu zakrzepów krwi).
- leki, które mogą być mniej skuteczne, gdy są przyjmowane z lekiem Retsevmo:
  - lewotyroksyna (stosowana w leczeniu niedoczynności tarczycy).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
<u>Ciąża</u>
Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku Retsevmo w okresie ciąży, ponieważ wpływ leku Retsevmo na nienarodzone dziecko jest nieznany.

Karmienie piersią
Nie należy karmić piersią w czasie stosowania leku Retsevmo, ponieważ lek Retsevmo może mieć szkodliwy wpływ na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy lek Retsevmo przenika do mleka kobiecego. Nie należy karmić piersią przez co najmniej jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Retsevmo.

Zapobieganie ciąży
Zaleca się kobietom unikanie zajścia w ciążę, a mężczyznom unikanie zapłodnienia kobiety w trakcie stosowania leku Retsevmo, ponieważ ten lek może mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Jeśli istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę kobiety przyjmującej ten lek lub zapłodnienia kobiety przez mężczyznę przyjmującego ten lek, należy stosować odpowiednią antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Retsevmo.

Wpływ na płodność
Retsevmo może wpływać na zdolność posiadania dzieci. Przed rozpoczęciem leczenia należy porozmawiać z lekarzem, aby zasięgnąć porady na temat zachowania płodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn ze względu na możliwość odczuwania zmęczenia lub zawrotów głowy w czasie przyjmowania leku Retsevmo.

Retsevmo zawiera sód
Lek Retsevmo zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Retsevmo

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty, w dawce przepisanej dla pacjenta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku przyjmować

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat oraz starsza
Lekarz przepisze odpowiednią dawkę dla pacjenta. Maksymalna zalecana dawka jest następująca:

- masa ciała mniejsza niż 50 kg: 120 mg dwa razy na dobę.

- masa ciała 50 kg lub większa: 160 mg dwa razy na dobę.

Lek Retsevmo przyjmuje się dwa razy na dobę, codziennie mniej więcej o tej samej porze, najlepiej rano i wieczorem.

Dzieci w wieku od 2 do poniżej 12 lat
Lekarz przepisze dawkę odpowiednią dla pacjenta. Maksymalna zalecana dawka jest następująca:

Powierzchnia ciała (BSA)	**Zalecana dawka**
Od 0,45 do 0,65 m^2	40 mg trzy razy na dobę
Od 0,66 do 1,08 m^2	80 mg dwa razy na dobę
Od 1,09 do 1,52 m^2	120 mg dwa razy na dobę
≥1,53 m^2	160 mg dwa razy na dobę

Lek Retsevmo nie jest zalecany dla dzieci, których powierzchnia ciała jest mniejsza niż 0,45 m^2.

Sposób podawania
Tabletki można przyjmować w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie należy żuć, rozgniatać ani dzielić tabletek przed połknięciem, co zapewni przyjęcie prawidłowej dawki.

W przypadku trudności z połknięciem większych tabletek w całości, należy porozmawiać z lekarzem o możliwości przyjęcia kilku mniejszych tabletek w celu osiągnięcia przepisanej dawki.

W przypadku wystąpienia pewnych działań niepożądanych podczas przyjmowania leku Retsevmo lekarz może zmniejszyć dawkę albo przerwać leczenie na pewien czas lub na stałe.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Retsevmo
W przypadku przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek lub w razie przyjęcia tego leku przez inną osobę, należy zgłosić się po poradę do lekarza lub do szpitala. Konieczne może być zastosowanie leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku Retsevmo
W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki lub pominięcia dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej lub zwymiotowanej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Retsevmo
Nie należy przerywać przyjmowania leku Retsevmo bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku Retsevmo i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów ciężkich reakcji skórnych:
- Czerwonawe, płaskie, przypominające tarczę lub okrągłe plamy na tułowiu, często z pęcherzami w środku, złuszczanie skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, w obrębie narządów płciowych i oczu. Te ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi [zespół Stevensa-Johnsona (SJS)].

Należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią którekolwiek z następujących działań niepożądanych:
- zaburzenia płuc lub oddychania inne niż związane z rakiem płuca z takimi objawami, jak duszność, kaszel i podwyższona temperatura (które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób);
- zaburzenia czynności wątroby (które mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób i które mogą być związane z nieprawidłowymi zmianami w badaniach krwi oceniających czynność wątroby, takimi jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), w tym: żółte zabarwienie skóry i białkówek oczu (żółtaczka), ciemne zabarwienie moczu, utrata apetytu, nudności lub wymioty albo ból po prawej stronie w górnej części brzucha (w prawym nadbrzuszu);
- reakcje alergiczne zwykle objawiające się gorączką i bólami mięśni i stawów poprzedzającymi pojawienie się wysypki (które mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób);
- wysokie ciśnienie krwi (które może występować u więcej niż 1 na 10 osób);
- krwawienie z takimi objawami, jak odkrztuszanie krwi.

Należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę w razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)
- małe stężenie wapnia we krwi;
- ból mięśni, stawów, kości i powiązanych tkanek u pacjentów w wieku ≤21 lat
- zmniejszenie liczby białych krwinek (np. limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych itp.);
- małe stężenie albumin we krwi;
- zatrzymanie płynów w organizmie, które może spowodować obrzęki dłoni lub kostek (obrzęk);
- biegunka;
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi w wynikach badań, co może wskazywać na nieprawidłową czynność nerek (zaburzenia czynności nerek);
- zmęczenie lub męczliwość;
- suchość w jamie ustnej;
- małe stężenie sodu we krwi;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, które może spowodować krwawienie i (lub) powstawanie siniaków;
- wysypka;
- ból brzucha;
- zaparcie;
- małe stężenie hemoglobiny, które może spowodować niedokrwistość;
- małe stężenie magnezu we krwi;
- nudności;
- ból głowy;
- wymioty;
- objawy krwawienia;
- impotencja;
- zmniejszenie apetytu;
- nieprawidłowy zapis EKG;
- zwiększenie masy ciała u pacjentów w wieku ≤21 lat
- małe stężenie potasu we krwi;
- zawroty głowy;
- zakażenie dróg moczowych;
- gorączka lub wysoka temperatura;
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej;
- zmniejszona aktywność tarczycy.

Często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 100 osób)
- W obrębie błony otaczającej płuca lub jamę brzuszną może gromadzić się płyn limfatyczny (chłonka), co może spowodować problemy z oddychaniem lub powiększenie jamy brzusznej;
- Nieregularny rozrost lub uszkodzenie stawu biodrowego powodujące ból lub utykanie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Retsevmo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że wewnętrzne zabezpieczenie jest uszkodzone lub nosi ślady świadczące o naruszeniu zawartości.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Retsevmo
Substancją czynną leku jest selperkatynib. Każda tabletka powlekana zawiera 40, 80, 120 lub 160 mg selperkatynibu.

Pozostałe składniki to:
- Zawartość tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, kroskarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, sodu stearylofumaran.
- Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czerwony (E172) [tylko tabletki 80 mg, 120 mg, 160 mg], żelaza tlenek czarny (E172) [tylko tabletki 40 mg, 80 mg, 120 mg].

Jak wygląda lek Retsevmo i co zawiera opakowanie
Retsevmo 40 mg to jasnoszara, okrągła tabletka powlekana z napisem „5340” wytłoczonym na jednej stronie i „Ret 40” na drugiej stronie.

Retsevmo 80 mg to ciemnoczerwono-fioletowa, okrągła tabletka powlekana z napisem „6082” wytłoczonym na jednej stronie i „Ret 80” na drugiej stronie.

Retsevmo 120 mg to jasnofioletowa, okrągła tabletka powlekana z napisem „6120” wytłoczonym na jednej stronie i „Ret 120” na drugiej stronie.

Retsevmo 160 mg to jasnoróżowa, okrągła tabletka powlekana z napisem „5562” wytłoczonym na jednej stronie i „Ret 160” na drugiej stronie.

Lek Retsevmo jest dostępny w blistrach zawierających 30, 56 lub 60 tabletek powlekanych po 40 mg, 80 mg, 120 mg i 160 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

Wytwórca
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madryt, Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.