

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Retsevmo 40 mg tvrdé tobolky
Retsevmo 80 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Retsevmo 40 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg selperkatinibu.

Retsevmo 80 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 80 mg selperkatinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Retsevmo 40 mg tvrdé tobolky

Šedá neprůhledná tobolka, 6 x 18 mm (velikost 2), s potiskem černým inkoustem „Lilly“, „3977“ a „40 mg“.

Retsevmo 80 mg tvrdé tobolky

Modrá neprůhledná tobolka, 8 x 22 mm (velikost 0), s potiskem černým inkoustem „Lilly“, „2980“ a „80 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Retsevmo je indikován v monoterapii k léčbě dospělých s:

- pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) s pozitivitou *RET* fúze, kteří nebyli dříve léčeni *RET* inhibitory,
- pokročilým karcinomem štítné žlázy s pozitivitou *RET* fúze, kteří vyžadují systémovou léčbu po předchozí léčbě sorafenibem a/nebo lenvatinibem.

Přípravek Retsevmo je indikován v monoterapii k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým medulárním karcinomem štítné žlázy (*medullary thyroid cancer*, MTC) s mutací *RET*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Je třeba, aby léčbu přípravkem Retsevmo zahájili a dohlíželi na ni lékaři se zkušenostmi s protinádorovou léčbou.

Vyšetření RET

Přítomnost fúze genu *RET* (NSCLC a jiný než medulární karcinom štítné žlázy) nebo jeho mutaci (MTC) je třeba před zahájením léčby přípravkem Retsevmo potvrdit validovaným testem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Retsevmo odvozená od tělesné hmotnosti je:

- u méně než 50 kg: 120 mg dvakrát denně.
- u 50 kg a více: 160 mg dvakrát denně.

Pacienty je třeba poučit, že pokud vyzvrací nebo vynechají dávku přípravku, další dávku mají užít v plánovanou dobu a nemají užívat dávku navíc.

Léčba má pokračovat do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Pokud je selperkatinib podáván souběžně se silným inhibítorům CYP3A, je třeba snížit aktuální dávku selperkatinibu o 50 %. Pokud se užívání inhibitoru CYP3A ukončí, je třeba dávku selperkatinibu zvýšit (po 3–5 poločasech inhibitoru) na dávku, která byla podávána před zahájením užívání inhibitoru.

Úpravy dávky

Zvládnutí některých nežádoucích účinků může vyžadovat přerušování podávání přípravku a/nebo snížení dávky. Modifikace dávky přípravku Retsevmo jsou shrnuty v tabulce 1 a tabulce 2.

Tabulka 1 Doporučené modifikace dávky přípravku Retsevmo na základě tělesné hmotnosti v případě nežádoucích účinků

Úprava dávky	Dospělí a dospívající ≥ 50 kg	Dospělí a dospívající < 50 kg
Úvodní dávka	160 mg perorálně dvakrát denně	120 mg perorálně dvakrát denně
První snížení dávky	120 mg perorálně dvakrát denně	80 mg perorálně dvakrát denně
Druhé snížení dávky	80 mg perorálně dvakrát denně	40 mg perorálně dvakrát denně
Třetí snížení dávky	40 mg perorálně dvakrát denně	Neuplatňuje se

Tabulka 2 Doporučené modifikace dávky v případě nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek		Modifikace dávky
Zvýšení ALT nebo AST	Stupeň 3 nebo stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávání, dokud se toxicita nezmírní na výchozí hodnotu (viz body 4.4 a 4.8). Začněte znovu podávat v dávce snížené o dvě úrovně. • Pokud je selperkatinib následně snášen bez rekurence zvýšení ALT nebo AST alespoň 2 týdny, dávkování zvyšte o jednu úroveň dávky. • Pokud je selperkatinib následně snášen bez rekurence alespoň 4 týdny, zvyšte na dávku užívanou před nástupem zvýšení AST nebo ALT stupně 3 nebo 4. • Pokud se zvýšení ALT nebo AST stupně 3 nebo 4 objeví znovu i přes modifikace dávky, užívání selperkatinibu trvale ukončete.
Hypersenzitivita	Všechny stupně	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávání, dokud toxicita neodezní a začněte podávat kortikosteroidy v dávce 1 mg/kg (viz body 4.4 a 4.8). Následně znovu obnovte podávání selperkatinibu v dávce 40 mg dvakrát denně při pokračování v léčbě steroidy. V případě opětovného výskytu hypersenzitivity užívání selperkatinibu ukončete. • Pokud je po minimálně 7 dní selperkatinib dobře snášen bez opětovného výskytu hypersenzitivity, postupně zvyšujte dávku selperkatinibu o 1 úroveň dávky za týden, dokud není dosaženo dávky užívané před vznikem hypersenzitivity. Dávku steroidů začněte snižovat poté, kdy byl selperkatinib snášen alespoň sedmi dní po dosažení finální dávky.
Prodloužení QT intervalu	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávání dávky při QTcF intervalech > 500 ms do doby, než se QTcF interval navrátí na < 470 ms nebo na výchozí hodnotu (viz bod 4.4). • Léčbu selperkatinibem znovu zahajte na nejbližší nižší úrovni dávky.

	Stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Pokud po dvou sníženích dávky přetrvává nekontrolované prodloužení QT intervalu nebo pokud má pacient známky či příznaky závažné arytmie, užívání selperkatinibu trvale ukončete.
Hypertenze	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> • Je třeba, aby byl krevní tlak pacienta před zahájením léčby pod kontrolou. • V případě vzniku klinicky významné hypertenze je třeba podávání selperkatinibu dočasně pozastavit, dokud nebude kontrolovaná antihypertenzní léčbou. Pokud je klinicky indikováno, je třeba opět zahájit podávání na nejbližší nižší úrovni dávky (viz body 4.4 a 4.8).
	Stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Pokud klinicky významnou hypertenzi není možné kontrolovat, podávání selperkatinibu je třeba trvale ukončit.
Krvácení	Stupeň 3 nebo stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Podávání selperkatinibu je třeba pozastavit do odeznění do výchozího stavu. • V případě těžkých nebo život ohrožujících krvácení užívání selperkatinibu ukončete.
Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání selperkatinibu do vyřešení. • Začněte znovu podávat ve snížené dávce. • U rekurentní ILD/pneumonitidy léčbu selperkatinibem ukončete.
	Stupeň 3 nebo stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončete léčbu selperkatinibem.
Jiné nežádoucí účinky	Stupeň 3 nebo stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Podávání selperkatinibu je třeba pozastavit do odeznění do výchozího stavu. • V případě těžkých nebo život ohrožujících příhod užívání selperkatinibu ukončete.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky na základě věku (viz bod 5.2).

Mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a mladšími nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích příhodách vznikajících při léčbě nebo v účinnosti selperkatinibu. U pacientů ve věku ≥ 75 let nejsou dostupné dostatečné údaje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Nejsou k dispozici žádné údaje od pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin nebo od pacientů na dialýze (bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je důležité pečlivé sledování. U pacientů, kteří mají lehkou (Child-Pugh skóre třídy A) nebo středně těžkou (Child-Pugh skóre třídy B) poruchu funkce jater, není

nutní žádná úprava dávky. Pacientům, kteří mají těžkou (Child-Pugh skóre třídy C) poruchu funkce jater, má být podávána dávka seliperkatinibu 80 mg dvakrát denně (bod 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek Retsevmo se nemá používat u dětí do 12 let.

U dětí nebo dospívajících s NSCLC nebo karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze nejsou k dispozici žádné údaje.

Přípravek Retsevmo je určen k použití u pacientů ve věku od 12 let k léčbě MTC s mutací RET (viz bod 5.1). U MTC s mutací RET jsou u dětí nebo dospívajících ve věku do 18 let k dispozici jen velmi omezené údaje. Dávku je třeba u pacientů odvodit od jejich tělesné hmotnosti (viz bod 4.2). Na základě výsledků z preklinické studie (viz bod 5.3) mají být u dospívajících pacientů sledovány otevřené růstové ploténky. Na základě posouzení závažnosti jakýchkoli abnormalit růstové ploténky a individuálního zhodnocení rizik a přínosů má být zváženo přerušení léčby nebo vysazení dávky.

Způsob podání

Přípravek Retsevmo je určen k perorálnímu podání.

Tobolky se musí spolknout celé (pacienti je nemají před spolknutím otevírat, drtit ani žvýkat) a mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla.

Pacienti mají dávky užívat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Pokud je přípravek Retsevmo používán souběžně s inhibítorem protonové pumpy, musí se užívat s jídlem (viz bod 4.5).

Přípravek Retsevmo je třeba podávat 2 hodiny před nebo 10 hodin po antagonistech H₂ receptoru (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida

U pacientů léčených seliperkatinibem byly hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální případy ILD/pneumonitidy (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány plicní symptomy svědčící o intersticiálním plicním onemocnění/pneumonitidě. U pacientů, u kterých se objeví akutní nebo zhoršené respirační symptomy, které mohou naznačovat ILD (např. dyspnoe, kašel a horečka), má být podávání seliperkatinibu přerušeno, pacienti mají být neprodleně vyšetřeni kvůli ILD a má u nich být zahájena vhodná léčba. Na základě závažnosti ILD/pneumonitidy má být dávka seliperkatinibu přerušena, snížena nebo trvale vysazena (viz bod 4.2).

Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT)/ aspartátaminotransferázy (AST)

U pacientů užívajících seliperkatinib byla pozorována zvýšení ALT stupně ≥ 3 a zvýšení AST stupně ≥ 3 (viz bod 4.8). ALT a AST je třeba sledovat před zahájením léčby seliperkatinibem, jednou za 2 týdny v průběhu prvních 3 měsíců léčby, jednou za měsíc v průběhu dalších 3 měsíců léčby a dle klinické indikace. Na základě míry zvýšení hladiny ALT nebo AST může být nutné upravit dávku seliperkatinibu (viz bod 4.2).

Hypertenze

U pacientů užívajících seliperkatinib byla hlášena hypertenze (viz bod 4.8). Krevní tlak pacienta musí být kontrolován před zahájením léčby seliperkatinibem, sledovaný v průběhu léčby seliperkatinibem a léčený dle potřeby pomocí standardní antihypertenzní léčby. Na základě míry zvýšení krevního tlaku

může být nutné upravit dávku selperkatinibu (viz bod 4.2). Pokud klinicky významnou hypertenzi není možné kontrolovat antihypertenzní léčbou, je třeba podávání selperkatinibu trvale ukončit.

Prodloužení QT intervalu

U pacientů užívajících selperkatinib bylo hlášeno prodloužení QT intervalu (viz bod 5.1). Selperkatinib je třeba používat s opatrností u pacientů s vrozeným či získaným syndromem dlouhého QT intervalu nebo jinými klinickými stavy predisponujícími k arytmiím. Před zahájením léčby selperkatinibem je třeba, aby pacienti měli QTcF interval ≤ 470 ms a ionty v séru v normálním rozmezí hodnot. U všech pacientů je třeba elektrokardiogram a ionty v séru kontrolovat po 1 týdnu léčby selperkatinibem, alespoň jednou za měsíc v průběhu prvních 6 měsíců léčby a jinak dle klinické indikace, s úpravou frekvence dle rizikových faktorů, mezi něž patří průjem, zvracení nebo nauzea. Před zahájením a v průběhu léčby selperkatinibem je třeba provádět korekce hypokalemie, hypomagnezemie a hypokalcemie. U pacientů vyžadujících léčbu souběžně podávanými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, je nutné častěji monitorovat QT interval pomocí EKG. Může být třeba přerušit podávání selperkatinibu nebo upravit dávku (viz bod 4.2).

Hypotyreóza

U pacientů užívajících selperkatinib byla hlášena hypotyreóza (viz bod 4.8). U všech pacientů se doporučuje vstupní laboratorní vyšetření funkce štítné žlázy. Pacienti s již existující hypotyreózou mají být před zahájením léčby selperkatinibem léčeni podle standardních léčebných postupů. U všech pacientů má být během léčby selperkatinibem pečlivě sledována přítomnost projevů a příznaků dysfunkce štítné žlázy. Během léčby selperkatinibem má být pravidelně sledována funkce štítné žlázy. Pacienti, u kterých se rozvine dysfunkce štítné žlázy, mají být léčeni standardními léčebnými postupy, avšak pacienti mohou mít nedostatečnou odpověď na substituci levothyroxinem (T4), protože selperkatinib může inhibovat konverzi levothyroxinu na liothyronin (T3) a může být zapotřebí suplementace liothyroninem (viz část 4.5).

Silné induktory CYP3A4

Je třeba vyvarovat se souběžného podávání silných induktorů CYP3A4 kvůli riziku snížené účinnosti selperkatinibu (viz bod 4.5).

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u žen a u mužů

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a alespoň jeden týden po poslední dávce selperkatinibu používat vysoce spolehlivou metodu antikoncepce. Muži s partnerkami ve fertilním věku musí v průběhu léčby a alespoň jeden týden po poslední dávce selperkatinibu používat spolehlivou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

Fertilita

Na základě neklinických poznatků týkajících se bezpečnosti může při léčbě přípravkem Retsevmo dojít k narušení fertility u mužů i u žen (viz body 4.6 a 5.3). Muži i ženy mají před zahájením léčby vyhledat poradenství v oblasti zachování fertility.

Hypersenzitivita

U pacientů užívajících selperkatinib byla hlášena hypersenzitivita, přičemž většina příhod byla pozorována u pacientů s NSCLC, kteří byli předtím léčeni anti-PD-1/PD-L1 imunoterapií (viz bod 4.8). Mezi známky a příznaky hypersenzitivity patřila horečka, vyrážka a artralgie nebo myalgie současně s poklesem počtu trombocytů nebo zvýšením aminotransferáz. Pokud se objeví hypersenzitivita, pozastavte podávání selperkatinibu a zahajte léčbu kortikosteroidy. Na základě stupně hypersenzitivních reakcí může být nutné upravit dávku selperkatinibu (viz bod 4.2). Steroidy mají být podávány, dokud pacient nedosáhne cílové dávky. Potom má být dávka steroidů

postupně snižována. V případě znovu se objevující hypersenzitivity užívání selperkatinibu trvale ukončete.

Krvácení

U pacientů užívajících selperkatinib byly hlášeny případy závažného krvácení, včetně fatálních příhod (viz bod 4.8).

U pacientů s těžkým nebo na životě ohrožujícím krvácením podávání selperkatinibu trvale ukončete (viz bod 4.2).

Syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS)

U pacientů léčených selperkatinibem byly pozorovány případy TLS. Mezi rizikové faktory TLS patří vysoká nádorová zátěž, již existující chronická renální insuficience, oligurie, dehydratace, hypotenze a kyselá moč. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni a léčeni dle klinické indikace a má se zvážit vhodná profylaxe včetně hydratace.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku selperkatinibu

Selperkatinib je metabolizován pomocí CYP3A4. Proto mohou léčivé přípravky ovlivňující enzymatickou aktivitu CYP3A4 farmakokinetiku selperkatinibu pozměnit.

Selperkatinib je *in vitro* substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*). Nezdá se však, že by tyto transportéry omezovaly absorpci po perorálním užití selperkatinibu, protože jeho biologická dostupnost po perorálním podání je 73 % a při současném podávání s inhibítorem P-gp rifampicinem došlo jen k minimálnímu zvýšení expozice (zvýšení přibližně o 6,5 % a 19 % pro AUC₀₋₂₄, respektive C_{max} selperkatinibu).

Přípravky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace selperkatinibu

Souběžné podání jediné 160mg dávky selperkatinibu s itakonazolem, silným inhibítorem CYP3A, v porovnání s podáním samotného selperkatinibu zvýšilo C_{max} a AUC selperkatinibu o 30 % a o 130 % v tomto pořadí. Pokud je nutné souběžně podávat inhibitory CYP3A neb P-gp, mezi něž patří mimo jiné ketokonazol, itakonazol, vorikonazol, ritonavir, sachinavir, telithromycin, posakonazol a nefazodon, je třeba dávku selperkatinibu redukovat (viz bod 4.2).

Přípravky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace selperkatinibu

Souběžné podávání rifampicinu, silného induktoru CYP3A4, způsobilo v porovnání s podáním samotného selperkatinibu snížení o 87 % a 70 % AUC a C_{max} selperkatinibu v tomto pořadí. Je tedy třeba se vyvarovat souběžného používání silných induktorů CYP3A4, které mimo jiného zahrnují karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin a třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Účinky selperkatinibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků (zvýšení plazmatické koncentrace)

Senzitivní substráty CYP2C8

Selperkatinib zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrátu CYP2C8) o přibližně 91 % a 188 % v tomto pořadí. Je proto zapotřebí se vyvarovat jeho souběžného podávání s citlivými substráty CYP2C8 (jako je např. odiachin, cerivastatin, enzalutamid, paklitaxel, repaglinid, torasemid, sorafenib, rosiglitazon, buprenorfin, selexipag, dasabuvir a montelukast).

Senzitivní substráty CYP3A4

Selperkatinib zvýšil C_{max} a AUC midazolamu (substrátu CYP3A4) o přibližně 39 % a 54 % v tomto pořadí. Je proto zapotřebí se vyvarovat jeho souběžného podávání s citlivými substráty CYP3A4 (jako je např. alfentanil, avanafil, buspiron, konivaptan, darifenacin, darunavir, ebastin, lomitapid,

lovastatin, midazolam, naloxegol, nisoldipin, sachinavir, simvastatin, tipranavir, triazolam, vardenafil).

Souběžné podávání s léčivými přípravky ovlivňujícími pH žaludku

Rozpustnost selperkatinibu závisí na pH, kdy při vyšším pH jeho rozpustnost klesá. Ve farmakokinetice selperkatinibu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly při souběžném podávání s několika denními dávkami ranitidinu (antagonisty H₂ receptoru) podávanými dvě hodiny po dávce selperkatinibu.

Souběžné podávání s léčivými přípravky, které inhibují protonovou pumpu

Souběžné podávání s několika denními dávkami omeprazolu (inhibitor protonové pumpy) snížilo AUC_{0-INF} a C_{max} selperkatinibu, pokud byl selperkatinib podáván nalačno. Souběžné podávání s několika denními dávkami omeprazolu nezpůsobilo žádné významné změny v AUC_{0-INF} a C_{max} selperkatinibu, pokud byl přípravek Retsevmo podáván s jídlem.

Souběžné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty transportérů

Selperkatinib inhibuje renální transportér protein multilékové a toxinové extruze 1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*, MATE1). Může dojít k *in vivo* interakcím selperkatinibu s klinicky významnými substráty MATE1, např. kreatininem (viz bod 5.2).

Selperkatinib je *in vitro* inhibitorem P-gp a BCRP. *In vivo* zvýšil selperkatinib C_{max} substrátu P-gp dabigatranu o 43 % a AUC o 38 %. Při užívání senzitivních substrátů P-gp (jako je např. fexofenadin, dabigatran-etaxilát, kolchicin, saxagliptin) a zejména těch s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin), je proto zapotřebí postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

Léčivé přípravky, které mohou být méně účinné při podávání se selperkatinibem

Selperkatinib může inhibovat dejodázu D2 a tím snižovat konverzi levothyroxinu (T4) na liothyronin (T3). Pacienti proto mohou mít nedostatečnou odpověď na substituci levothyroxinem a může být zapotřebí suplementace liothyroninem (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých osob.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u žen a u mužů

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a alespoň jeden týden po poslední dávce selperkatinibu používat vysoce spolehlivou metodu antikoncepce. Muži s partnerkami ve fertilním věku musí v průběhu léčby a alespoň jeden týden po poslední dávce selperkatinibu používat spolehlivou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání selperkatinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Nedoporučuje se podávání přípravku Retsevmo v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. V průběhu těhotenství se má přípravek užívat pouze v případě, že jeho potenciální přínos převáží nad potenciálními riziky pro plod.

Kojení

Není známo, zda se selperkatinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. V průběhu léčby přípravkem Retsevmo a po dobu alespoň jednoho týdne po poslední dávce je třeba kojení přerušit.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se účinku selperkatinibu na fertilitu u člověka. Na základě poznatků ze studií na zvířatech může při léčbě přípravkem Retsevmo dojít k narušení fertility u mužů i u žen (viz bod 5.3). Muži i ženy mají před zahájením léčby vyhledat poradenství v oblasti zachování fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Retsevmo může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům je třeba doporučit, aby byli opatrní při řízení nebo obsluze strojů, jestliže se u nich během léčby přípravkem Retsevmo objeví únava nebo závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji se vyskytujícími závažnými nežádoucími účinky jsou bolest břicha (2,5 %), hypersenzitivita (2,0 %), průjem (1,9 %), zvýšení ALT (1,5 %) a zvýšení AST (1,5 %).

K trvalému ukončení užívání přípravku Retsevmo v důsledku nežádoucích příhod vznikajících při léčbě došlo, nezávisle na tom, zda s přípravkem souvisely, u 8,0 % pacientů. Mezi nežádoucí účinky, v jejichž důsledku došlo k trvalému ukončení užívání (u 2 či více pacientů), patřilo zvýšení ALT (0,6 %), únava (0,6 %), zvýšení AST (0,5 %), hypersenzitivita (0,3 %) a trombocytopenie (0,3 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených selperkatinibem jsou uvedeny v tabulce 3.

Jsou klasifikovány dle třídy orgánových systémů databáze MedDRA.

Kategorie četnosti výskytu jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé kategorie četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Medián doby léčby selperkatinibem byl 21,3 měsíců.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky u pacientů užívajících selperkatinib v monoterapii (studie LIBRETTO-001; n=796)

Třídy orgánových systémů MeDRA	Preferovaný termín MeDRA	Četnost výskytu	
		všech stupňů	stupně 3
Poruchy imunitního systému ^a	hypersenzitivita ^c	časté	časté*
Endokrinní poruchy	hypotyreóza	velmi časté	méně časté*
Poruchy metabolismu a výživy	snížená chuť k jídlu	velmi časté	méně časté*
Poruchy nervového systému	bolest hlavy ^d	velmi časté	časté*
	závrať ^e	velmi časté	méně časté*
Srdeční poruchy	prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu ^f	velmi časté	časté*
Cévní poruchy	krvácení ⁿ	velmi časté	časté
	hypertenze ^g	velmi časté	velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida ^o	časté	méně časté
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha ^h	velmi časté	časté*
	průjem ⁱ	velmi časté	časté*
	nauzea	velmi časté	časté*
	zvracení	velmi časté	časté*
	zácpa	velmi časté	méně časté*
	sucho v ústech ^j	velmi časté	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka ^k	velmi časté	méně časté*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie	velmi časté	méně časté*
	únava ^l	velmi časté	časté*
	edém ^m	velmi časté	méně časté*
Vyšetření ^b	zvýšení AST	velmi časté	velmi časté
	zvýšení ALT	velmi časté	velmi časté
	snížení počtu trombocytů	velmi časté	časté
	snížení počtu lymfocytů	velmi časté	velmi časté
	snížení koncentrace hořčiku	velmi časté	méně časté
	zvýšení hladiny kreatininu	velmi časté	časté

- * Zahrnuje pouze nežádoucí účinky stupně 3.
- ^a Hypersenzitivní reakce byly charakterizovány makulopapulózní vyrážkou, kterou často předcházela horečka s artralgiemi/myalgiemi v průběhu prvního cyklu léčby (typicky mezi 7.–21. dnem).
- ^b Na základě laboratorních vyšetření. Procento je vypočítáno na základě počtu pacientů, u nichž byla k dispozici výchozí hodnota a alespoň jedna hodnota po začátku studie ve jmenovateli, který byl 765 pro snížení počtu lymfocytů, 787 pro snížení koncentrace hořčiku a 791 pro ostatní.
- ^c Hypersenzitivita zahrnuje lékovou hypersenzitivitu a hypersenzitivitu
- ^d Bolest hlavy zahrnuje bolest hlavy, bolest dutin a tenzní bolest hlavy
- ^e Závrať zahrnují závrať, vertigo, presynkopu a posturální závrať.
- ^f Prodloužení QT na elektrokardiogramu zahrnuje prodloužení QT na elektrokardiogramu a abnormální QT interval na elektrokardiogramu.
- ^g Hypertenze zahrnuje hypertenzi a zvýšený krevní tlak.
- ^h Bolest břicha zahrnuje bolest břicha, bolest v horní části břicha, břišní diskomfort, bolesti dolní části břicha a gastrointestinální bolest.

- ⁱ Průjem zahrnuje průjem, anální inkontinenci, urgentní defekaci, časté pohyby střev a gastrointestinální hypermotilitu.
- ^j Sucho v ústech zahrnuje sucho v ústech a suchost sliznic.
- ^k Vyrážka zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, makulózní vyrážku, svědivou vyrážku, papulózní vyrážku, morbiliformní vyrážku.
- ^l Únava zahrnuje únavu, astenii a malátnost.
- ^m Edém zahrnuje periferní edém, edém obličeje, periorbitální edém, otok obličeje, periferní otok, lokalizovaný edém, edém očních víček, otok oka, lymfedém, orbitální edém, edém oka, edém, otok, edém skrota a otok skrota.
- ⁿ Krvácení zahrnuje epistaxi, hematurii, kontuzi, hemoptýzu, rektální krvácení, hematochezii, ekchymózu, petechii, vaginální krvácení, přítomnost krve v moči, žaludeční krvácení, traumatický hematom, cerebrální krvácení, gingivální krvácení, krvácení v ústech, purpuru, krevní puchýř, intrakraniální krvácení, spontánní hematom, subarachnoidální krvácení, subdurální krvácení, hematom břišní stěny, anální krvácení, angina bullosa haemorrhagica, krvácení do spojivek, diseminovanou intravaskulární koagulaci, divertikulární střevní krvácení, hemoragii oka, gastrointestinální krvácení, hematomezu, krvácení, podkožní krvácení, hemoragickou cévní mozkovou příhodu, hemoroidální krvácení, jaterní hematom, jaterní krvácení, intraabdominální krvácení, laryngeální krvácení, krvácení do dolní části trávicího traktu, melénu, pozitivní okultní krvácení, pánevní hematom, periorbitální hematom, periorbitální krvácení, faryngeální krvácení, postprocedurální krvácení, postmenopauzální krvácení, plicní kontuze, retinální krvácení, retroperitoneální hematom, sklerální krvácení, kožní krvácení, krvácení do horní části gastrointestinálního traktu, děložní krvácení a hematom cévy v místě vpichu.
- ^o Intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida zahrnuje pneumonitidu, radiační pneumonitidu, alveolitidu, bronchiolitidu a plicní radiační poškození.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení aminotransferáz (zvýšení AST/ALT)

Na základě laboratorních vyšetření byla zvýšení ALT a AST hlášena u 55,5 % a 58,9 % pacientů v tomto pořadí. Zvýšení ALT nebo AST stupně 3 nebo 4 byla hlášena u 11,8 % a 10,6 % pacientů v tomto pořadí.

Medián doby do prvního vzniku byl: zvýšení AST 4,3 týdnů (rozmezí: 0,7; 151,7), zvýšení ALT 4,3 týdnů (rozmezí: 0,9; 144,0).

U pacientů, u nichž se objeví zvýšení ALT nebo AST stupně 3 nebo 4, se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

Prodloužení QT intervalu

Ze 792 pacientů, kteří měli EKG, ukázalo posouzení údajů, že 7,3 % pacientů mělo po začátku studie maximální hodnotu QTcF > 500 ms a u 19,8 % pacientů došlo od začátku studie k maximálnímu prodloužení QTcF intervalu o > 60 ms. V době posledního měření po začátku studie bylo prodloužení hodnoty QTc > 60 ms hlášeno u 2,1 % pacientů.

Nebyl hlášen žádný případ *torsade de pointes*, náhlé smrti, komorové tachykardie, fibrilace komor nebo flutteru komor souvisejících se selperkatinibem. Žádný z pacientů neukončil léčbu z důvodu prodloužení QT intervalu.

Může být třeba přerušit podávání přípravku Retsevmo nebo upravit dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Hypertenze

U 793 pacientů, kterým byl měřen krevní tlak, byl medián maximálního zvýšení oproti výchozí hodnotě systolického tlaku 31 mm Hg (rozmezí: -12; +96). Pouze 10,8 % pacientů si v průběhu léčby uchovalo svůj výchozí stupeň, u 42,2 % pacientů došlo ke zvýšení o 1 stupeň, u 37,1 % o 2 stupně a u 9,3 % o 3 stupně. Nežádoucí příhoda hypertenze vzniklá při léčbě byla hlášena u 43,9 % pacientů, kteří měli hypertenzi v anamnéze (u 28,2 % se stupněm 3, 4), a u 38,8 % pacientů, kteří hypertenzi v anamnéze neměli (u 13,7 % se stupněm 3, 4).

Hypertenze stupně 3 vzniklá při léčbě (definovaná jako maximální systolický krevní tlak vyšší než 160 mm Hg) se objevila celkem u 19,6 % pacientů. Hypertenze stupně 4 vzniklá při léčbě byla hlášena

u 0,1 % pacientů. Výsledky diastolického krevního tlaku byly podobné, ale zvýšení byla menšího rozsahu.

U jednoho pacienta byla z důvodu hypertenze ukončena léčba. U pacientů, u nichž se objeví hypertenze, se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2). Pokud klinicky významnou hypertenzi není možné kontrolovat antihypertenzní léčbou, podávání selperkatinibu je třeba trvale ukončit (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita

Mezi známky a příznaky hypersenzitivity patří horečka, vyrážka a artralgie nebo myalgie současně s poklesem počtu trombocytů nebo zvýšením aminotransferáz.

Ve studii LIBRETTO-001 dostávalo 24,7 % (197/796) pacientů léčených selperkatinibem předchozí imunoterapii anti-PD-1/PD-L1. Hypersenzitivita se objevila u celkem 5,9 % (47/796) pacientů, kteří dostávali selperkatinib, včetně hypersenzitivity stupně 3 u 1,9 % (15/796) pacientů.

Ze 47 pacientů s hypersenzitivitou mělo 55,3 % (26/47) NSCLC a dostalo předchozí léčbu imunoterapií anti-PD-1/PD-L1.

Hypersenzitivita stupně 3 se vyskytla u 3,6 % (7/197) z těch pacientů, kteří byli předtím léčeni imunoterapií anti-PD-1/PD-L1.

Medián doby do nástupu příznaků byl 1,9 týdne (rozmezí: 0,7 až 112,1 týdnů): 1,7 týdne u pacientů s předchozí imunoterapií anti-PD-1/PD-L1 a 4,4 týdne u pacientů, kteří imunoterapii anti-PD-1/PD-L1 nedostali.

Podávání přípravku Retsevmo může být třeba přerušit nebo upravit jeho dávku (viz bod 4.2).

Krvácení

Krvácivé příhody stupně ≥ 3 se objevily u 3,1 % pacientů léčených selperkatinibem, včetně 4 (0,5 %) pacientů s fatálními krvácivými příhodami (jednalo se o dva případy cerebrálního krvácení, a o jeden případ krvácení v oblasti tracheostomie a o jednu hemoptýzu). Medián doby do nástupu byl 24,3 týdnů (rozmezí: 0,1 týdne až 147,6 týdnů).

U pacientů s těžkým nebo život ohrožujícím krvácením musí být podávání selperkatinibu trvale ukončeno (viz bod 4.2).

Další informace pro zvláštní populace

Pediatřičtí pacienti

Ve studii LIBRETTO-001 byli tři pacienti ve věku <18 let (rozmezí: 15–17 let). Bezpečnost selperkatinibu u dětí do 18 let nebyla stanovena.

Starší pacienti

Z pacientů užívajících selperkatinib bylo 24,4 % ve věku ≥ 65 –74 let, 8,3 % ve věku 75–84 let a 1,0 % ve věku ≥ 85 let. Frekvence hlášených závažných nežádoucích příhod byla vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 –74 let (51,5 %), 75–84 let (56,1 %) a ≥ 85 let (100,0 %) než u pacientů ve věku <65 let (39,4 %). Frekvence nežádoucích příhod vedoucích k ukončení podávání selperkatinibu byla vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 –74 let (7,2 %), 75–84 let (18,2 %) a ≥ 85 let (25,0 %) než u pacientů ve věku <65 let (6,8 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování nebyly stanoveny. V případě podezření na předávkování je třeba poskytnout podpurnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, jiná cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX22

Mechanismus účinku

Selperkatinib je inhibitor tyrozinkinázy receptoru RET (*rearranged during transfection*). Selperkatinib inhiboval nemutovaný (wild-type) RET, několik mutovaných izoforem RET i VEGFR1 a VEGFR3 s hodnotami IC₅₀ v rozmezí od 0,92 nM do 67,8 nM. V dalších enzymatických analýzách selperkatinib ve vyšších koncentracích, kterých ještě bylo možné klinicky dosáhnout, inhiboval také FGFR1, 2 a 3. Ve vazebné analýze při koncentraci selperkatinibu 1 μM byla pozorována významná antagonistická vazebná aktivita (> 50 %) pro 5-HT (serotonin) transportér (70,2% antagonist) a α₂C adrenoreceptor (51,7% antagonist). Koncentrace 1 μM je přibližně 7krát vyšší než maximální nenavázaná plazmatická koncentrace při účinné dávce selperkatinibu.

Některé bodové mutace RET nebo chromozomální přeskupení zahrnující fúze RET s různými partnery bez posunu čtecího rámce (in-frame fúze) mohou způsobit vznik konstitutivně aktivovaných chimerických RET fúzních proteinů, které mohou působit jako onkogenní drivery podporující proliferaci buněk nádorových linií. V *in vitro* a *in vivo* nádorových modelech prokázal selperkatinib protinádorovou aktivitu v buňkách nesoucích konstitutivně aktivovaný RET protein vznikající při fúzích genů a mutacích, mezi něž patří CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M a RET M918T. Selperkatinib navíc prokázal protinádorovou aktivitu u myši, jimž byl intrakraniálně implantován nádor od pacienta pozitivní na RET fúzi.

Farmakodynamické vlastnosti

Srdeční elektrofyziologie

V důkladné studii QT intervalu s pozitivní kontrolou 32 zdravých subjektů nebyla pozorována žádná velká změna (tj. změna > 20 ms) v QTcF intervalu při koncentracích selperkatinibu podobných těm, které lze pozorovat při terapeutickém režimu dávkování. Analýza expozice-odpověď naznačila, že vyšší než terapeutické koncentrace mohou způsobit prodloužení QTc > 20 ms.

U pacientů užívajících selperkatinib bylo hlášeno prodloužení QT intervalu. U pacientů tedy může být nutné přerušit podávání přípravku nebo upravit dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Retsevmo byla hodnocena u dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s pozitivitou RET fúze a karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze a u dospělých a dospívajících pacientů s MTC s mutací RET, kteří byli zařazeni do multicentrické, jednoramenné nezaslepené klinické studie fáze 1/2: studie LIBRETTO-001. Tato studie měla dvě části: fázi 1 (eskalace dávky) a fázi 2 (expanze dávky). Primárním cílem fáze 1 bylo stanovit doporučenou dávku selperkatinibu pro fázi 2. Primárním cílem fáze 2 bylo vyhodnotit protinádorovou aktivitu selperkatinibu stanovením ORR, která bude hodnocena nezávislým kontrolním výborem. Do studie byli zařazeni pacienti, s neměřitelným i měřitelným onemocněním dle kritérií RECIST 1.1, u nichž byla prokázána alterace genu RET v nádoru a u nichž došlo k selhání nebo k intoleranci standardní léčby. Do studie mohli být zařazeni pacienti se stabilními metastázami v CNS, zatímco pacienti se symptomatickým primárním nádorem CNS, metastázami, leptomeningeální karcinomatózou nebo kompresí míchy byli z účasti ve studii vyloučeni. Dále byli vyloučeni pacienti, u nichž byla jiná známá primární driver alterace než *RET*, měli klinicky významné aktivní kardiovaskulární onemocnění nebo měli v anamnéze infarkt myokardu nebo QTcF interval > 470 ms.

Pacienti ve fázi 2 studie užívali přípravek Retsevmo v dávce 160 mg perorálně dvakrát denně až do nepřijatelné toxicity nebo progresse onemocnění. Alterace genu RET byla prospektivně stanovena v místních laboratořích pomocí technologie sekvenování nové generace (*next generation sequencing*, NGS), polymerázové řetězové reakce (*polymerase chain reaction*, PCR) nebo fluorescenční *in situ*

hybridizace (FISH). Primární hodnocený parametr účinnosti byl celkový výskyt odpovědi na léčbu (*overall response rate*, ORR) podle RECIST v1.1, dle hodnocení zaslepené nezávislé kontrolní komise (IRC). Sekundární hodnocené parametry účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi (DOR), přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS).

Léčebně naivní NSCLC s pozitivitou RET fúze

Ze 356 pacientů s NSCLC s pozitivitou RET fúze zařazených do studie LIBRETTO-001 bylo 69 dosud neléčených. Medián věku byl 63 let (rozmezí 23 let až 92 let). Celkem 62,3 % pacientů byly ženy, 69,6 % pacientů byli běloši, 18,8 % byli Asiaté, 5,8 % byli černoši a 69,6 % nikdy nekouřilo. Většina pacientů (98,6 %) měla metastazující onemocnění při zařazení a 23,2 % mělo dle hodnocení zkoušejícího ve výchozím stavu metastázy do CNS. Výkonnostní stav dle ECOG byl hlášen jako 0-1 (94,2 %) nebo 2 (5,8 %). Nejčastějším fúzním partnerem byl KIF5B (69,6 %), dále CCDC6 (14,5 %) a poté NCOA4 (1,4 %). Výsledky účinnosti u dosud neléčených pacientů s NSCLC s pozitivitou RET fúze jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4 Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	69
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	84,1 (73,3; 91,8)
Kompletní odpověď n (%)	4 (5,8)
Částečná odpověď n (%)	54 (78,3)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián, 95% CI	20,21 (13,0; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 6 měsíců (95% CI)	87,7 (75,9; 93,9)
≥ 12 měsíců (95% CI)	66,1 (51,6; 77,3)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 20,27 měsíců (25.; 75. percentil: 12,9; 26,7)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 15. červen 2021

Již léčený NSCLC s pozitivitou RET fúze

Celkem 247 pacientů podstoupilo předchozí chemoterapii na bázi platiny. Medián věku byl 61 let (rozmezí 23 let až 81 let). Celkem 56,7 % pacientů byly ženy, 43,7 % pacientů byli běloši, 47,8 % byli Asiaté, 4,9 % byli černoši a 66,8 % nikdy nekouřilo. Většina pacientů (97,2 %) měla při zařazení metastazující onemocnění a 31,2 % mělo dle hodnocení zkoušejícího ve výchozím stavu metastázy do CNS. Výkonnostní stav dle ECOG byl hlášen jako 0-1 (97,2 %) nebo 2 (2,8 %). Nejčastějším fúzním partnerem byl KIF5B (61,9 %), následovaný CCDC6 (21,5 %) a poté NCOA4 (2,0 %). Medián počtu předchozích systémových terapií byl 2 (rozsah 1–15) a 43,3 % (n = 107/247) pacientů obdrželo 3 nebo více předchozích režimů systémové léčby; předchozí léčba zahrnovala anti PD1/PD L1 léčbu (58,3 %), multikinázový inhibitor (MKI) (34,4 %) a taxany (34,8 %); 39,3 % mělo jinou systémovou léčbu. Výsledky účinnosti u pacientů s již léčeným NSCLC s pozitivitou RET fúze jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5 Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	247
Objektivní odpověď (CR + PR)	
(95% CI)	61,1 (54,7; 67,2)
Kompletní odpověď n (%)	18 (7,3)
Částečná odpověď n (%)	133 (53,8)

Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián, 95% CI	28,58 (20,4; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 6 měsíců (95% CI)	86,9 (80,3; 91,5)
≥ 12 měsíců (95% CI)	73,1 (64,9; 79,7)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 21,19 měsíců (25.; 75. percentil: 16,6; 26,0)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 15. červen 2021

Odpověď v CNS u NSCLC s pozitivitou RET fúze

ORR u CNS hodnocená IRC byla 84,6 % (22/26; 95% CI: 65,1; 95,6) u 26 pacientů s měřitelným onemocněním. CR byla pozorována u 7 (26,9 %) pacientů a PR u 15 (57,7 %) pacientů. Medián CNS DOR byl 9,36 měsíce (95% CI: 7,4; 15,3).

Karcinom štítné žlázy s pozitivitou RET fúze – již léčení pacienti

Z pacientů s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze, kteří již byli léčení jinou systémovou léčbou než radioaktivním jódem a byli zařazeni do studie LIBRETTO-001, bylo možné sledovat po dobu alespoň šesti měsíců a považovat za vhodné z hlediska hodnocení účinnosti 22 pacientů. Primární hodnocení účinnosti bylo založeno na prvních 19 z 22 postupně zařazených pacientů. V rámci populace pro primární analýzu byl medián věku 54 let (rozmezí od 25 do 88 let). Z toho 47,4 % pacientů byli muži. Celkem 73,7 % pacientů byli běloši, 10,5 % Asiaté, 5,3 % černoši a 5,3 % byli hispánského/latinskoamerického původu. Pacienti měli výkonnostní stav dle ECOG 0–1 (89,5 %) nebo 2 (10,5 %). Celkem 100 % pacientů mělo metastazující onemocnění. Medián počtu předchozích systémových terapií, které pacienti obdrželi, byl 4 (rozmezí: 1–7). Předchozí systémová léčba zahrnovala radioaktivní jód (84,2 %), MKI (78,9 %). Jinou systémovou léčbu obdrželo 42,1 % pacientů. Populace 19 pacientů zahrnovala různé histologické typy onemocnění: papilární (n = 13), špatně diferencovaný (n = 3), anaplastický karcinom (n = 2) a karcinom z Hurthleho buněk (n = 1). Nejčastějším fúzním partnerem byl CCDC6 (47,4 %) a NCOA4 (31,6 %). Výsledky účinnosti u pacientů s již léčeným karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6 Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Populace pro primární analýzu hodnocená IRC	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	19	22
Objektivní odpověď (CR + PR)		
% (95% CI)	78,9 (54,4; 93,9)	77,3 (54,6; 92,2)
Úplná odpověď n (%)	2 (10,5)	2 (9,1)
Částečná odpověď n (%)	13 (68,4)	15 (68,2)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*		
Medián (95% CI)	18,4 (7,6; NE)	18,4 (10,1; NE)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 20,27 měsíců (25., 75. percentil: 12,9; 25,4) pro prvních 19 pacientů a 20,27 měsíců (25., 75. percentil: 12,6; 25,4) pro 22 pacientů, u nichž bylo možné hodnotit účinnost.

Medulární karcinom štítné žlázy s mutací RET neléčený vandetanibem a kabozantinibem

Z 319 pacientů s MTC s mutací RET zařazených do studie LIBRETTO-001, bylo 142 neléčených kabozantinibem a vandetanibem. Z tohoto počtu nebylo 115 dosud léčeno vůbec a 27 dříve dostávalo jinou systémovou léčbu. Střední věk pacientů neléčených kabozantinibem a vandetanibem byl 57 let (rozmezí 15 až 87 let). 2 pacienti (1,4 %) byli ve věku <18 let. 58,5 % pacientů byli muži. Celkem 86,6 % pacientů byli běloši, 5,6 % byli Asiaté, 1,4 % byli černoši. 4,9 % byli hispánského/latinskoamerického původu. Většina pacientů (97,9 %) měla při zařazení do studie

metastazující onemocnění. Výkonnostní stav dle ECOG byl hlášen jako 0–1 (95,8 %) nebo 2 (4,2 %). Nejčastější mutací byla M918T (60 %), následovaná extracelulárními mutacemi cysteinu (23,2 %). Výsledky účinnosti u pacientů s MTC s mutací *RET* neléčených kabozantinibem a vandetanibem jsou shrnuty v tabulce 7.

Table 7 Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	142
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	81,0 (73,6; 87,1)
Úplná odpověď n (%)	22 (15,5)
Částečná odpověď n (%)	93 (65,5)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián, 95% CI	NE (NE, NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
12 měsíců (95% CI)	91,9 (85,0; 95,7)
24 měsíců (95% CI)	83,7 (73,0; 90,4)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 20,3 měsíce (25.; 75. percentil: 14,2; 25,8)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 15. červen 2021

Dříve léčený medulární karcinom štítné žlázy s mutací RET

Z pacientů s MTC s mutací *RET*, kteří byli zařazeni do studie LIBRETTO-001, bylo 151 dříve léčeno kabozantinibem a/nebo vandetanibem a bylo považováno za vhodné z hlediska hodnocení účinnosti. Medián věku byl 58 let (rozmezí od 17 let do 90 let); 1 pacient (0,7 %) byl ve věku <18 let. 63,6 % pacientů byli muži. Celkem 90,1 % pacientů byli běloši, 1,3 % Asiaté a 1,3 % byli černoši. 6,6 % byli hispánského/latinskoamerického původu. Pacienti měli výkonnostní stav dle ECOG 0-1 (92,7 %) nebo 2 (7,3 %). Celkem 98,0 % pacientů mělo metastazující onemocnění. Nejčastější mutací byla M918T (65,6 %) následovaná extracelulárními mutacemi cysteinu (15,6 %). Celkem 100 % (n = 151) pacientů obdrželo předchozí systémovou léčbu, medián počtu předchozích režimů systémové léčby byl 2 a 27,8 % (n = 42) obdrželo 3 či více předchozích režimů systémové léčby.

Výsledky účinnosti u pacientů s již léčeným MTC s mutací *RET* jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8 Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	151
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	73,5 (65,7; 80,4)
Úplná odpověď n (%)	14 (9,3)
Částečná odpověď n (%)	97 (64,2)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián (95% CI)	NE (27,2; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
12 měsíců (95% CI)	82,8 (74,1; 88,8)
24 měsíců (95% CI)	64,5 (52,9; 73,9)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 22,93 měsíce (25.; 75. percentil: 17,5; 29,4) Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 15. červen 2021

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií se selperkatinibem u pacientů ve věku 6 měsíců a mladších u solidních nádorů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií se selperkatinibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u recidivujících/refrakterních solidních nádorů zahrnujících solidní nádory s pozitivitou RET fúze, medulární karcinom štítné žlázy s mutací RET a ostatní nádory s RET alterací/aktivací (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Podmíněné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika selperkatinibu byla hodnocena u pacientů s lokálně pokročilými nebo metastatickými solidními nádory, jimž byl selperkatinib podáván v dávce 160 mg dvakrát denně, není-li uvedeno jinak. AUC a C_{max} selperkatinibu v ustáleném stavu se zvyšovaly lineárně až nadlineárně úměrně s dávkou v rozsahu dávky od 20 mg jednou denně po 240 mg dvakrát denně.

Ustáleného stavu bylo dosaženo po 7 dnech a medián indexu akumulace po podávání 160 mg dvakrát denně byl 3,4násobek. Průměrná hodnota [variační koeficient (CV%)] C_{max} selperkatinibu v ustáleném stavu byla 2 980 (53 %) ng/ml a AUC_{0-24h} selperkatinibu v ustáleném stavu byla 51 600 (58 %) ng*h/ml.

Studie *in vivo* ukázaly, že selperkatinib je mírným inhibitorem P-gp.

Studie *in vitro* ukázaly, že selperkatinib v klinicky relevantních koncentracích neinhibuje ani neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6.

Studie *in vitro* ukázaly, že selperkatinib v klinicky relevantních koncentracích inhibuje MATE1 a BCRP, ale neinhibuje OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP ani MATE2-K. Selperkatinib může zvyšovat sérovou koncentraci kreatininu tím, že snižuje tubulární sekreci kreatininu v ledvinách inhibicí MATE1.

Absorpce

Po perorálním podání dávky 160 mg se přípravek Retsevmo rychle vstřebal a T_{max} byla přibližně dvě hodiny. Geometrický průměr absolutní biologické dostupnosti po perorálním podání byl 73,2 % (rozmezí: 60,2–81,5 %).

Účinky potravy

V porovnání s AUC a C_{max} selperkatinibu podaného nalačno došlo po perorálním podání jedné 160mg dávky zdravým subjektům spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku k nárůstu AUC selperkatinibu o 9 % a poklesu C_{max} o 14 %. Tyto změny nebyly považovány za klinicky relevantní. Selperkatinib lze proto užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Průměrná hodnota distribučního objemu (CV%) selperkatinibu (V_{ss}/F) odhadovaná na základě populační FK analýzy je po perorálním podání selperkatinibu u dospělých pacientů 191 (69 %) litrů.

Selperkatinib se *in vitro* z 96 % váže na lidské plazmatické proteiny a vazba nezávisí na koncentraci. Poměr koncentrace v krvi ku koncentraci v plazmě je 0,7.

Biotransformace

Selperkatinib je metabolizován zejména CYP3A4. Po perorálním podání jedné radioaktivně značené [¹⁴C] 160mg dávky selperkatinibu zdravým subjektům představoval nezměněný selperkatinib 86 % měřených radioaktivních komponent v plazmě.

Eliminace

Po perorálním podání selperkatinibu u dospělých pacientů je průměrná hodnota (CV %) clearance (Cl/F) selperkatinibu 6,0 (49 %) l/h a poločas 22 hodin. Po perorálním podání jedné radioaktivně značené [¹⁴C] 160mg dávky selperkatinibu zdravým subjektům bylo 69 % (14 % nezměněno) podané radioaktivní látky zachyceno ve stolici a 24 % (11,5 % nezměněno) v moči.

Zvláštní populace

Věk, pohlaví a tělesná hmotnost

Věk (rozmezí: 15 let až 90 let) ani pohlaví neměly klinicky významný účinek na farmakokinetiku přípravku Retsevmo. Pacienti s tělesnou hmotností <50 kg mají léčbu přípravkem Retsevmo zahájit dávkou 120 mg dvakrát denně a pacienti s tělesnou hmotností ≥ 50 kg mají léčbu přípravkem Retsevmo zahájit dávkou 160 mg dvakrát denně.

Porucha funkce jater

AUC_{0-∞} selperkatinibu se zvýšila o 7 % u subjektů s lehkou poruchou a o 32 % u subjektů se středně těžkou poruchou dle Child-Pugh skóre. Expozice selperkatinibu (AUC) tedy byla u zdravých subjektů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A a B) srovnatelná s expozicí u zdravých subjektů při podání dávky 160 mg.

AUC_{0-∞} selperkatinibu se zvýšila o 77 % u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C). O bezpečnosti selperkatinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je dostupné pouze omezené množství klinických údajů. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se proto doporučuje modifikace dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

V klinické farmakologické studii používající selperkatinib v dávce 160 mg se expozice (AUC) u subjektů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nezměnila. Pacienti s terminálním stadiem onemocnění ledvin (eGFR <15 ml/min) a dialyzovaní pacienti nebyli hodnoceni.

Pediatrická populace

Na základě omezených farmakokinetických údajů byly C_{max} a AUC u dospívajících pacientů ve věku 12–18 let a u dospělých podobné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Za účelem charakterizace toxicity byly u juvenilních a dospívajících/dospělých potkanů a dospívajících/ dospělých miniprasat provedeny studie s opakovaným podáním. Cílovými orgány pro toxicitu, které byly společné pro potkany i miniprasata, byly hematopoetický systém, lymfoidní tkáň, jazyk, pankreas, gastrointestinální trakt, epifyzární růstová ploténka a samčí reprodukční tkáň. Obecně byly toxicity v těchto orgánech reverzibilní s výjimkou testikulární toxicity u dospívajících/dospělých a juvenilních zvířat a změn na růstových ploténkách juvenilních potkanů. Reverzibilní toxicita byla ve vaječnících pozorovaná pouze u miniprasat. Při vysokých dávkách způsobovala gastrointestinální toxicita u miniprasat onemocnění při takových expozicích, které byly obecně nižší než expozice stanovené u člověka při doporučené dávce. V jedné studii u miniprasat bylo u samic prokázáno mírné, reverzibilní prodloužení QTc o přibližně 12 % v porovnání s kontrolami a o 7 % v porovnání s hodnotami před podáním dávky. Mezi cílové orgány toxicity pozorované pouze u

potkanů patřily řezáky, játra, vagina, plíce, Brunnerova žláza a mineralizace ve více tkáních spojená s hyperfosfatemií. Tyto toxicity vyskytující se v těchto orgánech pouze u potkanů byly reverzibilní.

Juvenilní toxicita

Expozice selperkatinibu přibližně 0,5 - 2krát vyšší než expozice u dospělých lidí způsobila mortalitu u potkanů mladších 21 dnů. Srovnatelná expozice byla tolerována potkany ve věku 21 dní a staršími.

Juvenilní a dospívající/dospělí potkani a dospívající/dospělá miniprasata s otevřenými růstovými ploténkami, kterým byl podáván selperkatinib, vykazovali mikroskopické změny charakteru hypertrofie, hyperplazie a dysplazie chrupavky růstové ploténky (fysis). U juvenilních potkanů byla dysplazie růstových plotének nevratná a byla spojena se zkrácením délky stehenní kosti a snížením minerální density kostí. Kosterní změny byly pozorovány při hladinách expozice ekvivalentních těm, které byly pozorovány u dospělých pacientů užívajících doporučenou dávku 160 mg dvakrát denně.

Juvenilní samci potkanů, kterým byl podáván selperkatinib a kterým bylo umožněno dosáhnout reprodukčního věku po ukončení podávání, vykazovali při páření s neléčenými samicemi potkanů sníženou reprodukční výkonnost. Snížená fertilita a indexy kopulace, zvýšené pre- a postimplantační ztráty a snížený počet životaschopných embryí byly pozorovány při expozici přibližně 3,4krát vyšší, než je účinná expozice u dospělých.

Genotoxicita

V terapeutických dávkách není selperkatinib genotoxický. *In vivo* analýza mikrojadérek u potkanů ukázala, že selperkatinib byl pozitivní při koncentracích > 7krát C_{max} při dávce u člověka 160 mg dvakrát denně. V *in vitro* analýze mikrojadérek v lidských lymfocytech z periferní krve byla pozorována neurčitá odpověď při koncentraci přibližně 485krát vyšší než C_{max} při dávce u člověka.

Mutagenese

Selperkatinib nezpůsobil mutace v bakteriálním testu mutagenity.

Kancerogeneze

Dlouhodobé studie hodnotící kancerogenní potenciál selperkatinibu nebyly provedeny.

Embryotoxicita/teratogenita

Na základě údajů získaných v reprodukčních studiích na zvířatech a svému mechanismu účinku může selperkatinib poškodit plod, pokud by byl podáván těhotným ženám. Podávání selperkatinibu březím samicím potkana v průběhu organogeneze při maternálních expozicích přibližně odpovídajících expozicím pozorovaným u člověka při doporučené dávce 160 mg dvakrát denně vyvolalo embryoletalitu a malformace.

Reprodukční toxicita

Výsledky studií provedených u potkanů a miniprasat naznačují, že selperkatinib může narušit fertilitu u samců i u samic.

Ve studiích fertility u samců potkanů byla pozorována na dávce závislá deplece zárodečných buněk a retence spermatid při subklinických hladinách expozice založených na AUC (0,2násobek klinické expozice při doporučené dávce u člověka). Tyto účinky byly spojeny se sníženou hmotností orgánu, sníženou pohyblivostí spermií a zvýšeným počtem abnormálních spermií při hladinách expozice založených na AUC odpovídající přibližně dvojnásobku klinické expozice při doporučené dávce u člověka. Mikroskopické nálezy ve studii fertility u samců potkanů byly konzistentní s účinky ve studiích opakovaného podání u potkanů a miniprasat, v nichž byla nereverzibilní testikulární degenerace závislá na dávce spojena se sníženým počtem

spermií v lumenální tekutině nadvarlete při subklinických hladinách expozice založených na AUC (0,1- až 0,4násobek klinické expozice při doporučené dávce u člověka).

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u samic potkanů bylo pozorováno snížení počtu estrálních cyklů společně s embryoletalitou při hladinách expozice založených na AUC přibližně stejných, jako je klinická expozice při doporučené dávce u člověka. Ve studiích s opakovaným podáním u potkanů byla pozorována reverzibilní vaginální tvorba hlenu s rohovatěním jednotlivých buněk a změnou estrálních cyklů při klinicky relevantních hladinách expozice založených na AUC. U miniprasat bylo pozorováno zmenšení žlutého tělíska a/nebo cysty ze žlutého tělíska při subklinických hladinách expozice založených na AUC (0,07- až 0,3násobek klinické expozice při doporučené dávce u člověka).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

mikrokrytalická celulóza
koloidní bezvodý oxid křemičitý

Tobolka

Retsevmo 40 mg tvrdé tobolky

želatina
oxid titaničitý (E 171)
černý oxid železitý (E 172)

Retsevmo 80 mg tvrdé tobolky

želatina
oxid titaničitý (E 171)
brilantní modř FCF (E 133)

Složení černého inkoustu tobolky

šelak
ethanol 96 % (V/V)
isopropylalkohol
butanol
propylenglykol
čištěná voda
koncentrovaný roztok amoniaku
hydroxid draselný
černý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Plastová lahvička

Balení obsahuje jednu lahvičku z HDPE s plastovým šroubovacím uzávěrem.

Retsevmo 40 mg tvrdé tobolky

Retsevmo 40 mg tvrdé tobolky je dodáván v lahvičce z HDPE obsahující 60 tobolek.

Retsevmo 80 mg tvrdé tobolky

Retsevmo 80 mg tvrdé tobolky je dodáván v lahvičce z HDPE obsahující 60 tobolek nebo v lahvičce z HDPE obsahující 120 tobolek.

Blistrové balení

Retsevmo 40 mg tvrdé tobolky

Blistry z PCTFE/PVC zatavené hliníkovou fólií v blistrové kartě, v baleních po 14, 42, 56, nebo 168 tvrdých tobolekách.

Retsevmo 80 mg tvrdé tobolky

Blistry z PCTFE/PVC zatavené hliníkovou fólií v blistrové kartě, v baleních po 14, 28, 56, nebo 112 tvrdých tobolekách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. února 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 9. prosince 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT
POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU
REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Aby bylo možné dále potvrdit účinnost a bezpečnost selperkatinibu v léčbě pacientů s NSCLC s pozitivitou RET fúze, s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze a s MTC s mutací RET, MAH musí předložit finální údaje pivotní studie LIBRETTO-001 do	31. prosince 2023
Aby bylo možné dále potvrdit účinnost a bezpečnost selperkatinibu v léčbě pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic s pozitivitou RET fúze, MAH musí předložit zprávu z klinické studie fáze 3 nazývané J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431), porovnávající selperkatinib s léčbou založenou na platině a pemetrexedem podávanými s pembrolizumabem nebo bez pembrolizumabu u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím neskvamózním NSCLC s pozitivitou RET fúze. Zpráva musí být předložena do	31. prosince 2024
Aby bylo možné dále potvrdit účinnost a bezpečnost selperkatinibu v léčbě pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy s mutací RET, MAH musí předložit zprávu z klinické studie fáze 3 nazývané J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531), která u pacientů s progresivním, pokročilým MTC s mutací RET dosud neléčeným inhibítorem kináz porovnává selperkatinib s kabozantinibem nebo vandetanibem dle volby lékaře. Zpráva musí být předložena do	30. září 2025

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PLASTOVÁ LAHVIČKA - KRABIČKA PRO TVRDÉ TOBOLKY 40 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Retsevmo 40 mg tvrdé tobolky
selperkatinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg selperkatinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1527/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Retsevmo 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PLASTOVÁ LAHVIČKA - ŠTÍTEK PRO TVRDÉ TOBOLKY 40 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Retsevmo 40 mg tvrdé tobolky
selperkatinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg selperkatinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Je-li pečeť porušena, nepoužívejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

logo Lilly

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1527/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**BLISTROVÉ BALENÍ - KRABIČKA PRO TVRDÉ TOBOLKY 40 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Retsevmo 40 mg tvrdé tobolky
selperkatinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg selperkatinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 tvrdých tobolek
42 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
168 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1527/004 (14 tvrdých tobolek)
EU/1/20/1527/005 (42 tvrdých tobolek)
EU/1/20/1527/006 (56 tvrdých tobolek)
EU/1/20/1527/007 (168 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Retsevmo 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTROVÉ BALENÍ – BLISTROVÁ KARTA PRO TVRDÉ TOBOLKY 40 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Retsevmo 40 mg tvrdé tobolky
selperkatinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

5. JINÉ

ráno

večer

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

**BLISTROVÉ BALENÍ - BLISTR PRO POUŽITÍ UVNITŘ BLISTROVÉ KARTY PRO
TVRDÉ TOBOLKY 40 MG**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Retsevmo 40 mg
selperkatinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PLASTOVÁ LAHVIČKA - KRABIČKA PRO TVRDÉ TOBOLKY 80 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Retsevmo 80 mg tvrdé tobolky
selperkatinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 80 mg selperkatinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek
120 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1527/002 (60 tvrdých tobolek)
EU/1/20/1527/003 (120 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Retsevmo 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PLASTOVÁ LAHVIČKA - ŠTÍTEK PRO TVRDÉ TOBOLKY 80 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Retsevmo 80 mg tvrdé tobolky
selperkatinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 80 mg selperkatinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek
120 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Je-li pečeť porušena, nepoužívejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

logo Lilly

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1527/002 (60 tvrdých tobolek)
EU/1/20/1527/003 (120 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**BLISTROVÉ BALENÍ - KRABIČKA PRO TVRDÉ TOBOLKY 80 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Retsevmo 80 mg tvrdé tobolky
selperkatinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 80 mg selperkatinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 tvrdých tobolek
28 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
112 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1527/008 (14 tvrdých tobolek)
EU/1/20/1527/009 (28 tvrdých tobolek)
EU/1/20/1527/010 (56 tvrdých tobolek)
EU/1/20/1527/011 (112 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Retsevmo 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTROVÉ BALENÍ – BLISTROVÁ KARTA PRO TVRDÉ TOBOLKY 80 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Retsevmo 80 mg tvrdé tobolky
selperkatinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

5. JINÉ

ráno

večer

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

**BLISTROVÉ BALENÍ - BLISTR PRO POUŽITÍ UVNITŘ BLISTROVÉ KARTY PRO
TVRDÉ TOBOLKY 80 MG**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Retsevmo 80 mg
selperkatinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Retsevmo 40 mg tvrdé tobolky Retsevmo 80 mg tvrdé tobolky selperkatinib

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Tato příbalová informace byla sepsána tak, jako by ji užívala osoba, která příbalovou informaci čte. Pokud tento přípravek podáváte svému dítěti, v příbalové informaci nahraďte „Vy“ spojením „Vaše dítě“.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Retsevmo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Retsevmo užívat
3. Jak se přípravek Retsevmo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Retsevmo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Retsevmo a k čemu se používá

Retsevmo je přípravek k léčbě nádorového onemocnění obsahující léčivou látku selperkatinib.

Používá se k léčbě následujících nádorových onemocnění, která jsou způsobena určitými abnormálními změnami v genu RET, rozšířila se nebo je nelze odstranit chirurgicky:

- Druh nádorového onemocnění plic zvaný nemalobuněčný karcinom plic u dospělých, kteří předtím nebyli léčeni přípravkem typu RET inhibitoru.
- Nádorové onemocnění štítné žlázy (všechny typy) u dospělých, u kterého při předchozích léčbách nedošlo ke kontrole nádorového onemocnění.
- Vzácný druh nádorového onemocnění štítné žlázy zvaný medulární karcinom štítné žlázy u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších.

Lékař provede testy, aby zjistil, zda Vaše nádorové onemocnění má změnu v genu RET, a ujistil se, že je pro Vás přípravek Retsevmo vhodný.

Jak přípravek Retsevmo účinkuje

U pacientů, jejichž nádorové onemocnění obsahuje změněný gen RET, může tělo v důsledku změny tvořit abnormální bílkovinu RET, což může vést k nekontrolovanému dělení buněk a růstu nádoru. Přípravek Retsevmo účinky abnormální bílkoviny RET blokuje a může tak zpomalit nebo zastavit růst nádoru. Může také pomoci nádor zmenšit.

Máte-li jakékoli otázky týkající se toho, jak přípravek Retsevmo účinkuje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Retsevmo užívat

Neužívejte přípravek Retsevmo

- jestliže jste alergický(á) na selperkatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Retsevmo se poraďte se svým lékařem:

- Pokud máte problémy s plícemi nebo s dýcháním jiné než nádor plic.
- Pokud máte vysoký krevní tlak.
- Pokud Vám bylo po elektrokardiogramu (EKG) řečeno, že máte abnormalitu v srdečním rytmu známou jako prodloužení QT intervalu.
- Pokud máte problémy se štítnou žlázou nebo hladinami hormonů štítné žlázy.
- Přípravek Retsevmo může ovlivnit plodnost u žen i u mužů. To může ovlivnit Vaši schopnost mít děti. Pokud se Vás to týká, poraďte se svým lékařem.
- Pokud jste v nedávné době výrazněji krvácel(a)

Přípravek Retsevmo může způsobit reakce přecitlivělosti, např. horečku, vyrážku a bolest. Pokud se u Vás kterákoli z těchto reakcí objeví, sdělte to svému lékaři. Je možné, že Vás lékař po kontrole příznaků požádá, abyste užíval(a) kortikosteroidy, dokud se Vaše příznaky nezlepší.

Při užívání přípravku Retsevmo může dojít k rychlému rozpadu nádorových buněk (syndrom nádorového rozpadu). To může způsobit nepravidelný srdeční tep, selhání ledvin nebo abnormální výsledky krevních testů. Poradte se se svým lékařem, pokud jste v minulosti měl(a) problémy s ledvinami nebo nízký krevní tlak, protože to může zvýšit rizika spojená se syndromem nádorového rozpadu.

Viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“ a máte-li jakékoli příznaky, poraďte se se svým lékařem.

Co bude lékař kontrolovat před léčbou a během ní

- Přípravek Retsevmo může způsobit těžký, život ohrožující zánět plic, který může vést k úmrtí. Lékař bude před léčbou a během léčby přípravkem Retsevmo sledovat, zda se neprojevují příznaky tohoto zánětu. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli příznaky plicních potíží včetně dušnosti, kašle a zvýšené teploty.
- Přípravek Retsevmo může ovlivňovat krevní tlak. Před léčbou přípravkem Retsevmo a v jejím průběhu Vám bude měřen krevní tlak.
- Přípravek Retsevmo může ovlivnit způsob, jakým pracují játra. Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky jaterních problémů, mezi něž patří: žloutenka (žluté zbarvení kůže a očí), ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení nebo zvracení nebo bolest v pravém podžebří.
- Přípravek Retsevmo může způsobit abnormální EKG. Před léčbou přípravkem Retsevmo a v jejím průběhu Vám bude prováděno EKG. Pokud se u Vás objeví mdloby, sdělte to svému lékaři. Může se jednat o příznak abnormálního EKG.
- Přípravek Retsevmo může ovlivnit funkci štítné žlázy. Lékař bude sledovat funkci Vaší štítné žlázy před léčbou a během léčby přípravkem Retsevmo.
- Před léčbou přípravkem Retsevmo a v jejím průběhu podstoupíte pravidelné krevní testy, aby bylo možné zkontrolovat funkci jater a ionty (jako jsou sodík, draslík, hořčík a vápník) v krvi.
- Pokud je Vám 12-18 let, může lékař během léčby sledovat Váš růst.

Děti a dospívající

Přípravek Retsevmo není určen k použití u pacientů do 18 let k léčbě nádorového onemocnění plic nebo štítné žlázy jiného typu, než je medulární karcinom štítné žlázy.

Indikace medulární karcinom štítné žlázy nezahrnuje děti do 12 let.

Další léčivé přípravky a přípravky Retsevmo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména svého lékaře nebo lékárníka před užíváním přípravku Retsevmo informujte, užíváte-li tyto přípravky:

- léky, které mohou zvýšit koncentraci přípravku Retsevmo v krvi:
 - o klarithromycin (používá se k léčbě bakteriálních infekcí),
 - o itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (používají se k léčbě plísňových infekcí),
 - o atazanavir, ritonavir, kobicistat (používané k léčbě infekce HIV/AIDS),
- léky, které mohou snížit účinnost přípravku Retsevmo:
 - o karbamazepin (používaný k léčbě epilepsie, bolesti nervů, bipolární poruchy),
 - o rifampicin (používaný k léčbě tuberkulózy (TBC) a některých dalších infekcí),
 - o třezalka tečkovaná (rostlinný přípravek používaný k léčbě lehké deprese a úzkosti),
 - o omeprazol, lansoprazol nebo jiné inhibitory protonové pumpy používané k léčbě pálení žáhy, vředů a refluxní choroby jícnu. Pokud užíváte některé z těchto léků, přípravek Retsevmo užívejte s jídlem,
 - o Ranitidin, famotidin nebo jiné H2 blokátory, které se používají k léčbě vředů a refluxní choroby jícnu. Pokud užíváte některé z těchto léků, musíte je užívat 2 hodiny po užití přípravku Retsevmo.
- léky, jejichž koncentrace v krvi může být přípravkem Retsevmo zvýšena:
 - o repaglinid (používaný k léčbě cukrovky 2. typu a ke kontrole krevního cukru),
 - o dasabuvir (používaný k léčbě hepatitidy (žloutenky) typu C),
 - o selexipag (používaný k léčbě plicní arteriální hypertenze (vysokého tlaku v plicních tepnách)),
 - o digoxin (používaný k léčbě srdečních poruch),
 - o lovastatin a simvastatin (používané k léčbě vysokého cholesterolu),
 - o dabigatran (používaný k prevenci a léčbě krevních sraženin).
- léky, které mohou být méně účinné při užívání s přípravkem Retsevmo:
 - o levothyroxin (používaný k léčbě snížené funkce štítné žlázy)

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se svým lékařem, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Retsevmo byste neměla užívat v průběhu těhotenství, neboť účinek přípravku Retsevmo na nenarozené dítě není známý.

Kojení

V průběhu léčby přípravkem Retsevmo nekojte, neboť přípravek Retsevmo může poškodit kojené dítě. Není známo, zda přípravek Retsevmo přechází do mateřského mléka. Neměla byste kojit ještě alespoň jeden týden po poslední dávce přípravku Retsevmo.

Antikoncepce

V průběhu léčby přípravkem Retsevmo se ženám nedoporučuje otěhotnět a mužům se nedoporučuje počít dítě, neboť tento přípravek může dítě poškodit. Pokud je možnost, že osoba užívající tento lék může otěhotnět nebo počít dítě, musí používat odpovídající antikoncepci v průběhu léčby a alespoň jeden týden po poslední dávce přípravku Retsevmo.

Plodnost

Přípravek Retsevmo může ovlivnit schopnost mít děti. Před zahájením léčby se poraďte se svým lékařem v případě, že potřebujete radu ohledně zachování plodnosti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů je třeba postupovat velmi opatrně, neboť se při užívání přípravku Retsevmo můžete cítit unaveně nebo mít závratě.

3. Jak se přípravek Retsevmo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka v dávce, která Vám byla předepsána. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jakou dávku užívat

Lékař Vám předepíše dávku, která je pro Vás správná. Maximální doporučená dávka je tato:

- Je-li Vaše tělesná hmotnost nižší než 50 kg: 120 mg dvakrát denně.
- Je-li Vaše tělesná hmotnost 50 kg a více: 160 mg dvakrát denně.

Přípravek Retsevmo se užívá dvakrát denně přibližně ve stejnou dobu každý den, nejlépe ráno a večer. Pokud se u Vás během užívání přípravku Retsevmo objeví určité nežádoucí účinky, může Vám lékař dávku snížit nebo podávání přípravku dočasně či trvale ukončit.

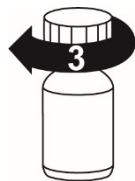
Tobolky můžete užívat s jídlem nebo bez něj. Tobolku spolkněte celou a zapijte ji sklenicí vody. Tobolku nežvýkejte, ani ji před spolknutím nedrťte ani nedělte.

Přípravek Retsevmo je dostupný v blistrových baleních a v lahvičkách. Lahvička je chráněna plastovým šroubovacím víčkem:

Pro otevření lahvičky plastové šroubovací víčko stlačte, zatímco jím budete otáčet proti směru hodinových ručiček tak, jak je uvedeno na obrázku.



Pro uzavření lahvičky víčko po směru hodinových ručiček utáhněte.



Jestliže jste užil(a) více přípravku Retsevmo, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tobolek, nebo pokud si Váš přípravek vzal někdo jiný, poraďte se s lékařem nebo nemocnicí. Může být nutné lékařské ošetření.

Pokud jste zapomněl(a) užít přípravek Retsevmo

Pokud jste po užití dávky zvracel(a) nebo jste si zapomněl(a) dávku vzít, užíjte svou další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) zapomenutou nebo vyzvracenou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Retsevmo

Nepřestávejte přípravek Retsevmo užívat, pokud Vám to neřekne lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se vyskytne kterýkoli z následujících příznaků, okamžitě se obraťte na svého lékaře:

- Potíže s plicemi nebo dýcháním jiné než nádor plic, s příznaky jako je dušnost, kašel a zvýšená teplota (mohou postihnout více než 1 osobu ze 100),
- problémy s játry (mohou postihnout více než 1 osobu z 10 a mohou být spojeny s abnormalitami v jaterních testech, jako je například zvýšení jaterních enzymů) včetně žlutého zbarvení kůže a očí (žloutenky), ztmavnutí moči, ztráty chuti k jídlu, pocitu na zvracení nebo zvracení nebo bolesti v pravém podžebří,
- alergická reakce s typickými projevy horečky a bolesti svalů a kloubů, následované vyrážkou (mohou postihnout až 1 osobu z 10),
- vysoký krevní tlak (může postihnout více než 1 osobu z 10),
- krvácení s příznaky, mezi něž patří například vykašlávání krve.

Pokud si všimnete kteréhokoli z následujících nežádoucích účinků, ihned to sdělte lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- sucho v ústech
- průjem
- vyčerpání nebo únava
- zácpa
- bolest hlavy
- pocit na zvracení, bolest břicha, zvracení
- snížená chuť k jídlu
- zadržování tekutin, které může způsobit otoky rukou či kotníků (edém)
- zvýšení hladin kreatininu v krevních testech, což může naznačovat, že ledviny nepracují správně (porucha funkce ledvin)
- abnormální EKG
- snížený počet krevních destiček, což může způsobit krvácení nebo tvorbu podlitin
- příznaky krvácení
- horečka nebo vysoká teplota
- vyrážka
- závrať
- snížený počet bílých krvinek
- nízké hladiny hořčíku v krvi
- snížená činnost štítné žlázy

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Retsevmo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky nebo na blistrové kartě a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je vnitřní obal poškozený nebo vykazuje známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Retsevmo obsahuje

Léčivou látkou je selperkatinib. Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg nebo 80 mg selperkatinibu.

Dalšími složkami jsou:

- Obsah tobolky: koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrytalická celulóza.
- Tobolka 40 mg: želatina, oxid titaničitý (E 171) a černý oxid železitý (E 172).
- Tobolka 80 mg: želatina, oxid titaničitý (E 171) a brilantní modř FCF (E 133).
- Černý inkoust: šelak, ethanol 96 % (V/V), isopropylalkohol, butanol, propylenglykol, čištěná voda, koncentrovaný roztok amoniaku, hydroxid draselný, černý oxid železitý.

Jak přípravek Retsevmo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Retsevmo 40 mg je dodáván jako šedé, neprůhledné tvrdé želatinové tobolky s nápisem provedeným černým inkoustem „Lilly“, „3977“ a „40 mg“.

Přípravek Retsevmo 80 mg je dodáván jako modré, neprůhledné tvrdé želatinové tobolky s nápisem provedeným černým inkoustem „Lilly“, „2980“ a „80 mg“.

Přípravek Retsevmo je dostupný v bílé neprůhledné lahvičce s plastovým šroubovacím uzávěrem obsahující 60 tvrdých tobolek s 40 mg nebo 60 či 120 tvrdých tobolek s 80 mg. Jedno balení obsahuje jednu lahvičku.

Přípravek Retsevmo je dostupný v blistrových baleních po 14, 42, 56 nebo 168 tvrdých tobolek s 40 mg a blistrových baleních po 14, 28, 56 nebo 112 tvrdých tobolek s 80 mg.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) selperkatinibu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na údaje o hypotyreóze dostupné z literatury, klinických studií (včetně laboratorních hodnot naznačujících možnost vývoje abnormalit štítné žlázy během užívání selperkatinibu a hlášení návratu k původním hodnotám po vysazení selperkatinibu), spontánních hlášení včetně v některých případech úzké časové souvislosti, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku, výbor PRAC souhlasí, že vznik hypotyreózy může mít souvislost se selperkatinibem. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících selperkatinib mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se selperkatinibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících selperkatinib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.