

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

Retsevm 40 mg tvrdé tobolky
Retsevm 80 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Retsevm 40 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg selperkatinibu.

Retsevm 80 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 80 mg selperkatinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Retsevm 40 mg tvrdé tobolky

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

Retsevm 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 Retsevm 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
- pokročilými solidními nádory s pozitivitou *RET* fúze, kdy možnosti léčby necílící na *RET* poskytují omezený klinický přínos nebo byly vyčerpány (viz body 4.4 a 5.1)

Přípravek Retsevm je indikován v monoterapii k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s:

- pokročilým karcinomem štítné žlázy s pozitivitou *RET* fúze, kteří nereagují na léčbu radioaktivním jódem (pokud je léčba radioaktivním jódem vhodná)

- 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 mutace (MTC) nebo fúze genu *RET* (všechny ostatní typy nádorů) 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 progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

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

Úpravy dávky

Zvládnutí některých nežádoucích účinků může vyžadovat přerušení 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	• 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 podávanou 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, podávání selperkatinibu trvale ukončete.
Hypersenzitivita	Všechny stupně	• 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 podávání 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 podávané před vznikem hypersenzitivity. Dávku steroidů začněte snižovat poté, kdy byl selperkatinib snášen alespoň sedm dní po dosažení finální dávky.

Prodloužení QT intervalu	Stupeň 3	• 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	• Pokud po dvou sníženích dávky přetrvává nekontrolované prodloužení QT intervalu nebo pokud má pacient známky či příznaky závažné arytmie, podávání selperkatinibu trvale ukončete.
Hypertenze	Stupeň 3	• 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	• Pokud klinicky významnou hypertenzi není možné kontrolovat, podávání selperkatinibu je třeba trvale ukončit.
Krvácení	Stupeň 3 nebo stupeň 4	• Podávání selperkatinibu je třeba pozastavit do odeznění do výchozího stavu. Podávání obnovte se sníženou dávkou. • Pokud se po úpravě dávky znovu objeví příhody stupně 3, podávání selperkatinibu trvale ukončete.
	Stupeň 4	• Podávání selperkatinibu trvale ukončete.
Intersticiální plicní proces (IPP)/pneumonitida	Stupeň 2	• Přerušete podávání selperkatinibu do vyřešení. • Začněte znovu podávat ve snížené dávce. • U rekurentní IPP/pneumonitidy léčbu selperkatinibem ukončete.
	Stupeň 3 nebo stupeň 4	• Ukončete léčbu selperkatinibem.
Jiné nežádoucí účinky	Stupeň 3 nebo stupeň 4	• Podávání selperkatinibu je třeba pozastavit do odeznění do výchozího stavu. Podávání obnovte se sníženou dávkou. • Pokud se po úpravě dávky znovu objeví příhody stupně 4, podávání selperkatinibu trvale 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 seliperkatinibu. 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 nutná žádná úprava dávky. Pacientům, kteří mají těžkou (Child-Pugh skóre třídy C) poruchu funkce jater, má být podávána dávka 80 mg seliperkatinibu dvakrát denně (bod 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek Retsevmu se nemá používat u dětí do 12 let.

U dětí nebo dospívajících s nádory s pozitivitou RET fúze nejsou, s výjimkou karcinomu štítné žlázy s pozitivitou RET fúze, k dispozici žádné údaje.

Přípravek Retsevmu je určen k použití u pacientů ve věku od 12 let k léčbě MTC s mutací RET a karcinomu štítné žlázy s pozitivitou RET fúze (viz bod 5.1). U MTC s mutací RET a u karcinomu štítné žlázy s pozitivitou RET fúze, 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 její ukončení.

Způsob podání

Přípravek Retsevmu je určen k perorálnímu podání.

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

Pacienti mají dávky užívat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Pokud je přípravek Retsevmu používán současně s inhibitory protonové pumpy, musí se užívat s jídlem (viz bod 4.5).

Přípravek Retsevmu je třeba podávat 2 hodiny před nebo 10 hodin po antagonistech H_2 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

Účinnost u různých typů nádorů

Přínos seliperkatinibu byl prokázán v jednoramenných studiích zahrnujících relativně malý vzorek pacientů s nádory vykazujícími genové fúze RET. Příznivé účinky seliperkatinibu byly prokázány na základě výskytu objektivní odpovědi a délky trvání odpovědi na léčbu u omezeného počtu typů nádorů. Účinek se může kvantitativně lišit v závislosti na typu nádoru a také na dalších změnách genomu (viz bod 5.1). Z těchto důvodů má být seliperkatinib používán pouze v případech, že neexistují

žádné možnosti léčby, pro které by byl stanoven klinický přínos, nebo pokud byly tyto možnosti léčby vyčerpány (tj. žádné uspokojivé možnosti léčby).

Intersticiální plicní procesy (IPP)/pneumonitida

U pacientů léčených selperkatinibem byly hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální případy IPP/pneumonitidy (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány plicní symptomy svědčící pro intersticiální plicní proces/pneumonitidu. U pacientů, u kterých se objeví akutní nebo zhoršené respirační symptomy, které mohou naznačovat IPP (např. dyspnoe, kašel a horečka), má být podávání selperkatinibu přerušeno, pacienti mají být neprodleně vyšetřeni kvůli IPP a má u nich být zahájena vhodná léčba. Na základě závažnosti IPP/pneumonitidy má být dávkování selperkatinibu přerušeno, dávka snížena nebo trvale vysazena (viz bod 4.2).

Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT)/ aspartátaminotransferázy (AST)

U pacientů užívajících selperkatinib byla pozorována zvýšení ALT stupně ≥ 3 a zvýšení AST stupně ≥ 3 (viz bod 4.8). ALT a AST je třeba sledovat před zahájením léčby selperkatinibem, 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 selperkatinibu (viz bod 4.2).

Hypertenze

U pacientů užívajících selperkatinib byla hlášena hypertenze (viz bod 4.8). Krevní tlak pacienta musí být kontrolován před zahájením léčby selperkatinibem, sledovaný v průběhu léčby selperkatinibem 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 současně podávanými léčivými, 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 trijodthyronin (T3) a může být zapotřebí suplementace liothyroninem (viz bod 4.5).

Silné induktory CYP3A4

Je třeba vyvarovat se současného 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 ohledně 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 život ohrožujícím nebo rekurentním těžkým 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.

Epifyzeolýza hlavice femuru u dětských pacientů

U pediatrických pacientů (ve věku <18 let) léčených selperkatinibem byla hlášena epifyzeolýza hlavice femuru (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány příznaky svědčící o epifyzeolýze hlavice femuru a pacienti mají být léčeni vhodnými lékařskými a chirurgickými postupy.

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 inhibitory 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

Současné podání jediné 160mg dávky selperkatinibu s itakonazolem, silným inhibitorem CYP3A, v porovnání s podáním samotného selperkatinibu zvýšilo C_{max} selperkatinibu o 30 % a AUC o 130 %. Pokud je nutné současně 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

Současné podávání rifampicinu, silného induktoru CYP3A4, způsobilo v porovnání s podáním samotného selperkatinibu snížení AUC selperkatinibu o 87 % a C_{max} o 70 %. Je tedy třeba se vyvarovat současného 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 současného 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 současného 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).

Současné 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 současném podávání s několika denními dávkami ranitidinu (antagonisty H₂ receptoru) podávanými dvě hodiny po dávce selperkatinibu.

Současné podávání s léčivými přípravky, které inhibují protonovou pumpu

Současné podávání s několika denními dávkami omeprazolu (inhibitor protonové pumpy) snížilo AUC_{0-INF} a C_{max} selperkatinibu, pokud byl selperkatinib podáván nalačno. Současné 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.

Současné 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 trijodthyronin (T3). Pacienti proto mohou mít nedostatečnou odpověď na substituci levothyroxinem a může být zapotřebí suplementace trijodthyroninem (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 Retsevmu 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 kojené novorozence/děti. V průběhu léčby přípravkem Retsevmu 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 Retsevmu dojít k narušení fertility u mužů i u žen (viz bod 5.3). Muži i ženy mají před zahájením léčby vyhledat poradenství ohledně zachování fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Retsevmu 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 Retsevmu objeví únava nebo závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Následuje souhrn integrované frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených selperkatinibem z otevřené multicentrické klinické studie fáze 1/2 s eskalací dávky (LIBRETTO-001) a ze dvou otevřených multicentrických randomizovaných srovnávacích klinických studií fáze 3

(LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531). Nejčastěji ($\geq 1,0\%$) se vyskytujícími závažnými nežádoucími účinky jsou pneumonie (5,3 %), krvácení (2,4 %), bolest břicha (2,1 %), snížení hladiny sodíku v krvi (2,0 %), průjem (1,5 %), hypersenzitivita (1,4 %), zvracení (1,3 %), zvýšení hladiny kreatininu v krvi (1,3 %), pyrexie (1,3 %), infekce močových cest (1,3 %), zvýšení hladiny ALT (1,0 %) a zvýšení hladiny AST (1,0 %).

K trvalému ukončení užívání přípravku Retsevmu v důsledku nežádoucích příhod vznikajících při léčbě došlo, nezávisle na tom, zda s přípravkem souvisely, u 8,8 % pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky, v jejichž důsledku došlo k trvalému ukončení užívání (u 3 či více pacientů), byly zvýšení ALT (0,7 %), únava (0,5 %), zvýšení AST (0,4 %), zvýšení krevního bilirubinu (0,3 %), pneumonie (0,3 %), trombocytopenie (0,3 %), krvácení (0,3 %), a hypersenzitivita (0,3 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Integrovaná frekvence a závažnost nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených selperkatinibem ve studiích LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531 jsou uvedeny v tabulce 3.

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány dle třídy orgánových systémů databáze MedDRA a dle frekvence výskytu.

Kategorie frekvence 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).

Medián doby léčby selperkatinibem byl 30,09 měsíců (studie LIBRETTO-001), 16,7 měsíců (studie LIBRETTO-431) a 14,9 měsíců (studie LIBRETTO-531).

Tabulka 3 Nežádoucí účinky u pacientů užívajících selperkatinib (n=1188)

Třídy orgánových systémů MedDRA	Preferovaný termín MedDRA	Frekvence výskytu všech stupňů	Frekvence výskytu stupně ≥ 3
Infekce a infestace	infekce močových cest ^a	velmi časté	časté
	pneumonie ^b	velmi časté	časté
Poruchy imunitního systému ^c	hypersenzitivita ^d	časté	časté
Endokrinní poruchy	hypotyreóza	velmi časté	-
Poruchy metabolismu a výživy	snížená chuť k jídlu	velmi časté	méně časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy ^e	velmi časté	časté
	závrat ^f	velmi časté	méně časté
Srdeční poruchy	prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu ^g	velmi časté	časté
Cévní poruchy	hypertenze ^h	velmi časté	velmi časté
	krvácení ⁱ	velmi časté	časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	intersticiální plicní proces/pneumonitida ^j	časté	méně časté
	chylothorax	časté	méně časté
Gastrointestinální poruchy	průjem ^k	velmi časté	časté
	sucho v ústech ^l	velmi časté	méně časté
	bolest břicha ^m	velmi časté	časté
	zácpa	velmi časté	méně časté
	nauzea	velmi časté	časté
	zvracení ⁿ	velmi časté	časté

Třídy orgánových systémů MeDRA	Preferovaný termín MeDRA	Frekvence výskytu všech stupňů	Frekvence výskytu stupně ≥ 3
	stomatitida ^o	velmi časté	méně časté
	chylózní ascites ^p	časté	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka ^q	velmi časté	časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	epifyzeolýza hlavice femuru ^r	časté	časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	erektilní dysfunkce ^s	velmi časté	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	edém ^t	velmi časté	časté
	únava ^u	velmi časté	časté
	pyrexie	velmi časté	méně časté
Vyšetření ^v	zvýšení hladiny AST	velmi časté	velmi časté
	zvýšení hladiny ALT	velmi časté	velmi časté
	snížení hladiny vápníku	velmi časté	časté
	snížení počtu lymfocytů	velmi časté	velmi časté
	snížení počtu leukocytů	velmi časté	časté
	snížení hladiny albuminu	velmi časté	časté
	zvýšení hladiny kreatininu	velmi časté	časté
	snížení hladiny sodíku	velmi časté	velmi časté
	zvýšení hladiny alkalické fosfatázy	velmi časté	časté
	snížení počtu trombocytů	velmi časté	časté
	zvýšení hladiny celkového bilirubinu	velmi časté	časté
	snížení počtu neutrofilů	velmi časté	časté
	snížení hladiny hemoglobinu	velmi časté	časté
	snížení hladiny hořčíku	velmi časté	časté
	snížení hladiny draslíku	velmi časté	časté

^a Infekce močových cest zahrnuje infekci močových cest, cystitidu, urosepsi, infekci močových cest způsobenou bakterií *Escherichia*, pyelonefritidu způsobenou bakterií *Escherichia*, infekci ledvin, přítomnost nitritů v moči, pyelonefritidu, uretritidu, bakteriální infekci močových cest a mykotickou urogenitální infekci.

^b Pneumonie zahrnuje pneumonii, plicní infekci, aspirační pneumonii, empyém, konsolidaci plic, pleurální infekci, bakteriální pneumonii, stafylokokovou pneumonii, atypickou pneumonii, plicní absces, pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*, pneumokokovou pneumonii, respirační syncytiální virovou pneumonii, infekční pleurální výpotek a virovou pneumonii.

^c Hypersenzitivní reakce byly charakterizovány makulopapulózní vyrážkou, kterou často předcházela horečka s artralgiemi/myalgiemi v průběhu prvního cyklu léčby (typicky mezi 7.–21. dnem).

^d Hypersenzitivita zahrnuje lékovou hypersenzitivitu a hypersenzitivitu.

^e Bolest hlavy zahrnuje bolest hlavy, bolest dutin a tenzní bolest hlavy

^f Závratě zahrnují závrať, vertigo, presynkopu a posturální závrať.

^g Prodloužení QT na elektrokardiogramu zahrnuje prodloužení QT na elektrokardiogramu a abnormální QT interval na elektrokardiogramu.

^h Hypertenze zahrnuje hypertenzi a zvýšený krevní tlak.

ⁱ Krvácení zahrnuje epistaxi, hemoptýzu, kontuzi, hematURI, kontuzi, rektální krvácení, vaginální krvácení, cerebrální krvácení, traumatický hematom, přítomnost krve v moči, krvácení do spojivek, ekchymózu, gingivální krvácení, hematochezii, petechii, krevní puchýř, spontánní hematom, hematom břišní stěny, anální krvácení, angina bullosa haemorrhagica, diseminovanou intravaskulární koagulaci, hemoragii oka, žaludeční krvácení, gastrointestinální krvácení, intrakraniální krvácení, podkožní krvácení, hemoroidální krvácení, jaterní hematom, intraabdominální krvácení, krvácení v ústech, krvácení z jícnu, pánevní hematom, periorbitální hematom, periorbitální krvácení, faryngeální krvácení, plicní kontuzi, purpuru, retroperitoneální hematom, kožní krvácení, subarachnoidální krvácení, krvácející střevní divertikl, oční hematom, hematemezu, krvácení, hemoragickou cévní mozkovou příhodu, jaterní krvácení, laryngeální krvácení,

- krvácení do dolní části trávicího traktu, melénu, menoragii, pozitivní okultní krvácení, postprocedurální krvácení, postmenopauzální krvácení, retinální krvácení, sklerální krvácení, subdurální krvácení, traumatický hemotorax, krvácení z nádoru, krvácení do horní části gastrointestinálního traktu, děložní krvácení, hematom cévy v místě vpichu, hematrózu a hematom.
- j Intersticiální plicní proces/pneumonitida zahrnuje intersticiální plicní proces, pneumonitidu, radiační pneumonitidu, restrikční plicní onemocnění, syndrom akutní respirační tísně, alveolitidu, bronchiolitidu, histiocytózu z Langerhansových buněk, plicní radiační poškození, cystické plicní onemocnění, plicní infiltraci a stíny na plicích.
- k Průjem zahrnuje průjem, anální inkontinenci, urgentní defekaci, časté pohyby střev a gastrointestinální hypermotilitu.
- l Sucho v ústech zahrnuje sucho v ústech a suché sliznice.
- m Bolest břicha zahrnuje bolest břicha, bolest v horní části břicha, břišní diskomfort, bolest v dolní části břicha a gastrointestinální bolest.
- n Zvracení zahrnuje zvracení, říhání a regurgitaci.
- o Stomatitida zahrnuje stomatitidu, ulceraci v ústech, zánět sliznice a puchýře na sliznici dutiny ústní.
- p Chylózní ascites zahrnuje chylózní ascites a ascites chylózní (MedDRA LLTs).
- q Vyrážka zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, dermatitidu, exfoliaci kůže, makulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, kopřivku, alergickou dermatitidu, exfoliativní vyrážku, papulózní vyrážku, morbiliformní vyrážku, svědivou vyrážku, vezikulární vyrážku, motýlovitý exantém, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, pustulózní vyrážku a kožní reakci.
- r Epifyzeolýza hlavičky femuru byla pozorována často (6,4 %) u pediatrických pacientů (ve věku <18 let) léčených selperkatinibem (n=47).
- s Erektální dysfunkce byla velmi často pozorována (12,4 %) u mužů léčených selperkatinibem v klinických studiích (n=986)
- t Edém zahrnuje periferní edém, edém obličeje, periorbitální edém, otok obličeje, lokalizovaný edém, periferní otok, generalizovaný edém, edém očních víček, otok oka, lymfedém, edém genitálií, otok skrota, angioedém, edém oka, edém, edém skrota, kožní edém, otok, orbitální edém, otok varlat, vulvovaginální otok, otok očníce, edém penisu, otok periorbity a otok očního víčka.
- u Únava zahrnuje únavu, astenii a malátnost.
- v Na základě laboratorních vyšetření. Procento je vypočítáno na základě počtu pacientů se vstupním hodnocením, u nichž byla k dispozici výchozí hodnota a alespoň jedna hodnota po začátku studie.

Popis vybraných nežádoucích účinků u pacientů užívajících selperkatinib

Zvýšení hladin aminotransferáz (zvýšení hladin AST/ALT)

Na základě laboratorních vyšetření byla hlášena zvýšení hladin ALT a AST u 59,4 %, resp. 61 % pacientů. Zvýšení hladin ALT nebo AST stupně ≥ 3 byla hlášena u 14,1 %, resp. 9,5 % pacientů. Medián doby do prvního vzniku byl: zvýšení hladiny AST 4,7 týdnů (rozmezí: 0,7; 227,9), zvýšení hladiny ALT 4,4 týdnů (rozmezí: 0,9; 186,1) ve studii LIBRETTO-001 zvýšení hladiny AST 5,1 týdně (rozmezí: 0,7; 88,1), zvýšení hladiny ALT 5,1 týdně (rozmezí: 0,7; 110,9) ve studii LIBRETTO-431 a zvýšení hladiny AST 6,1 týdně (rozmezí: 0,1; 85,1), zvýšení hladiny ALT 6,1 týdně (rozmezí: 0,1; 85,1) ve studii LIBRETTO-531.

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

Prodloužení QT intervalu

Z 837 pacientů ve studii LIBRETTO-001, u nichž bylo provedeno EKG, mělo 8,1 % pacientů po vstupu do studie maximální hodnotu QTcF > 500 ms a u 21,6 % pacientů došlo od začátku studie k maximálnímu prodloužení QTcF intervalu o > 60 ms oproti výchozí hodnotě. Ze 156 pacientů ve studii LIBRETTO-431, u nichž bylo provedeno EKG, mělo 5,1 % pacientů maximální hodnotu QTcF po vstupu do studie > 500 ms a u 16,7 % pacientů došlo k maximálnímu prodloužení QTcF intervalu o > 60 ms oproti výchozí hodnotě. Ze 191 pacientů ve studii LIBRETTO-531, u nichž bylo provedeno EKG, mělo 3,7 % pacientů po vstupu do studie maximální hodnotu QTcF > 500 ms a 17,8 % pacientů mělo maximální zvýšení intervalů QTcF o > 60 ms oproti výchozí hodnotě.

Ve studiích LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531 nebyly hlášeny žádné případy *torsade de pointes*, nežádoucí příhody stupně ≥ 3 nebo klinicky významné arytmie vznikající při léčbě, komorové tachykardie, fibrilace komor nebo flutter komor. Fatální případy náhlého úmrtí a srdeční zástavy byly hlášeny u pacientů s významnou anamnézou srdečních onemocnění. Ze všech studií dva

pacienti (0,2 %) léčbu seliperkatiniibem ukončili z důvodu prodloužení QT intervalu. Může být třeba přerušit podávání přípravku Retsevmo nebo upravit dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Hypertenze

U 837 pacientů, kterým byl měřen krevní tlak ve studii LIBRETTO-001, byl medián maximálního zvýšení oproti výchozí hodnotě systolického tlaku 32 mmHg (rozmezí: -15; +100). Výsledky měření diastolického krevního tlaku byly podobné, ale zvýšení bylo menšího rozsahu. Ve studii LIBRETTO-001 si pouze 10,3 % pacientů v průběhu léčby uchovalo svůj výchozí stupeň, u 40,7 % pacientů došlo ke zvýšení o 1 stupeň, u 38,5 % o 2 stupně a u 9,8 % o 3 stupně. Nežádoucí příhoda hypertenze vzniklá při léčbě byla hlášena u 44,8 % pacientů, kteří měli hypertenzi v anamnéze (u 28,2 % se stupněm 3, 4), a u 41,7 % pacientů, kteří hypertenzi v anamnéze neměli (u 14,1 % se stupněm 3, 4).

U 154 pacientů léčených seliperkatiniibem, kterým byl měřen krevní tlak v klinickém hodnocení LIBRETTO-431, si 23,4 % pacientů léčených seliperkatiniibem v průběhu léčby udrželo svůj výchozí stupeň; u 49,4 % došlo ke zvýšení o 1 stupeň; u 22,7 % došlo ke zvýšení o 2 stupně a u 3,3 % došlo ke zvýšení o 3 stupně.

Ze 192 pacientů léčených seliperkatiniibem, kterým byl měřen krevní tlak ve studii LIBRETTO-531, si 20,8 % pacientů léčených seliperkatiniibem během léčby uchovalo svůj výchozí stupeň; u 43,8 % došlo ke zvýšení o 1 stupeň; u 27,6 % došlo ke zvýšení o 2 stupně a u 6,8 % došlo ke zvýšení o 3 stupně. Hypertenze stupně 3 vzniklá při léčbě (definovaná jako maximální systolický krevní tlak vyšší než 160 mmHg) se objevila celkem u 19,8 % pacientů ve studii LIBRETTO-001; u 20,3 % pacientů ve studii LIBRETTO-431 a u 19,2 % pacientů ve studii LIBRETTO-531. Hypertenze stupně 4 vzniklá při léčbě byla hlášena u 0,1 % pacientů ve studii LIBRETTO-001 a u žádného pacienta ve studiích LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531.

K ukončení léčby z důvodu hypertenze došlo u dvou pacientů (0,2 %) ve studii LIBRETTO-001 a u žádného ve studiích LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531. 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 seliperkatiniibu 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 24,0 % (201/837) pacientů léčených seliperkatiniibem předchozí imunoterapii anti-PD-1/PD-L1. Hypersenzitivita se objevila u celkem 5,7 % (48/837) pacientů, kteří dostávali seliperkatiniib, včetně hypersenzitivity stupně 3 u 1,9 % (16/837) pacientů.

Ze 48 pacientů s hypersenzitivitou ve studii LIBRETTO-001 mělo 54,2 % (26/48) NSCLC a dostalo předchozí léčbu imunoterapií anti-PD-1/PD-L1.

Hypersenzitivita stupně 3 se vyskytla u 3,5 % (7/201) z těch pacientů, kteří byli předtím léčeni imunoterapií anti-PD-1/PD-L1 ve studii LIBRETTO-001.

Ve studii LIBRETTO-001 byl medián doby do nástupu příznaků 1,9 týdne (rozmezí: 0,7 až 203,9 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.

Do studie LIBRETTO-431 byli zařazeni pacienti s pokročilým nebo metastazujícím NSCLC.

Hypersenzitivita se vyskytla celkem u 1,9 % (3/158) pacientů užívajících seliperkatiniib, včetně hypersenzitivity stupně 3 u 0,6 % (1/158) pacientů. V integrované analýze pacientů s NSCLC, kteří užívali seliperkatiniib a byli dříve léčeni anti-PD-1/PD-L1 terapií ve studiích LIBRETTO-001 a LIBRETTO-431 (n = 205), se hypersenzitivita vyskytla u 16,6 % pacientů, včetně hypersenzitivity stupně ≥ 3 u 5,9 % pacientů.

Do studie LIBRETTO-531 byli zařazeni pacienti s pokročilým nebo metastazujícím MTC.

Hypersenzitivita se vyskytla u 1 pacienta (0,5 % [1/193]) léčeného seliperkatiniibem. U tohoto 1 pacienta se vyskytla hypersenzitivita 3. stupně.

Může být třeba přerušit podávání přípravku Retsevmo nebo upravit dávku. (viz bod 4.2).

Krvácení

Krvácivé příhody stupně ≥ 3 se objevily u 2,5 % pacientů léčených seliperkatiniibem ve studiích LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531. Ve studii LIBRETTO-001 se jednalo o 4 (0,5 %) pacienty s fatálními krvácivými příhodami (jednalo se o dva případy cerebrálního krvácení, a

o jeden případ krvácení v oblasti tracheostomie a o jednu hemoptýzu). Ve studiích LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531 nebyly u pacientů léčených seliperkatinibem hlášeny žádné fatální krvácivé příhody. Medián doby do vzniku byl 34,1 týdnů (rozmezí: 0,1 týdne až 234,6 týdnů) ve studii LIBRETTO-001, 16,8 týdnů (rozmezí: 1,1 až 94,1 týdne) ve studii LIBRETTO-431 a 10,7 týdnů (rozmezí: 1,0 až 124,1 týdne) ve studii LIBRETTO-531.

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

Další informace o zvláštních populacích

Pediatrickí pacienti

Ve studii LIBRETTO-001 byli 3 pacienti ve věku <18 let (rozmezí: 15–17 let) s MTC s mutací RET. Ve studii LIBRETTO-121 bylo 8 pacientů ve věku <18 let (rozmezí: 12–17 let) s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze. Ve studii LIBRETTO-531 byl 1 pacient ve věku 12 let s MTC s mutací RET. U pacientů ve věku <18 let léčených seliperkatinibem byly hlášeny případy epifyzeolýzy hlavice femuru (viz bod 4.4). U dětí do 18 let nebyly zjištěny žádné další specifické bezpečnostní nálezy.

Starší pacienti

Z pacientů užívajících seliperkatinib bylo 24,47 % ve věku ≥ 65–74 let, 8,6 % ve věku 75–84 let a 1,0 % ve věku ≥ 85 let ve studii LIBRETTO-001. Ve studii LIBRETTO-431 bylo 26,6 % z pacientů užívajících seliperkatinib ve věku ≥ 65–74 let; 9,5 % ve věku 75–84 let a 1,3 % ve věku ≥ 85 let. Ve studii LIBRETTO-531 bylo 20,2 % z pacientů užívajících seliperkatinib ve věku ≥ 65–74 let; 5,2 % ve věku 75–84 let a žádný nebyl ve věku ≥ 85 let. Frekvence hlášených závažných nežádoucích příhod byla vyšší u pacientů ve věku ≥ 65–74 let (58,0 %), 75–84 let (62,5 %) a ≥ 85 let (100,0 %) než u pacientů ve věku <65 let (46,7 %) ve studii LIBRETTO-001 a u pacientů ve věku ≥ 65–74 let (38,1 %), 75–84 let (46,7 %), ≥ 85 let (50,0 %) než u pacientů ve věku <65 let (31,3 %) ve studii LIBRETTO-431. Ve studii LIBRETTO-531 byla frekvence hlášených závažných nežádoucích příhod vyšší u pacientů ve věku 75–84 let (50 %) než u pacientů ve věku <65 let (20,8 %) a 65–74 let (17,9 %).

Ve studii LIBRETTO-001 byla frekvence nežádoucích příhod vedoucích k ukončení podávání seliperkatinibu vyšší u pacientů ve věku ≥ 65–74 let (10,1 %), 75–84 let (19,4 %) a ≥ 85 let (37,5 %) než u pacientů ve věku <65 let (7,6 %). Ve studii LIBRETTO-431 byla frekvence nežádoucích příhod vedoucích k ukončení podávání seliperkatinibu vyšší u pacientů ve věku ≥ 65–74 let (14,3 %), 75–84 let (20,0 %) než u pacientů ve věku <65 let (7,1 %). U žádného pacienta ve věku ≥ 85 let nedošlo k ukončení podávání seliperkatinibu kvůli nežádoucím příhodám. Ve studii LIBRETTO-531 byla frekvence nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby seliperkatinibem vyšší u pacientů ve věku 75–84 let (10 %) a ≥ 65–74 let (7,7 %) než u pacientů ve věku <65 let (3,5 %).

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

Príznaky předávkování nebyly stanoveny. V případě podezření na předávkování je třeba poskytnout podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, 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 izoform 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 drivers 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 elektrofyzilogie

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, karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze, u ostatních solidních nádorů 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. Účinnost přípravku Retsevmo u NSCLC s pozitivitou RET fúze byla potvrzena ve studii LIBRETTO-431 fáze 3 (viz část „NSCLC s pozitivitou RET fúze bez předchozí systémové léčby“). Účinnost přípravku Retsevmo u MTC s mutací RET byla potvrzena ve studii fáze 3 LIBRETTO-531 (viz bod Medulární karcinom štítné žlázy s mutací RET neléčený vandetanibem a kabozantinibem (MTC)).

Studie LIBRETTO-001 mělo 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. 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 progresu 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 výskyt objektivní odpovědi na léčbu (*objective 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).

NSCLC s pozitivitou RET fúze bez předchozí systémové léčby

LIBRETTO-431

Účinnost přípravku Retsevmo u NSCLC s pozitivitou RET fúze byla potvrzena ve studii LIBRETTO-431, multicentrické, randomizované, otevřené srovnávací studii fáze 3, která porovnávala seliperkatinib s léčbou na bázi platiny a pemetrexedem v kombinaci s pembrolizumabem nebo bez něj u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s pozitivitou RET fúze. Do studie byli zařazeni dospělí pacienti s histologicky potvrzeným, neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC bez předchozí systémové léčby metastazujícího onemocnění. Do studie byli zařazeni i pacienti, kteří dostávali adjuvantní nebo neoadjuvantní léčbu, pokud byla poslední dávka léčby dokončena nejméně 6 měsíců před randomizací. Pacienti dostávali 160 mg seliperkatinibu dvakrát denně (zahajovací dávka), nebo léčbu na bázi platiny a pemetrexedu v kombinaci s pembrolizumabem nebo bez něj. Pacienti byli stratifikováni podle geografické oblasti (východní Asie vs. ostatní), výskytu mozkových metastáz hodnoceného zkoušejícím na začátku studie (nepřítomné či neznámé vs. přítomné) a podle toho, zda zkoušející zamýšlel (před randomizací) pacienta léčit pembrolizumabem nebo ne. Primárním hodnoceným parametrem účinnosti bylo PFS podle kritérií RECIST 1.1 hodnocené BICR. Sekundární hodnocené parametry účinnosti zahrnovaly OS, ORR/DOR/DCR podle BICR, intrakraniální ORR/DOR hodnocené BICR a dobu do zhoršení plicních příznaků hodnocenou pomocí NSCLC-SAQ.

Z 261 pacientů zařazených a randomizovaných do studie LIBRETTO-431 v rámci populace se záměrem léčit (ITT - *Intention to Treat*), bylo 212 pacientů stratifikováno podle záměru zkoušejícího (před randomizací) léčit pacienta pembrolizumabem, aby se vytvořila populace ITT-pembrolizumab. V populaci ITT-pembrolizumab dostávalo 129 pacientů seliperkatinib, zatímco 83 pacientů dostávalo chemoterapii na bázi platiny s pemetrexedem a s pembrolizumabem. Medián věku pacientů v populaci ITT-pembrolizumab byl 61,5 let (rozmezí: 31 až 84 let). Z těchto pacientů 53,3 % byly ženy; 41,3 % pacientů byli běloši; 56,3 % byli Asijci, 1 % byli černoši. Nikdy nekouřilo 67,9 % pacientů. V populaci ITT-pembrolizumab mělo 93 % metastazující onemocnění a 20,3 % pacientů mělo při vstupu do studie metastázy v CNS. Výkonnostní stav ECOG byl hlášen jako 0–1 (96,7 %) nebo 2 (3,3 %). Nejčastějším fúzním partnerem byl KIF5B (44,8 %), následovaný CCDC6 (9,9 %). Studie splnila svůj primární cílový parametr, kterým bylo zlepšení PFS jak v populaci ITT-pembrolizumab, tak v populaci ITT. Primární výsledky účinnosti pro populaci ITT-pembrolizumab u dosud neléčených pacientů s NSCLC s pozitivitou RET fúze jsou shrnuty v tabulce 4 a na obrázku 1.

Tabulka 4 LIBRETTO-431: souhrn údajů týkajících se účinnosti (hodnocení BICR, populace ITT-pembrolizumab)

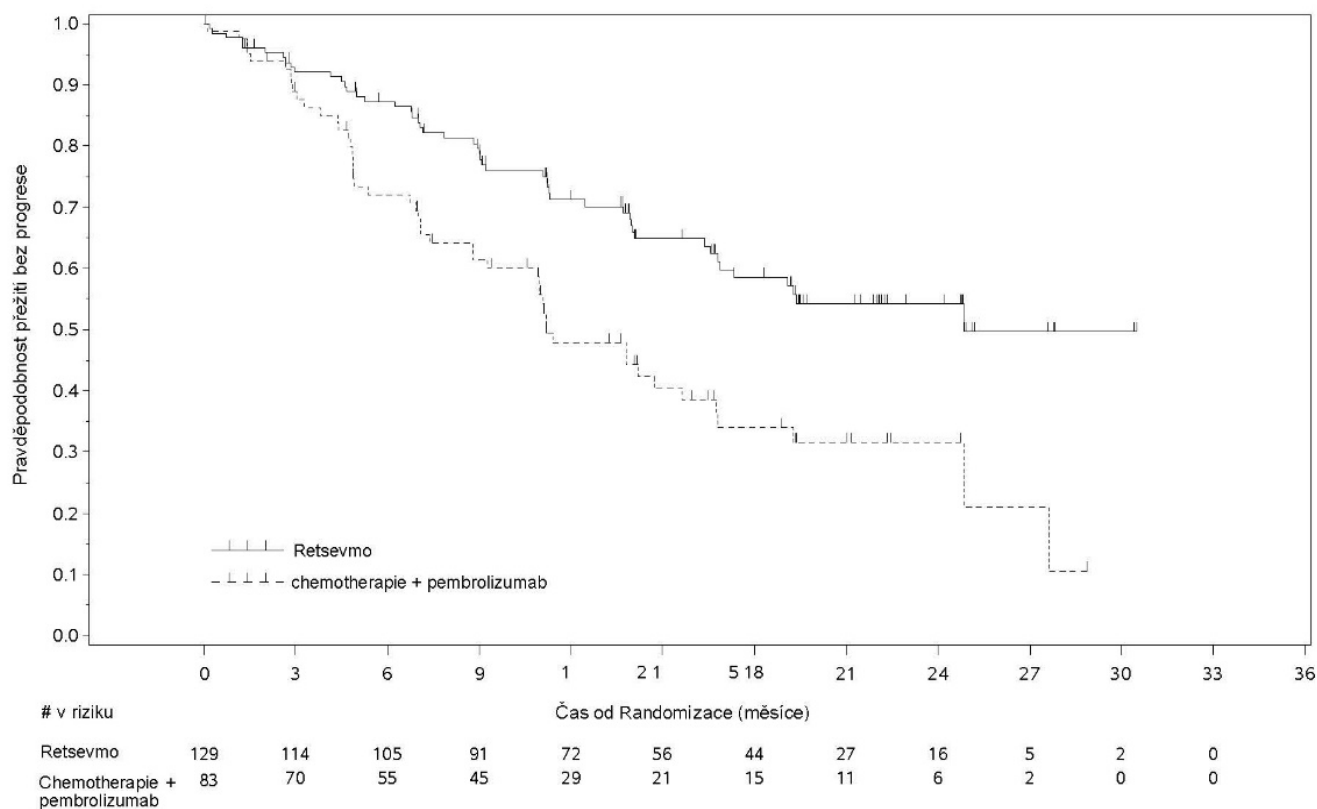
	Selperkatinib	Kontrola (chemoterapie na bázi platiny s pemetrexedem a pembrolizumab)
Přežití bez progresce	n = 129	n = 83
Medián [měsíce] (95% CI)	24,84 (16,89; NE)	11,17 (8,77; 16,76)
Poměr rizik (95% CI)	0,465 (0,309; 0,699)	
Stratifikovaný log rank test, p-hodnota	0,0002	
24měsíční PFS (%) (95% CI)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
Objektivní odpověď (CR + PR)		
% (95% CI)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
Kompletní odpověď n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Částečná odpověď n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Trvání odpovědi*		
Medián [měsíce] (95% CI)	24,18 (17,94; NE)	11,47 (9,66; 23,26)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi		
24 měsíců (95% CI)	59,6 (47,5; 69,8)	22,8 (6,3; 45,5)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 17,97 měsíců (25., 75. percentil: 12,32; 21,03) v rameni se selperkatinibem a 14,55 měsíců (25., 75. percentil: 9,69; 20,73) v kontrolním rameni.

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 1. květen 2023.

Obrázek 1. LIBRETTO-431: Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresce (hodnocení BICR, populace ITT-pembrolizumab)



Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 1. květen 2023

Data OS nebyla v době primární analýzy PFS dostatečně zralá pro hodnocení. V době aktualizace deskriptivní průběžné analýzy OS (43 % předem specifikovaných událostí OS pro finální analýzu, s uzavřením sběru dat 1. května 2024) bylo v populaci ITT pozorováno 75 událostí napříč oběma rameny a HR byl 1,259 [95% CI: 0,777, 2,040]; $p=0,3496$). Po 30 měsících bylo odhadované celkové přežití 71 % (95% CI: 63, 78) v rameni se seliperkatinibem a 76 % (95% CI: 66, 84) v kontrolním rameni. Celkové přežití může být ovlivněno nerovnováhou v léčbě po progresi. Ze 68 pacientů v kontrolním rameni, kteří měli progresi onemocnění, 50 pacientů (74 %) dostalo při progresi seliperkatinib. Ze 71 pacientů v rameni se seliperkatinibem, kteří měli progresi onemocnění, 16 (23 %) dostalo chemoterapii a/nebo terapii inhibitory imunitních kontrolních bodů a 44 (62 %) pokračovalo v léčbě seliperkatinibem.

V populaci ITT-pembrolizumab seliperkatinib významně oddálil dobu do zhoršení příznaků NSCLC hlášených pacienty dle měření celkového skóre dotazníku pro posouzení příznaků NSCLC- (*Symptom Assessment Questionnaire*) (zvýšení o ≥ 2 body) v porovnání s kontrolní skupinou (HR: 0,34 [95% CI: 0,20; 0,55]; v rameni se seliperkatinibem nebylo dosaženo mediánu času do zhoršení oproti 1,9 měsíce [95% CI: 0,7; 6,6]) v kontrolním rameni. Dále seliperkatinib významně oddálil dobu do potvrzeného zhoršení tělesných funkcí a udržel celkovou kvalitu života v průběhu času.

LIBRETTO-001

Ze 362 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 Asijci, 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 5.

Tabulka 5 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	69
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	82,6 (71,6; 90,7)
Kompletní odpověď n (%)	5 (7,2)
Částečná odpověď n (%)	52 (75,4)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián, 95% CI	20,23 (15,4; 29,5)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 6 měsíců (95% CI)	87,5 (75,5; 93,8)
≥ 12 měsíců (95% CI)	66,7 (52,4; 77,6)

*Medián trvání následného sledování byl 37,09 měsíců (25.; 75. percentil: 24,0; 45,1)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023

Již léčený NSCLC s pozitivitou *RET* fúze

Celkem 247 pacientů podstoupilo předchozí chemoterapii na bázi platiny ve studii LIBRETTO-001. 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 Asijci, 4,9 % byli černoši a 66,8 % nikdy nekouřilo. Většina pacientů (98,8 %) 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 (97,1 %) 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) (31,6 %) a taxany (34,8 %); 41,3 % mělo

jinou systémovou léčbu. Výsledky účinnosti u pacientů s již léčeným NSCLC s pozitivitou RET fúze jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	247
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	61,5 (55,2; 67,6)
Kompletní odpověď n (%)	20 (8,1)
Částečná odpověď n (%)	132 (53,4)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián 95% CI	31,6 (20,4; 42,3)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 6 měsíců (95% CI)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 měsíců (95% CI)	73,0 (65,0; 79,5)

*Medián trvání následného sledování byl 39,52 měsíců (25.; 75. percentil: 24,6; 45,0)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023

Odpověď v CNS u NSCLC s pozitivitou RET fúze

ORR v CNS hodnocená pomocí BICR byla ve studii LIBRETTO-431 82,4 % (14/17 95% CI: 56,6; 96,2) u 17 pacientů s měřitelnými mozgovými metastázami ve výchozím stavu léčených seliperkatinibem, vs. 58,3 % (7/12 95% CI: 27,7; 84,4) u 12 pacientů v kontrolním rameni populace ITT-embrolizumab. CR byla pozorována u 6/17 (35,3 %) pacientů v rameni se seliperkatinibem oproti 2/12 (16,7 %) pacientů v kontrolním rameni. S mediánem doby sledování DOR 9,92 měsíce (95% CI: 7,66; 18,10) v rameni se seliperkatinibem a 12,68 měsíců (95% CI: 2,79; NE) v kontrolním rameni nebylo u seliperkatinibu mediánu DOR dosaženo (95% CI: 7,62; NE) v porovnání s 13,4 měsíce (95% CI: 3,45; NE) v kontrolním rameni. U 192 pacientů, u nichž jsou k dispozici výchozí intrakraniální skeny, byl poměr rizik pro dobu do progresu do CNS z konkrétní příčiny, hodnocený BICR, 0,28; 95% CI: 0,12; 0,68 (HR 0,17; 95% CI: 0,04; 0,69 pro 150 pacientů bez výchozích intrakraniálních metastáz a HR 0,61; 95% CI: 0,19; 1,92 pro 42 pacientů s výchozími intrakraniálními metastázami). K první příhodě progresu do CNS došlo u 8 pacientů (6,7 %) v rameni se seliperkatinibem v porovnání s 13 pacienty (18,1 %) v kontrolním rameni.

ORR u CNS hodnocená IRC byla 84,6 % (22/26; 95% CI: 65,1; 95,6) u 26 pacientů s měřitelným onemocněním ve studii LIBRETTO-001. CR byla pozorována u 7 (26,9 %) pacientů a PR u 15 (57,5 %) pacientů. Medián CNS DOR byl 9,36 měsíce (95% CI: 7,4; 15,3).

Systémovou léčbou dosud neléčený karcinom štítné žlázy s RET fúzí

Z pacientů s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze, kteří dosud nedostávali jinou systémovou terapii než radioaktivní jód a byli zařazeni do studie LIBRETTO 001, mělo 24 pacientů možnost být sledováno po dobu nejméně 6 měsíců a byli považováni za způsobilé k hodnocení účinnosti. Medián věku byl 60,5 roku (rozmezí 20 až 84 let). 58,3 % pacientů byli muži a 75 % pacientů byli běloši. Výkonnostní stav ECOG byl hlášen jako 0-1 (95,8 %) nebo 2 (4,2 %). 100 % pacientů mělo v anamnéze metastazující onemocnění. Před zařazením do studie dostávalo 22 z 24 pacientů (91,7 %) radioaktivní jód, a bylo proto považováno za radiojod refrakterní. Různé histologie zastoupené u 24 pacientů zahrnovaly: papilární karcinom (n=23) a špatně diferencovaný karcinom (n=1). Nejčastějším fúzním partnerem byl CCDC6 (62,5 %) následovaný NCOA4 (29,2 %). Výsledky účinnosti u systémovou léčbou dosud neléčených pacientů s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	24
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	95,8 (78,9; 99,9)
Kompletní odpověď n (%)	5 (20,8)
Částečná odpověď n (%)	18 (75,0)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián 95% CI	NE (42,8; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 12 měsíců (95% CI)	100,0 (NE; NE)
≥ 24 měsíců (95% CI)	90,9 (50,8; 98,7)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 17,81 měsíců (25.; 75. percentil: 9,2; 42,3)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023

Dříve léčený karcinom štítné žlázy s pozitivitou RET fúze

Z pacientů s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze, kteří již byli léčeni 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 41 pacientů. Medián věku byl 58 let (rozmezí od 25 do 88 let). Z toho 43,9 % pacientů byli muži. Celkem 58,5 % pacientů byli běloši, 29,3 % Asijci, 7,3 % černoši. Pacienti měli výkonnostní stav dle ECOG 0–1 (92,7 %) nebo 2 (7,3 %). Celkem 100 % pacientů mělo metastazující onemocnění. Medián počtu předchozích systémových terapií, které pacienti obdrželi, byl 3 (rozmezí: 1–7). Nejčastější předchozí léčba zahrnovala radioaktivní jód (73,2 %), MKI (85,4 %). Jinou systémovou léčbu obdrželo 9,8 % pacientů. Populace 41 pacientů zahrnovala různé histologické typy onemocnění: papilární (n = 31), špatně diferencovaný (n = 5), anaplastický karcinom (n = 4) a karcinom z Hurthleho buněk (n = 1). Nejčastějším fúzním partnerem byl CCDC6 (61,0 %) a NCOA4 (19,5 %).

Výsledky účinnosti u pacientů s již léčeným karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	41
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	85,4 (70,8; 94,4)
Kompletní odpověď n (%)	5 (12,2)
Částečná odpověď n (%)	30 (73,2)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián (95% CI)	26,7 (12,1; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 12 měsíců (95% CI)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 měsíců (95% CI)	50,7 (30,4; 67,8)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 33,87 měsíců (25.; 75. percentil: 12,9; 44,8)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023.

LIBRETTO-531

Účinnost přípravku Retsevmo u MTC s mutací RET byla potvrzena v multicentrické, randomizované, otevřené srovnávací studii fáze 3, která porovnávala seliperkatinib s kabozantinibem nebo vandetanibem dle výběru lékaře u pacientů s progredujícím, pokročilým MTC s mutací RET dosud neléčeným inhibitory kinázy. Vhodní k zařazení do studie byli dospělí nebo dospívající pacienti s histologicky potvrzeným, neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím MTC bez předchozí léčby inhibitory kinázy. Pacienti dostávali 160 mg seliperkatinibu dvakrát denně (počáteční dávka) nebo kabozantinib (140 mg jednou denně), případně vandetanib (300 mg jednou denně) dle výběru lékaře. Pacienti byli stratifikováni podle mutace RET (M918T vs. jiné) a zamýšlené léčby, pokud by byli randomizováni do kontrolního ramene (kabozantinib vs. vandetanib). Primárním hodnoceným parametrem účinnosti bylo PFS dle RECIST 1,1 hodnocené BICR. Klíčové sekundární hodnocené parametry účinnosti zahrnovaly přežití bez selhání léčby (TFFS - *treatment failure-free survival*) a komparativní snášenlivost a další sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly OS a ORR/DOR hodnocené BICR.

Z 291 pacientů zařazených a randomizovaných ve studii LIBRETTO-531 do populace ITT bylo 193 randomizováno do ramene se seliperkatinibem a 98 do kontrolního ramene. Z 98 pacientů randomizovaných do kontrolního ramene bylo 73 stratifikováno k léčbě kabozantinibem a 25 vandetanibem. Medián věku pacientů v populaci ITT byl 55 let (rozmezí: 12 až 84 let). 37,1 % pacientů byly ženy. 69,4 % pacientů byli běloši, 27,7 % Asijci 2,9 % černoši. Většina pacientů (77 %) měla při zařazení metastazující onemocnění. Výkonnostní stav ECOG byl hlášen jako 0-1 (98,3 %) nebo 2 (1 %). Nejčastější mutací byla mutace M918T (62,5 %). Studie splnila svůj primární cíl, kterým bylo zlepšení PFS v populaci ITT. Výsledky účinnosti v populaci ITT jsou shrnuty v tabulce 9 a na obrázku 2.

Tabulka 9 LIBRETTO-531: Souhrn údajů týkajících se účinnosti (hodnocení BICR, populace ITT)

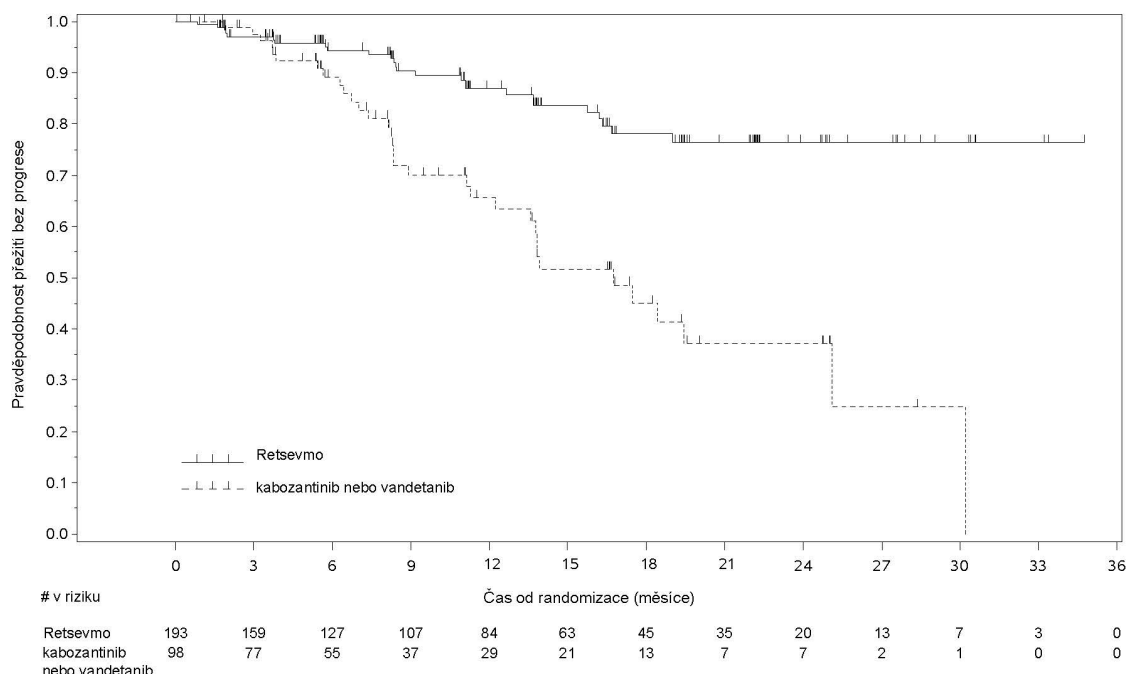
	Selperkatinib	Kontrola (kabozantinib nebo vandetanib)
Přežití bez progresu	n = 193	n = 98
Medián [měsíce] (95% CI)	NE (NE, NE)	16,76 (12,22; 25,10)
Poměr rizik (95% CI)	0,280 (0,165; 0,475)	
Stratifikovaný log rank test, p-hodnota	<0,0001	
30měsíční PFS (%) (95% CI)	76,4 (66,5; 83,8)	24,8 (6,9; 48,3)
Přežití bez selhání léčby (<i>Treatment failure-free survival</i>)*	n = 193	n=98
Medián [měsíce] (95% CI)	NE (NE, NE)	13,93 (11,27; 25,10)
Poměr rizik (95% CI)	0,254 (0,153; 0,423)	
Stratifikovaný log rank test, p-hodnota	<0,0001	
30měsíční TFFS (%) (95% CI)	75,8 (65,9; 83,2)	25,3 (7,2; 48,8)
Objektivní odpověď (CR + PR)		
% (95% CI)	69,4 (62,4; 75,8)	38,8 (29,1; 49,2)
Kompletní odpověď n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Částečná odpověď n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)#		
Medián [měsíce] (95% CI)	NE (NE, NE)	16,56 (10,41; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi		
≥ 24 měsíců (95% CI)	79,1 (66,9; 87,2)	NE (NE, NE)

NE = nelze odhadnout

*Přežití bez selhání léčby je definováno jako doba od randomizace do prvního výskytu: dokumentované radiografické progresu onemocnění podle RECIST 1.1 nebo nepřijatelné toxicity vedoucí k ukončení léčby podle hodnocení zkoušejícího, nebo úmrtí z jakékoli příčiny.

Medián trvání následného sledování byl 11,14 měsíce (25.; 75. percentil: 5,62; 16,62) v rameni se selperkatinibem a 12,81 měsíce (25.; 75. percentil: 6,34; 15,51) v kontrolním rameni
Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 22. květen 2023.

Obrázek 2. LIBRETTO-531: Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresse (hodnocení BICR, populace ITT)



Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 22. květen 2023.

V době primární analýzy PFS bylo pozorováno napříč oběma rameny studie celkem 18 OS událostí. V populaci ITT byl OS HR 0,374 ([95% CI: 0,147; 0,949]). Míra cenzorování byla 95,9 % v rameni se selperkatinibem a 89,8 % v kontrolním rameni.

Porovnání snášenlivosti bylo hodnoceno u 242 pacientů (rameno se selperkatinibem, n=161; kontrolní rameno, n=81). V rameni se selperkatinibem byl statisticky významně nižší podíl doby léčby, kdy pacienti hlásili „vysoký stupeň zátěže nežádoucími účinky“ (8 %) než v kontrolním rameni (24 %) (95% CI: -23 %, -10 %, p<0,0001), dle hodnocení pomocí „Functional Assessment of Cancer Therapy“ položky GP5 odpověď 3 „Docela dost“ nebo 4 „Velmi hodně“.

Při pozdější analýze OS s ukončením sběru dat 11. března 2024 bylo pozorováno 26 událostí napříč oběma rameny a HR byl 0,275 (95% CI: 0,124, 0,608). PFS HR pro tuto analýzu byl 0,202 (95% CI: 0,128; 0,320) a ORR pro selperkatinib byla 82,4 % ve srovnání s 43,9 % pro kontrolní rameno.

LIBRETTO-001

Z 324 pacientů s MTC s mutací *RET* zařazených do studie LIBRETTO-001, bylo 143 neléčených kabozantinibem a vandetanibem. Z tohoto počtu nebylo 116 dosud léčeno žádnou systémovou léčbou a 27 dříve dostávalo jinou systémovou léčbu. Medián věku pacientů neléčených kabozantinibem a vandetanibem byl 57 let (rozmezí 15 až 87 let). Dva pacienti (1,4 %) byli ve věku <18 let, 58,0 % pacientů byli muži. Celkem 86,7 % pacientů byli běloši, 5,6 % byli Asijci, 1,4 % byli černoši. Většina pacientů (97,9 %) měla při zařazení do studie metastazující onemocnění. Výkonnostní stav dle ECOG byl hlášen jako 0–1 (95,9 %) nebo 2 (4,2 %). Nejčastější mutací byla M918T (60,1 %), následovaná extracelulárními mutacemi cysteinu (23,8 %). Výsledky účinnosti u pacientů s MTC s mutací *RET* neléčených kabozantinibem a vandetanibem jsou shrnuty v tabulce 10.

Tabulka 10 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	143
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	82,5 (75,3; 88,4)
Kompletní odpověď n (%)	34 (23,8)
Částečná odpověď n (%)	84 (58,7)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián, 95% CI	NE (51,3; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 12 měsíců (95% CI)	91,4 (84,6; 95,3)
≥ 24 měsíců (95% CI)	84,1 (75,9; 89,7)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 39,4 měsíce (25.; 75. percentil: 32,3; 45,4)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023.

Dříve léčený medulární karcinom štítné žlázy s mutací RET

Z pacientů s MTC s mutací *RET*, kteří byli zařazeni do studie LIBRETTO-001, bylo 152 dříve léčeno kablozantinibem 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, 63,8 % pacientů byli muži. Celkem 90,1 % pacientů byli běloši, 1,3 % Asijci a 1,3 % byli černoši. Pacienti měli výkonnostní stav dle ECOG 0-1 (92,7 %) nebo 2 (7,2 %). Celkem 98,0 % pacientů mělo metastazující onemocnění. Nejčastější mutací byla M918T (65,1 %) následovaná extracelulárními mutacemi cysteinu (15,8 %). Celkem 100 % (n = 152) pacientů obdrželo předchozí systémovou léčbu, medián počtu předchozích režimů systémové léčby byl 2 a 27,6 % (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 10.

Tabulka 11 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	152
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	77,6 (70,2; 84,0)
Kompletní odpověď n (%)	19 (12,5)
Částečná odpověď n (%)	99 (65,1)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián (95% CI)	45,3 (33,6; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 12 měsíců (95% CI)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 měsíců (95% CI)	66,4 (56,3; 74,7)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 38,3 měsíce (25.; 75. percentil: 23,0; 46,1)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023.

Jiné solidní nádory s pozitivitou RET fúze

Účinnost byla hodnocena u 52 pacientů s RET fúze pozitivními nádory jinými než NSCLC a karcinom štítné žlázy, které vykazovaly progresi onemocnění v průběhu nebo po předchozí systémové léčbě a které neměly žádné další uspokojivé možnosti léčby. Medián věku byl 54 let (rozmezí 21 až 85 let); ženy tvořily 51,9 %; bělochů bylo 67,3 %, Asijců 25,0 % a černocho 5,8 %; Výkonnostní stav ECOG byl 0-1 (92,3 %) nebo 2 (7,7 %) a 96,2 % pacientů mělo metastatické onemocnění. Čtyřicet sedm

pacientů (90,4 %) bylo léčeno předchozí systémovou léčbou s mediánem 2 předchozích systémových terapií (rozmezí 0 až 9) a 28,8 % obdrželo 3 nebo více předchozích systémových terapií. Žádný pacient nebyl dříve léčen selektivním inhibítozem RET. Nejčastějšími nádory byly nádory pankreatu (25 %), tlustého střeva (25 %) a slinných žláz (7,7 %). Nejčastějšími fúzními partnery byly NCOA4 (34,6 %), CCDC6 (17,3 %) a KIF5B (11,5 %). Výsledky účinnosti u solidních nádorů s pozitivitou RET fúze jiných než NSCLC a karcinom štítné žlázy jsou shrnuty v tabulce 12 a tabulce 13.

Tabulka 12 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	52
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	44,2 (3,5; 58,7)
Kompletní odpověď n (%)	3 (5,8)
Částečná odpověď n (%)	20 (38,5)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián (95% CI)	37,19 (13,3; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥6 měsíců (95% CI)	84,7 (59,5; 94,8)
≥12 měsíců (95% CI)	79 (53,1; 91,6)

*Medián trvání následného sledování byl 28,55 měsíce (25., 75. percentil: 11,2; 40,9)

NE = nelze odhadnout

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023.

Tabulka 13 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi podle typu nádoru

Typ nádoru	Pacienti (n = 52)	ORR (hodnocení IRC)		DOR rozmezí (měsíce)
		n (%)	95% CI	
pankreatu	13	7 (53,8)	25,1; 80,8	2,50; 52,14
kolorekta	13	4 (30,8)	9,1; 61,4	1,84+; 13,31
slinných žláz	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	5,72; 37,19
cholangiokarcinom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,82
primární neznámý	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,23
sarkom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	31,44+
prsu	2	PR, CR	NA	2.30+; 17,28
xantogranulom	2	NE, NE ^a	NA	NA
kožní karcinom	2	NE, PR	NA	14,82+
karcinoid	1	PR	NA	40,94+
vaječníků	1	PR	NA	28,55+
plicní karcinosarkom	1	NE	NA	NA
rektální neuroendokrinní	1	NE	NA	NA
tenkého střeva	1	CR	NA	24,54
neuroendokrinní	1	PR	NA	3,54+

malobuněčný plicní nádor	1	SD	NA	NA
--------------------------	---	----	----	----

+ označuje trvajících odpověď.

^a Jeden pacient s xantogranulomem měl onemocnění, které nemohlo být hodnoceno pomocí IRC, protože kůže byla jediným místem onemocnění. Na základě hodnocení zkoušejícího měl tento pacient CR.

CI = interval spolehlivosti (confidence interval), CR = kompletní odpověď (complete response), DOR = délka trvání odpovědi (duration of response), NA = nelze použít, NE = nelze hodnotit, ORR = výskyt objektivní odpovědi na léčbu (objective response rate), PR = částečná odpověď (partial response), SD = stabilizované onemocnění (stable disease).

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023.

Vzhledem k vzácnému výskytu nádorů s pozitivitou RET fúze byli studováni pacienti s různými typy nádorů s omezenými počty pacientů u některých typů nádorů, což způsobilo nejistotu odhadu ORR u jednotlivých typů nádorů. ORR v celé populaci nemusí odrážet očekávanou odpověď u konkrétního typu nádoru.

Pediatrická populace

K 13. lednu 2023 bylo v probíhající studii fáze 1/2 LIBRETTO 121 u pediatrických pacientů s pokročilým solidním nebo primárním nádorem CNS s aktivační alterací RET léčeno 10 pacientů s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze ve věku 12 až ≤ 21 let. Z těchto 10 pacientů bylo 8 pacientů mladších 18 let. Z těchto 10 pacientů byli 4 dříve léčeni pouze radioaktivním jódem, 2 byli dříve léčeni systémovou léčbou, která nezahrnovala radioaktivní jód, a 4 nebyli dříve léčeni žádnou systémovou léčbou. U všech 10 pacientů byla dle IRC míra objektivní odpovědi 60,0 % (95% CI: 26,2; 87,8). U 3 pacientů byla potvrzena kompletní odpověď, zatímco u 3 pacientů byla potvrzena částečná odpověď.

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

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného 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 akumulárního poměru po podání 160 mg dvakrát denně byl 3,4násobný. 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 slabým 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.

Lékové formy selperkatinibu v tvrdých tobolkách a potahovaných tabletách jsou bioekvivalentní.

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 203,1 (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 [^{14}C] 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 5,5 (45 %) l/h a poločas 26,5 hodin. Po perorálním podání jedné radioaktivně značené [^{14}C] 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: 12 let až 92 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 studováni.

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 pozorována 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 hyperfosfatemii. 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 (fýzy). 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 nejednoznačná 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.

Embryotoxická / teratogenita

Na základě údajů získaných v reprodukčních studiích na zvířatech a svému mechanismu účinku může selperkatinib poškodit plod, pokud by byl podáván těhotné ženě. 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 orgánů, 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

3 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: 13. ledna 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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

Retsevm 40 mg potahované tablety
Retsevm 80 mg potahované tablety
Retsevm 120 mg potahované tablety
Retsevm 160 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Retsevm 40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg selperkatinibu.

Retsevm 80 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg selperkatinibu.

Retsevm 120 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 120 mg selperkatinibu.

Retsevm 160 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg selperkatinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Retsevm 40 mg potahované tablety

Světle šedá, kulatá tableta s vyraženým „5340“ na jedné straně a vyraženým „Ret 40“ na straně druhé. Průměr tablety je přibližně 6 mm.

Retsevm 80 mg potahované tablety

Tmavě červenofialová, kulatá tableta s vyraženým „6082“ na jedné straně a vyraženým „Ret 80“ na straně druhé. Průměr tablety je přibližně 7,3 mm.

Retsevm 120 mg potahované tablety

Světle fialová, kulatá tableta s vyraženým „6120“ na jedné straně a vyraženým „Ret 120“ na straně druhé. Průměr tablety je přibližně 8,75 mm.

Retsevm 160 mg potahované tablety

Světle růžová, kulatá tableta s vyraženým „5562“ na jedné straně a vyraženým „Ret 160“ na straně druhé. Průměr tablety je přibližně 9,75 mm.

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* inhibítorem
- pokročilými solidními nádory s pozitivitou *RET* fúze, kdy možnosti léčby necílící na *RET* poskytují omezený klinický přínos nebo byly vyčerpány (viz body 4.4 a 5.1)

Přípravek Retsevmo je indikován v monoterapii k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s:

- pokročilým karcinomem štítné žlázy s pozitivitou *RET* fúze, kteří nereagují na léčbu radioaktivním jódem (pokud je léčba radioaktivním jódem vhodná)
- 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 mutace (MTC) nebo fúze genu *RET* (všechny ostatní typy nádorů) 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 progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Pokud je seliperkatinib podáván současně se silným inhibítorem CYP3A, je třeba snížit aktuální dávku seliperkatinibu o 50 %. Pokud se podávání inhibitoru CYP3A ukončí, je třeba dávku seliperkatinibu zvýšit (po 3–5 poločasech inhibitoru) na dávku, která byla podávána před zahájením léčby inhibítorem.

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 2 Doporučené modifikace dávky přípravku Retsevmu 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	- 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 podávanou 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, podávání selperkatinibu trvale ukončete.
Hypersenzitivita	Všechny stupně	- 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 podávání 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 podávané před vznikem hypersenzitivity. Dávku steroidů začněte snižovat poté, kdy byl selperkatinib snášen alespoň sedm dní po dosažení finální dávky.

Prodloužení QT intervalu	Stupeň 3	• 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 selperkatibem znovu zahajte na nejbližší nižší úrovni dávky.
	Stupeň 4	• Pokud po dvou sníženích dávky přetrvává nekontrolované prodloužení QT intervalu nebo pokud má pacient známky či příznaky závažné arytmie, podávání selperkatibem trvale ukončete.
Hypertenze	Stupeň 3	• Je třeba, aby byl krevní tlak pacienta před zahájením léčby pod kontrolou. • V případě vzniku klinicky významné hypertenze je třeba podávání selperkatibem 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	• Pokud klinicky významnou hypertenzi není možné kontrolovat, podávání selperkatibem je třeba trvale ukončit.
Krvácení	Stupeň 3 nebo stupeň 4	• Podávání selperkatibem je třeba pozastavit do odeznění do výchozího stavu. Podávání obnovte se sníženou dávkou. • Pokud se po úpravě dávky znovu objeví příhody stupně 3, podávání selperkatibem trvale ukončete.
	Stupeň 4	• Podávání selperkatibem trvale ukončete.
Intersticiální plicní proces (IPP)/pneumonitida	Stupeň 2	• Přerušete podávání selperkatibem do vyřešení. • Začněte znovu podávat ve snížené dávce. • U rekurentní IPP/pneumonitidy léčbu selperkatibem ukončete.
	Stupeň 3 nebo stupeň 4	• Ukončete léčbu selperkatibem.
Jiné nežádoucí účinky	Stupeň 3 nebo stupeň 4	• Podávání selperkatibem je třeba pozastavit do odeznění do výchozího stavu. Podávání obnovte se sníženou dávkou. • Pokud se po úpravě dávky znovu objeví příhody stupně 4, podávání selperkatibem trvale 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 seliperkatinibu. 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 nutná žádná úprava dávky. Pacientům, kteří mají těžkou (Child-Pugh skóre třídy C) poruchu funkce jater, má být podávána dávka 80 mg seliperkatinibu dvakrát denně (bod 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek Retsevmo se nemá používat u dětí do 12 let.

U dětí nebo dospívajících s nádory s pozitivitou RET fúze nejsou, s výjimkou karcinomu štítné žlázy s pozitivitou RET fúze, k dispozici žádné údaje.

Přípravek Retsevmo je určen k použití u pacientů ve věku od 12 let k léčbě MTC s mutací RET a karcinomu štítné žlázy s pozitivitou RET fúze (viz bod 5.1). U MTC s mutací RET a u karcinomu štítné žlázy s pozitivitou RET fúze, 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 její ukončení.

Způsob podání

Přípravek Retsevmo je určen k perorálnímu podání.

Tablety se mají polykat celé (pacienti je nemají před spolknutím drtit, žvýkat ani dělit) a mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla. V případě potíží s polykáním větších tablet v celku, mohou pacienti zvážit užití odpovídajícího počtu menších tablet, aby dosáhli potřebné dávky.

Pacienti mají dávky užívat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Pokud je přípravek Retsevmo používán současně 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 H_2 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

Účinnost u různých typů nádorů

Přínos seliperkatinibu byl prokázán v jednoramenných studiích zahrnujících relativně malý vzorek pacientů s nádory vykazujícími genové fúze RET. Příznivé účinky seliperkatinibu byly prokázány na základě výskytu objektivní odpovědi a délky trvání odpovědi na léčbu u omezeného počtu typů nádorů. Účinek se může kvantitativně lišit v závislosti na typu nádoru a také na dalších změnách genomu (viz bod 5.1). Z těchto důvodů má být seliperkatinib používán pouze v případě, že neexistují

žádné možnosti léčby, pro které by byl stanoven klinický přínos, nebo pokud byly tyto možnosti léčby vyčerpány (tj. žádné uspokojivé možnosti léčby).

Intersticiální plicní procesy (IPP)/pneumonitida

U pacientů léčených selperkatinibem byly hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální případy IPP/pneumonitidy (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány plicní symptomy svědčící pro intersticiální plicní proces/pneumonitidu. U pacientů, u kterých se objeví akutní nebo zhoršené respirační symptomy, které mohou naznačovat IPP (např. dyspnoe, kašel a horečka), má být podávání selperkatinibu přerušeno, pacienti mají být neprodleně vyšetřeni kvůli IPP a má u nich být zahájena vhodná léčba. Na základě závažnosti IPP/pneumonitidy má být dávkování selperkatinibu přerušeno, dávka snížena nebo trvale vysazena (viz bod 4.2).

Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT)/ aspartátaminotransferázy (AST)

U pacientů užívajících selperkatinib byla pozorována zvýšení ALT stupně ≥ 3 a zvýšení AST stupně ≥ 3 (viz bod 4.8). ALT a AST je třeba sledovat před zahájením léčby selperkatinibem, 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 selperkatinibu (viz bod 4.2).

Hypertenze

U pacientů užívajících selperkatinib byla hlášena hypertenze (viz bod 4.8). Krevní tlak pacienta musí být kontrolován před zahájením léčby selperkatinibem, sledovaný v průběhu léčby selperkatinibem 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, hypomagnesemie a hypokalcemie. U pacientů vyžadujících léčbu současně podávanými léčivými, 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 známek 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 trijodthyronin (T3) a může být zapotřebí suplementace liothyroninem (viz bod 4.5).

Silné induktory CYP3A4

Je třeba vyvarovat se současného 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 ohledně 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 život ohrožujícím nebo rekurentním těžkým 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.

Epifyzeolýza hlavice femuru u dětských pacientů

U pediatrických pacientů (ve věku <18 let) léčených selperkatinibem byla hlášena epifyzeolýza hlavice femuru (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány příznaky svědčící o epifyzeolýze hlavice femuru a pacienti mají být léčeni vhodnými lékařskými a chirurgickými postupy.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 inhibítozem 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

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

Přípravky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace selperkatinibu

Současné podávání rifampicinu, silného induktoru CYP3A4, způsobilo v porovnání s podáním samotného selperkatinibu snížení AUC selperkatinibu o 87 % a C_{max} o 70 %. Je tedy třeba se vyvarovat současného 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 současného podávání s citlivými substráty CYP2C8 (jako je např. odiachin, cerivastatin, enzalutamid, paklitaxel, repaglinid, torasemid, sorafenib, rosiglitazon, buprenorfin, selezipag, 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 současného 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).

Současné 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 současném podávání s několika denními dávkami ranitidinu (antagonisty H₂ receptoru) podávanými dvě hodiny po dávce selperkatinibu.

Současné podávání s léčivými přípravky, které inhibují protonovou pumpu

Současné podávání s několika denními dávkami omeprazolu (inhibitor protonové pumpy) snížilo AUC_{0-INF} a C_{max} selperkatinibu, pokud byl selperkatinib podáván nalačno. Současné 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.

Současné 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 trijodthyronin (T3). Pacienti proto mohou mít nedostatečnou odpověď na substituci levothyroxinem a může být zapotřebí suplementace trijodthyroninem (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 kojené novorozence/děti. 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 ohledně 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

Následuje souhrn integrované frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených selperkatinibem z otevřené multicentrické klinické studie fáze 1/2 s eskalací dávky (LIBRETTO-001) a ze dvou otevřených multicentrických randomizovaných srovnávacích klinických studií fáze 3 (LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531). Nejčastěji ($\geq 1,0$ %) se vyskytujícími závažnými nežádoucími účinky jsou pneumonie (5,3 %), krvácení (2,4 %), bolest břicha (2,1 %), snížení hladiny sodíku v krvi (2,0 %), průjem (1,5 %), hypersenzitivita (1,4 %), zvracení (1,3 %), zvýšení hladiny kreatininu v krvi (1,3 %), pyrexie (1,3 %), infekce močových cest (1,3 %), zvýšení hladiny ALT (1,0 %) a zvýšení hladiny AST (1,0 %).

K trvalému ukončení užívání přípravku Retsevmo v důsledku nežádoucích příhod vznikajících při léčbě došlo, nezávisle na tom, zda s přípravkem souvisely, u 8,8 % pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky, v jejichž důsledku došlo k trvalému ukončení užívání (u 3 či více pacientů), byly zvýšení ALT (0,7 %), únava (0,5 %), zvýšení AST (0,4 %), zvýšení krevního bilirubinu (0,3 %), pneumonie (0,3 %), trombocytopenie (0,3 %), krvácení (0,3 %), a hypersenzitivita (0,3 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Integrovaná frekvence a závažnost nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených selperkatinibem ve studiích LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531 jsou uvedeny v tabulce 3.

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány dle třídy orgánových systémů databáze MedDRA a dle frekvence výskytu.

Kategorie frekvence 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).

Medián doby léčby selperkatinibem byl 30,09 měsíců (studie LIBRETTO-001), 16,7 měsíců (studie LIBRETTO-431) a 14,9 měsíců (studie LIBRETTO-531).

Tabulka 3 Nežádoucí účinky u pacientů užívajících selperkatinib (n=1188)

Třídy orgánových systémů MedRA	Preferovaný termín MedRA	Frekvence výskytu všech stupňů	Frekvence výskytu stupně ≥ 3
Infekce a infestace	infekce močových cest ^a	velmi časté	časté
	pneumonie ^b	velmi časté	časté
Poruchy imunitního systému ^c	hypersenzitivita ^d	časté	časté
Endokrinní poruchy	hypotyreóza	velmi časté	-
Poruchy metabolismu a výživy	snížená chuť k jídlu	velmi časté	méně časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy ^e	velmi časté	časté
	závrat ^f	velmi časté	méně časté
Srdeční poruchy	prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu ^g	velmi časté	časté

Třídy orgánových systémů MeDRA	Preferovaný termín MeDRA	Frekvence výskytu všech stupňů	Frekvence výskytu stupně ≥ 3
Cévní poruchy	hypertenze ^h	velmi časté	velmi časté
	krvácení ⁱ	velmi časté	časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	intersticiální plicní proces/pneumonitida ^j	časté	méně časté
	chylothorax	časté	méně časté
Gastrointestinální poruchy	průjem ^k	velmi časté	časté
	sucho v ústech ^l	velmi časté	méně časté
	bolest břicha ^m	velmi časté	časté
	zácpa	velmi časté	méně časté
	nauzea	velmi časté	časté
	zvracení ⁿ	velmi časté	časté
	stomatitida ^o	velmi časté	méně časté
	chylózní ascites ^p	časté	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka ^q	velmi časté	časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	epifyzeolýza hlavice femuru ^r	časté	časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	erektilní dysfunkce ^s	velmi časté	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	edém ^t	velmi časté	časté
	únava ^u	velmi časté	časté
	pyrexie	velmi časté	méně časté
Vyšetření ^v	zvýšení hladiny AST	velmi časté	velmi časté
	zvýšení hladiny ALT	velmi časté	velmi časté
	snížení hladiny vápníku	velmi časté	časté
	snížení počtu lymfocytů	velmi časté	velmi časté
	snížení počtu leukocytů	velmi časté	časté
	snížení hladiny albuminu	velmi časté	časté
	zvýšení hladiny kreatininu	velmi časté	časté
	snížení hladiny sodíku	velmi časté	velmi časté
	zvýšení hladiny alkalické fosfatázy	velmi časté	časté
	snížení počtu trombocytů	velmi časté	časté
	zvýšení hladiny celkového bilirubinu	velmi časté	časté
	snížení počtu neutrofilů	velmi časté	časté
	snížení hladiny hemoglobinu	velmi časté	časté
	snížení hladiny hořčíku	velmi časté	časté
	snížení hladiny draslíku	velmi časté	časté

^a Infekce močových cest zahrnuje infekci močových cest, cystitidu, urosepsi, infekci močových cest způsobenou bakterií *Escherichia*, pyelonefritidu způsobenou bakterií *Escherichia*, infekci ledvin, přítomnost nitritů v moči, pyelonefritidu, uretritidu, bakteriální infekci močových cest a mykotickou urogenitální infekci.

^b Pneumonie zahrnuje pneumonii, plicní infekci, aspirační pneumonii, empyém, konsolidaci plic, pleurální infekci, bakteriální pneumonii, stafylokokovou pneumonii, atypickou pneumonii, plicní absces, pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii*, pneumokokovou pneumonii způsobenou respiračním syncytiálním virem, , infekční pleurální výpotek a virovou pneumonii.

^c Hypersenzitivní reakce byly charakterizovány makulopapulózní vyrážkou, kterou často předcházela horečka s artralgiemi/myalgiemi v průběhu prvního cyklu léčby (typicky mezi 7.–21. dnem).

- ^d Hypersenzitivita zahrnuje lékovou hypersenzitivitu a hypersenzitivitu.
- ^e Bolest hlavy zahrnuje bolest hlavy, bolest vedlejších nosních dutin a tenzní bolest hlavy
- ^f Závratě zahrnují závrať, vertigo, presynkopu a posturální závrať.
- ^g Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu zahrnuje prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu a abnormální QT interval na elektrokardiogramu.
- ^h Hypertenze zahrnuje hypertenzi a zvýšený krevní tlak.
- ⁱ Krvácení zahrnuje epistaxi, hemoptýzu, kontuzi, hematurii, kontuzi, rektální krvácení, vaginální krvácení, cerebrální krvácení, traumatický hematom, přítomnost krve v moči, krvácení do spojivek, ekchymózu, gingivální krvácení, hematochezii, petechii, krvavý puchýř, spontánní hematom, hematom břišní stěny, anální krvácení, angina bullosa haemorrhagica, diseminovanou intravaskulární koagulaci, hemoragii oka, žaludeční krvácení, gastrointestinální krvácení, intrakraniální krvácení, podkožní krvácení, hemoroidální krvácení, jaterní hematom, intraabdominální krvácení, krvácení v ústech, krvácení z jícnu, pánevní hematom, periorbitální hematom, periorbitální krvácení, faryngeální krvácení, plicní kontuzi, purpuru, retroperitoneální hematom, kožní krvácení, subarachnoidální krvácení, krvácející střevní divertikl, oční hematom, hematemazu, krvácení, hemoragickou cévní mozkovou příhodu, jaterní krvácení, laryngeální krvácení, krvácení do dolní části trávicího traktu, melénu, menoragii, pozitivní okultní krvácení, postprocedurální krvácení, postmenopauzální krvácení, retinální krvácení, sklerální krvácení, subdurální krvácení, traumatický hemotorax, krvácení z nádoru, krvácení do horní části gastrointestinálního traktu, děložní krvácení, hematom cévy v místě vpichu, hemartros a hematom.
- ^j Intersticiální plicní proces/pneumonitida zahrnuje intersticiální plicní proces, pneumonitidu, radiační pneumonitidu, restriční plicní onemocnění, syndrom akutní respirační tísně, alveolitidu, bronchiolitidu, histiocytózu z Langerhansových buněk, plicní radiační poškození, cystické plicní onemocnění, plicní infiltraci a stíny na plicích.
- ^k Průjem zahrnuje průjem, anální inkontinenci, urgentní defekaci, časté pohyby střev a gastrointestinální hypermotilitu.
- ^l Sucho v ústech zahrnuje sucho v ústech a suché sliznice.
- ^m Bolest břicha zahrnuje bolest břicha, bolest v horní části břicha, břišní diskomfort, bolest v dolní části břicha a gastrointestinální bolest.
- ⁿ Zvracení zahrnuje zvracení, říhání a regurgitaci.
- ^o Stomatitida zahrnuje stomatitidu, ulceraci v ústech, zánět sliznice a puchýře na sliznici dutiny ústní.
- ^p Chylózní ascites zahrnuje chylózní ascites a ascites chylózní (MedDRA LLTs).
- ^q Vyrážka zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, dermatitidu, exfoliaci kůže, makulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, kopřivku, alergickou dermatitidu, exfoliativní vyrážku, papulózní vyrážku, morbiliformní vyrážku, svědivou vyrážku, vezikulární vyrážku, motýlovitý exantém, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, pustulózní vyrážku a kožní reakci.
- ^r Epifyzeolýza hlavice femuru byla pozorována často (6,4 %) u pediatrických pacientů (ve věku <18 let) léčených selperkatinibem (n=47).
- ^s Erektální dysfunkce byla velmi často pozorována (12,4 %) u mužů léčených selperkatinibem v klinických studiích (n=986)
- ^t Edém zahrnuje periferní edém, edém obličeje, periorbitální edém, otok obličeje, lokalizovaný edém, periferní otok, generalizovaný edém, edém očních víček, otok oka, lymfedém, edém genitálií, otok skrota, angioedém, edém oka, edém, edém skrota, kožní edém, otok, orbitální edém, otok varlat, vulvovaginální otok, otok očníce, edém penisu, otok periorbity a otok očního víčka.
- ^u Únava zahrnuje únavu, astenii a malátnost.
- ^v Na základě laboratorních vyšetření. Procento je vypočítáno na základě počtu pacientů se vstupním hodnocením, u nichž byla k dispozici výchozí hodnota a alespoň jedna hodnota po začátku studie.

Popis vybraných nežádoucích účinků u pacientů užívajících selperkatinib

Zvýšení hladin aminotransferáz (zvýšení hladin AST/ALT)

Na základě laboratorních vyšetření byla hlášena zvýšení hladin ALT a AST u 59,4 %, resp. 61 % pacientů. Zvýšení hladin ALT nebo AST stupně ≥ 3 byla hlášena u 14,1 %, resp. 9,5 % pacientů. Medián doby do prvního vzniku byl: zvýšení hladiny AST 4,7 týdnů (rozmezí: 0,7; 227,9), zvýšení hladiny ALT 4,4 týdnů (rozmezí: 0,9; 186,1) ve studii LIBRETTO-001 zvýšení hladiny AST 5,1 týdně (rozmezí: 0,7; 88,1), zvýšení hladiny ALT 5,1 týdně (rozmezí: 0,7; 110,9) ve studii LIBRETTO-431 a zvýšení hladiny AST 6,1 týdně (rozmezí: 0,1; 85,1), zvýšení hladiny ALT 6,1 týdně (rozmezí: 0,1; 85,1) ve studii LIBRETTO-531.

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

Prodloužení QT intervalu

Z 837 pacientů ve studii LIBRETTO-001, u nichž bylo provedeno EKG, mělo 8,1 % pacientů po vstupu do studie maximální hodnotu QTcF intervalu >500 ms a u 21,6 % pacientů došlo od začátku studie k maximálnímu prodloužení QTcF intervalu o > 60 ms oproti výchozí hodnotě. Ze 156 pacientů ve studii LIBRETTO-431, u nichž bylo provedeno EKG, mělo 5,1 % pacientů maximální hodnotu QTcF intervalu po vstupu do studie > 500 ms a u 16,7 % pacientů došlo k maximálnímu prodloužení QTcF intervalu o > 60 ms oproti výchozí hodnotě. Ze 191 pacientů ve studii LIBRETTO-531, u nichž bylo provedeno EKG, mělo 3,7 % pacientů po vstupu do studie maximální hodnotu QTcF intervalu >500 ms a 17,8 % pacientů mělo maximální zvýšení intervalů QTcF o >60 ms oproti výchozí hodnotě.

Ve studiích LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531 nebyly hlášeny žádné případy *torsade de pointes*, nežádoucí příhody stupně ≥ 3 nebo klinicky významné arytmie vznikající při léčbě, komorové tachykardie, fibrilace komor nebo flutter komor. Fatální případy náhlého úmrtí a srdeční zástavy byly hlášeny u pacientů s významnou anamnézou srdečních onemocnění. Ze všech studií dva pacienti (0,2 %) léčbu seliperkatinibem ukončili z důvodu prodloužení QT intervalu. Může být třeba přerušit podávání přípravku Retsevmo nebo upravit dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Hypertenze

U 837 pacientů, kterým byl měřen krevní tlak ve studii LIBRETTO-001, byl medián maximálního zvýšení oproti výchozí hodnotě systolického tlaku 32 mmHg (rozmezí: -15; +100). Výsledky měření diastolického krevního tlaku byly podobné, ale zvýšení bylo menšího rozmezí. Ve studii LIBRETTO-001 si pouze 10,3 % pacientů v průběhu léčby uchovalo svůj výchozí stupeň, u 40,7 % pacientů došlo ke zvýšení o 1 stupeň, u 38,5 % o 2 stupně a u 9,8 % o 3 stupně. Nežádoucí příhoda hypertenze vzniklá při léčbě byla hlášena u 44,8 % pacientů, kteří měli hypertenzi v anamnéze (u 28,2 % se stupněm 3, 4), a u 41,7 % pacientů, kteří hypertenzi v anamnéze neměli (u 14,1 % se stupněm 3, 4).

U 154 pacientů léčených seliperkatinibem, kterým byl měřen krevní tlak v klinickém hodnocení LIBRETTO-431, si 23,4 % pacientů léčených seliperkatinibem v průběhu léčby udrželo svůj výchozí stupeň; u 49,4 % došlo ke zvýšení o 1 stupeň; u 22,7 % došlo ke zvýšení o 2 stupně a u 3,3 % došlo ke zvýšení o 3 stupně.

Ze 192 pacientů léčených seliperkatinibem, kterým byl měřen krevní tlak ve studii LIBRETTO-531, si 20,8 % pacientů léčených seliperkatinibem během léčby uchovalo svůj výchozí stupeň; u 43,8 % došlo ke zvýšení o 1 stupeň; u 27,6 % došlo ke zvýšení o 2 stupně a u 6,8 % došlo ke zvýšení o 3 stupně. Hypertenze stupně 3 vzniklá při léčbě (definovaná jako maximální systolický krevní tlak vyšší než 160 mmHg) se objevila celkem u 19,8 % pacientů ve studii LIBRETTO-001; u 20,3 % pacientů ve studii LIBRETTO-431 a u 19,2 % pacientů ve studii LIBRETTO-531. Hypertenze stupně 4 vzniklá při léčbě byla hlášena u 0,1 % pacientů ve studii LIBRETTO-001 a u žádného pacienta ve studiích LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531.

K ukončení léčby z důvodu hypertenze došlo u dvou pacientů (0,2 %) ve studii LIBRETTO-001 a u žádného ve studiích LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531. 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 seliperkatinibu 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 hladin aminotransferáz.

Ve studii LIBRETTO-001 dostávalo 24,0 % (201/837) pacientů léčených seliperkatinibem předchozí imunoterapii anti-PD-1/PD-L1. Hypersenzitivita se objevila u celkem 5,7 % (48/837) pacientů, kteří dostávali seliperkatinib, včetně hypersenzitivity stupně 3 u 1,9 % (16/837) pacientů.

Ze 48 pacientů s hypersenzitivitou ve studii LIBRETTO-001 mělo 54,2 % (26/48) NSCLC a dostalo předchozí léčbu imunoterapií anti-PD-1/PD-L1.

Hypersenzitivita stupně 3 se vyskytla u 3,5 % (7/201) z těch pacientů, kteří byli předtím léčeni imunoterapií anti-PD-1/PD-L1 ve studii LIBRETTO-001.

Ve studii LIBRETTO-001 byl medián doby do nástupu příznaků 1,9 týdne (rozmezí: 0,7 až 203,9 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.

Do studie LIBRETTO-431 byli zařazeni pacienti s pokročilým nebo metastazujícím NSCLC. Hypersenzitivita se vyskytla celkem u 1,9 % (3/158) pacientů užívajících selperkatinib, včetně hypersenzitivity stupně 3 u 0,6 % (1/158) pacientů. V integrované analýze pacientů s NSCLC, kteří užívali selperkatinib a byli dříve léčeni anti-PD-1/PD-L1 terapií ve studiích LIBRETTO-001 a LIBRETTO-431 (n = 205), se hypersenzitivita vyskytla u 16,6 % pacientů, včetně hypersenzitivity stupně ≥ 3 u 5,9 % pacientů.

Do studie LIBRETTO-531 byli zařazeni pacienti s pokročilým nebo metastazujícím MTC. Hypersenzitivita se vyskytla u 1 pacienta (0,5 % [1/193]) léčeného selperkatinibem. U tohoto 1 pacienta se vyskytla hypersenzitivita 3. stupně.

Může být třeba přerušit podávání přípravku Retsevmo nebo upravit dávku. (viz bod 4.2).

Krvácení

Krvácivé příhody stupně ≥ 3 se objevily u 2,5 % pacientů léčených selperkatinibem ve studiích LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531. Ve studii LIBRETTO-001 se jednalo o 4 (0,5 %) pacienty s fatálními krvácivými příhodami (jednalo se o dva případy cerebrálního krvácení, a o jeden případ krvácení v oblasti tracheostomie a o jednu hemoptýzu). Ve studiích LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531 nebyly u pacientů léčených selperkatinibem hlášeny žádné fatální krvácivé příhody. Medián doby do vzniku byl 34,1 týdnů (rozmezí: 0,1 týdne až 234,6 týdnů) ve studii LIBRETTO-001, 16,8 týdnů (rozmezí: 1,1 až 94,1 týdne) ve studii LIBRETTO-431 a 10,7 týdnů (rozmezí: 1,0 až 124,1 týdne) ve studii LIBRETTO-531.

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

Další informace o zvláštních populacích

Pediatrickí pacienti

Ve studii LIBRETTO-001 byli 3 pacienti ve věku <18 let (rozmezí: 15–17 let) s MTC s mutací RET. Ve studii LIBRETTO-121 bylo 8 pacientů ve věku <18 let (rozmezí: 12–17 let) s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze. Ve studii LIBRETTO-531 byl 1 pacient ve věku 12 let s MTC s mutací RET. U pacientů ve věku <18 let léčených selperkatinibem byly hlášeny případy epifyzeolýzy hlavičky femuru (viz bod 4.4). U dětí do 18 let nebyly zjištěny žádné další specifické bezpečnostní nálezy.

Starší pacienti

Z pacientů užívajících selperkatinib bylo 24,47 % ve věku ≥ 65 –74 let, 8,6 % ve věku 75–84 let a 1,0 % ve věku ≥ 85 let ve studii LIBRETTO-001. Ve studii LIBRETTO-431 bylo 26,6 % z pacientů užívajících selperkatinib ve věku ≥ 65 –74 let; 9,5 % ve věku 75–84 let a 1,3 % ve věku ≥ 85 let. Ve studii LIBRETTO-531 bylo 20,2 % z pacientů užívajících selperkatinib ve věku ≥ 65 –74 let; 5,2 % ve věku 75–84 let a žádný nebyl ve věku ≥ 85 let. Frekvence hlášených závažných nežádoucích příhod byla vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 –74 let (58,0 %), 75–84 let (62,5 %) a ≥ 85 let (100,0 %) než u pacientů ve věku <65 let (46,7 %) ve studii LIBRETTO-001 a u pacientů ve věku ≥ 65 –74 let (38,1 %), 75–84 let (46,7 %), ≥ 85 let (50,0 %) než u pacientů ve věku <65 let (31,3 %) ve studii LIBRETTO-431. Ve studii LIBRETTO-531 byla frekvence hlášených závažných nežádoucích příhod vyšší u pacientů ve věku 75–84 let (50 %) než u pacientů ve věku <65 let (20,8 %) a 65–74 let (17,9 %).

Ve studii LIBRETTO-001 byla frekvence nežádoucích příhod vedoucích k ukončení podávání selperkatinibu vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 –74 let (10,1 %), 75–84 let (19,4 %) a ≥ 85 let (37,5 %) než u pacientů ve věku <65 let (7,6 %). Ve studii LIBRETTO-431 byla frekvence nežádoucích příhod vedoucích k ukončení podávání selperkatinibu vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 –74 let (14,3 %), 75–84 let (20,0 %) než u pacientů ve věku <65 let (7,1 %). U žádného pacienta ve věku ≥ 85 let nedošlo k ukončení podávání selperkatinibu kvůli nežádoucím příhodám. Ve studii LIBRETTO-531 byla frekvence nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby selperkatinibem vyšší u pacientů ve věku 75–84 let (10 %) a ≥ 65 –74 let (7,7 %) než u pacientů ve věku <65 let (3,5 %).

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 podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, 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 izoform 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 plazmatická koncentrace nevázané látky 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 drivers 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 intervalu >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, karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze, u ostatních solidních nádorů 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. Účinnost přípravku Retsevmo u NSCLC s pozitivitou RET fúze byla potvrzena ve studii LIBRETTO-431 fáze 3 (viz část „NSCLC s pozitivitou RET fúze bez předchozí systémové léčby“). Účinnost přípravku Retsevmo u MTC s mutací RET byla potvrzena ve studii fáze 3 LIBRETTO-531 (viz bod Medulární karcinom štítné žlázy s mutací RET neléčený vandetanibem a kabozantinibem (MTC)).

Studie LIBRETTO-001 mělo dvě části: fázi 1 (eskalace dávky) a fázi 2 (expanze dávky). Primárním cílem fáze 1 bylo stanovit doporučenou dávku seliperkatinibu pro fázi 2. Primárním cílem fáze 2 bylo vyhodnotit protinádorovou aktivitu seliperkatinibu 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. 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 nepříjemné 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 výskyt objektivní odpovědi na léčbu (*objective response rate*, ORR) podle RECIST v1.1, dle hodnocení zaslepené nezávislé kontrolní komise (IRC). Sekundární hodnocené parametry účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi (DOR), přežití bez progresse (PFS) a celkové přežití (OS).

NSCLC s pozitivitou RET fúze bez předchozí systémové léčby

LIBRETTO-431

Účinnost přípravku Retsevmo u NSCLC s pozitivitou RET fúze byla potvrzena ve studii LIBRETTO-431, multicentrické, randomizované, otevřené srovnávací studii fáze 3, která porovnávala seliperkatinib s léčbou na bázi platiny a pemetrexedem v kombinaci s pembrolizumabem nebo bez něj u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s pozitivitou RET fúze. Do studie byli zařazeni dospělí pacienti s histologicky potvrzeným, neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC bez předchozí systémové léčby metastazujícího onemocnění. Do studie byli zařazeni i pacienti, kteří dostávali adjuvantní nebo neoadjuvantní léčbu, pokud byla poslední dávka léčby dokončena nejméně 6 měsíců před randomizací. Pacienti dostávali 160 mg seliperkatinibu dvakrát denně (zahajovací dávka), nebo léčbu na bázi platiny a pemetrexed v kombinaci s pembrolizumabem nebo bez něj. Pacienti byli stratifikováni podle geografické oblasti (východní Asie vs. ostatní), výskytu mozkových metastáz hodnoceného zkoušejícím na začátku studie (nepřítomné či neznámé vs. přítomné) a podle toho, zda zkoušející zamýšlel (před randomizací) pacienta léčit pembrolizumabem nebo ne. Primárním hodnoceným parametrem účinnosti bylo PFS podle kritérií RECIST 1.1 hodnocené BICR. Sekundární hodnocené parametry účinnosti zahrnovaly OS, ORR/DOR/DCR podle BICR, intrakraniální ORR/DOR hodnocené BICR a dobu do zhoršení plicních příznaků hodnocenou pomocí NSCLC-SAQ.

Z 261 pacientů zařazených a randomizovaných do studie LIBRETTO-431 v rámci populace se záměrem léčit (ITT - *Intention to Treat*), bylo 212 pacientů stratifikováno podle záměru zkoušejícího (před randomizací) léčit pacienta pembrolizumabem, aby se vytvořila populace ITT-pembrolizumab. V populaci ITT-pembrolizumab dostávalo 129 pacientů seliperkatinib, zatímco 83 pacientů dostávalo chemoterapii na bázi platiny s pemetrexedem a s pembrolizumabem. Medián věku pacientů v populaci ITT-pembrolizumab byl 61,5 let (rozmezí: 31 až 84 let). Z těchto pacientů 53,3 % byly ženy; 41,3 % pacientů byli běloši; 56,3 % byli Asijci, 1 % byli černoši. Nikdy nekouřilo 67,9 % pacientů. V populaci ITT-pembrolizumab mělo 93 % metastazující onemocnění a 20,3 % pacientů mělo při vstupu do studie metastázy v CNS. Výkonnostní stav ECOG byl hlášen jako 0–1 (96,7 %) nebo 2 (3,3 %). Nejčastějším fúzním partnerem byl KIF5B (44,8 %), následovaný CCDC6 (9,9 %). Studie splnila svůj primární cílový parametr, kterým bylo zlepšení PFS jak v populaci ITT-pembrolizumab, tak v populaci ITT. Primární výsledky účinnosti pro populaci ITT-pembrolizumab u dosud neléčených pacientů s NSCLC s pozitivitou RET fúze jsou shrnuty v tabulce 4 a na obrázku 1.

Tabulka 4 LIBRETTO-431: souhrn údajů týkajících se účinnosti (hodnocení BICR, populace ITT-pembrolizumab)

	Selperkatinib	Kontrola (chemoterapie na bázi platiny s pemetrexedem a pembrolizumab)
Přežití bez progresce	n = 129	n = 83
Medián [měsíce] (95% CI)	24,84 (16,89; NE)	11,17 (8,77; 16,76)
Poměr rizik (95% CI)	0,465 (0,309; 0,699)	
Stratifikovaný log rank test, p-hodnota	0,0002	
24měsíční PFS (%) (95% CI)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
Objektivní odpověď (CR + PR)		
% (95% CI)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
Kompletní odpověď n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Částečná odpověď n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Trvání odpovědi*		
Medián [měsíce] (95% CI)	24,18 (17,94; NE)	11,47 (9,66; 23,26)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi		
24 měsíců (95% CI)	59,6 (47,5; 69,8)	22,8 (6,3; 45,5)

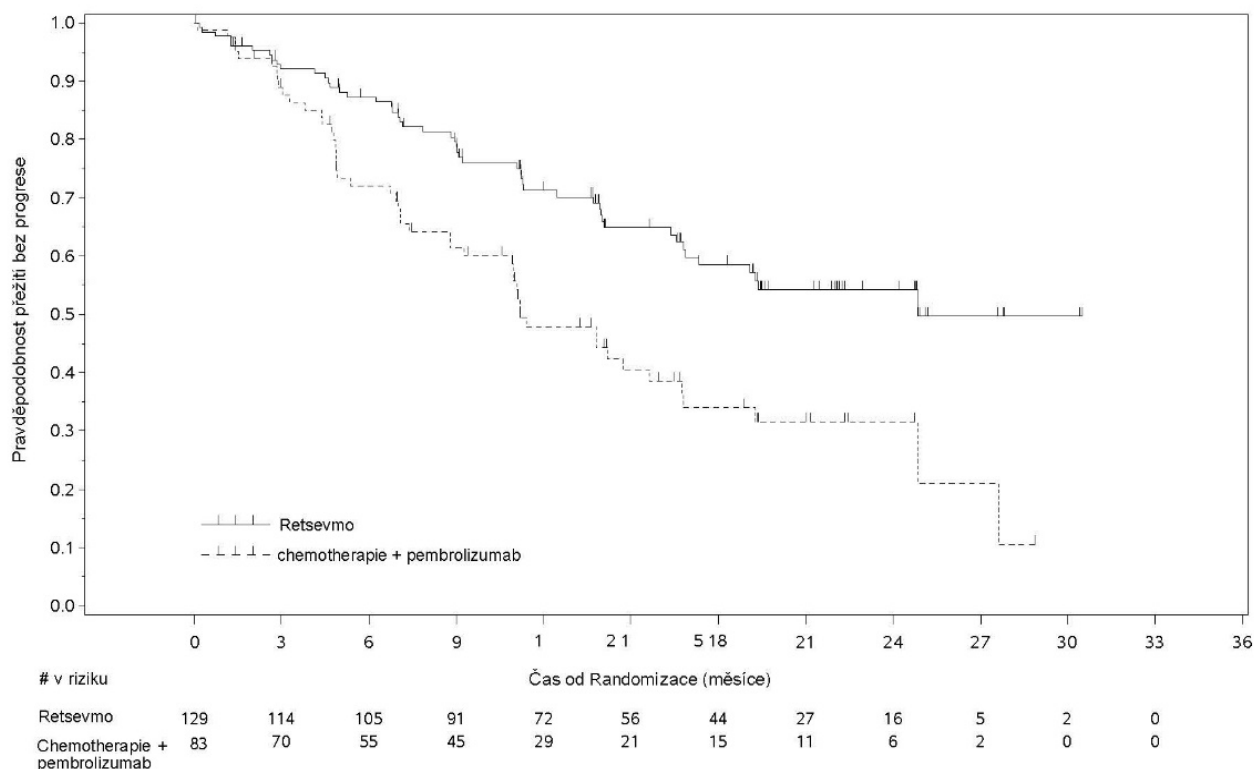
NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 17,97 měsíců (25., 75. percentil: 12,32; 21,03) v rameni se selperkatinibem a 14,55 měsíců (25., 75. percentil: 9,69; 20,73) v kontrolním rameni.

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 1. květen 2023.

Obrázek 1. LIBRETTO-431: Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresce (hodnocení BICR, populace ITT-pembrolizumab)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 1. květen 2023



Data OS nebyla v době primární analýzy PFS dostatečně zralá pro hodnocení. V době aktualizace deskriptivní průběžné analýzy OS (43 % předem specifikovaných událostí OS pro finální analýzu,

s uzavřením sběru dat 1. května 2024) bylo v populaci ITT pozorováno 75 událostí napříč oběma rameny a HR byl 1,259 [95% CI: 0,777, 2,040]; $p=0,3496$). Po 30 měsících bylo odhadované celkové přežití 71 % (95% CI: 63, 78) v rameni se seliperkatinibem a 76 % (95% CI: 66, 84) v kontrolním rameni. Celkové přežití může být ovlivněno nerovnováhou v léčbě po progresi. Ze 68 pacientů v kontrolním rameni, kteří měli progresi onemocnění, 50 pacientů (74 %) dostalo při progresi seliperkatinib. Ze 71 pacientů v rameni se seliperkatinibem, kteří měli progresi onemocnění, 16 (23 %) dostalo chemoterapii a/nebo terapii inhibitory imunitních kontrolních bodů a 44 (62 %) pokračovalo v léčbě seliperkatinibem.

V populaci ITT-pembrolizumab seliperkatinib významně oddálil dobu do zhoršení příznaků NSCLC hlášených pacienty dle měření celkového skóre dotazníku pro posouzení příznaků NSCLC- (*Symptom Assessment Questionnaire*) (zvýšení o ≥ 2 body) v porovnání s kontrolní skupinou (HR: 0,34 [95% CI: 0,20; 0,55]; v rameni se seliperkatinibem nebylo dosaženo mediánu času do zhoršení oproti 1,9 měsíce [95% CI: 0,7; 6,6]) v kontrolním rameni. Dále seliperkatinib významně oddálil dobu do potvrzeného zhoršení tělesných funkcí a udržel celkovou kvalitu života v průběhu času.

LIBRETTO-001

Ze 362 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 Asijci, 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 5.

Tabulka 5 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	69
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	82,6 (71,6; 90,7)
Kompletní odpověď n (%)	5 (7,2)
Částečná odpověď n (%)	52 (75,4)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián, 95% CI	20,23 (15,4; 29,5)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 6 měsíců (95% CI)	87,5 (75,5; 93,8)
≥ 12 měsíců (95% CI)	66,7 (52,4; 77,6)

*Medián trvání následného sledování byl 37,09 měsíců (25.; 75. percentil: 24,0; 45,1)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023

Již léčený NSCLC s pozitivitou *RET* fúze

Celkem 247 pacientů podstoupilo předchozí chemoterapii na bázi platiny ve studii LIBRETTO-001. 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 Asijci, 4,9 % byli černoši a 66,8 % nikdy nekouřilo. Většina pacientů (98,8 %) 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 (97,1 %) 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 (rozmezí 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) (31,6 %) a taxany (34,8 %); 41,3 % mělo jinou systémovou léčbu. Výsledky účinnosti u pacientů s již léčeným NSCLC s pozitivitou *RET* fúze jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	247
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	61,5 (55,2; 67,6)
Kompletní odpověď n (%)	20 (8,1)
Částečná odpověď n (%)	132 (53,4)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián 95% CI	31,6 (20,4; 42,3)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 6 měsíců (95% CI)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 měsíců (95% CI)	73,0 (65,0; 79,5)

*Medián trvání následného sledování byl 39,52 měsíců (25.; 75. percentil: 24,6; 45,0)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023

Odpověď v CNS u NSCLC s pozitivitou RET fúze

ORR v CNS hodnocená pomocí BICR byla ve studii LIBRETTO-431 82,4 % (14/17 95% CI: 56,6; 96,2) u 17 pacientů s měřitelnými mozgovými metastázami ve výchozím stavu léčených seliperkatinibem, vs. 58,3 % (7/12 95% CI: 27,7; 84,4) u 12 pacientů v kontrolním rameni populace ITT-embrolizumab. CR byla pozorována u 6/17 (35,3 %) pacientů v rameni se seliperkatinibem oproti 2/12 (16,7 %) pacientů v kontrolním rameni. S mediánem doby sledování DOR 9,92 měsíce (95% CI: 7,66; 18,10) v rameni se seliperkatinibem a 12,68 měsíců (95% CI: 2,79; NE) v kontrolním rameni nebylo u seliperkatinibu mediánu DOR dosaženo (95% CI: 7,62; NE) v porovnání s 13,4 měsíce (95% CI: 3,45; NE) v kontrolním rameni. U 192 pacientů, u nichž jsou k dispozici výchozí intrakraniální skeny, byl poměr rizik pro dobu do progresu do CNS z konkrétní příčiny, hodnocený BICR, 0,28; 95% CI: 0,12; 0,68 (HR 0,17; 95% CI: 0,04; 0,69 pro 150 pacientů bez výchozích intrakraniálních metastáz a HR 0,61; 95% CI: 0,19; 1,92 pro 42 pacientů s výchozími intrakraniálními metastázami). K první příhodě progresu do CNS došlo u 8 pacientů (6,7 %) v rameni se seliperkatinibem v porovnání s 13 pacienty (18,1 %) v kontrolním rameni.

ORR u CNS hodnocená IRC byla 84,6 % (22/26; 95% CI: 65,1; 95,6) u 26 pacientů s měřitelným onemocněním ve studii LIBRETTO-001. CR byla pozorována u 7 (26,9 %) pacientů a PR u 15 (57,5 %) pacientů. Medián CNS DOR byl 9,36 měsíce (95% CI: 7,4; 15,3).

Systémovou léčbou dosud neléčený karcinom štítné žlázy s RET fúzí

Z pacientů s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze, kteří dosud nedostávali jinou systémovou terapii než radioaktivní jód a byli zařazeni do studie LIBRETTO 001, mělo 24 pacientů možnost být sledováno po dobu nejméně 6 měsíců a byli považováni za způsobilé k hodnocení účinnosti. Medián věku byl 60,5 roku (rozmezí 20 až 84 let). 58,3 % pacientů byli muži a 75 % pacientů byli běloši. Výkonnostní stav ECOG byl hlášen jako 0-1 (95,8 %) nebo 2 (4,2 %). 100 % pacientů mělo v anamnéze metastazující onemocnění. Před zařazením do studie dostávalo 22 z 24 pacientů (91,7 %) radioaktivní jód, a bylo proto považováno za radiojod refrakterní. Různé histologie zastoupené u 24 pacientů zahrnovaly: papilární karcinom (n=23) a špatně diferencovaný karcinom (n=1). Nejčastějším fúzním partnerem byl CCDC6 (62,5 %) následovaný NCOA4 (29,2 %). Výsledky účinnosti u systémovou léčbou dosud neléčených pacientů s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	24
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	95,8 (78,9; 99,9)
Kompletní odpověď n (%)	5 (20,8)
Částečná odpověď n (%)	18 (75,0)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián 95% CI	NE (42,8; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 12 měsíců (95% CI)	100,0 (NE; NE)
≥ 24 měsíců (95% CI)	90,9 (50,8; 98,7)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 17,81 měsíců (25.; 75. percentil: 9,2; 42,3)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023

Dříve léčený karcinom štítné žlázy s pozitivitou RET fúze

Z pacientů s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze, kteří již byli léčeni 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 41 pacientů. Medián věku byl 58 let (rozmezí od 25 do 88 let). Z toho 43,9 % pacientů byli muži. Celkem 58,5 % pacientů byli běloši, 29,3 % Asijci, 7,3 % černoši. Pacienti měli výkonnostní stav dle ECOG 0–1 (92,7 %) nebo 2 (7,3 %). Celkem 100 % pacientů mělo metastazující onemocnění. Medián počtu předchozích systémových terapií, které pacienti obdrželi, byl 3 (rozmezí: 1–7). Nejčastější předchozí léčba zahrnovala radioaktivní jód (73,2 %), MKI (85,4 %). Jinou systémovou léčbu obdrželo 9,8 % pacientů. Populace 41 pacientů zahrnovala různé histologické typy onemocnění: papilární (n = 31), špatně diferencovaný (n = 5), anaplastický karcinom (n = 4) a karcinom z Hurthleho buněk (n = 1). Nejčastějším fúzním partnerem byl CCDC6 (61,0 %) a NCOA4 (19,5 %).

Výsledky účinnosti u pacientů s již léčeným karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	41
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	85,4 (70,8; 94,4)
Kompletní odpověď n (%)	5 (12,2)
Částečná odpověď n (%)	30 (73,2)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián (95% CI)	26,7 (12,1; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 12 měsíců (95% CI)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 měsíců (95% CI)	50,7 (30,4; 67,8)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 33,87 měsíců (25.; 75. percentil: 12,9; 44,8)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023.

LIBRETTO-531

Účinnost přípravku Retsevmo u MTC s mutací RET byla potvrzena v multicentrické, randomizované, otevřené srovnávací studii fáze 3, která porovnávala seliperkatinib s kabozantinibem nebo vandetanibem dle výběru lékaře u pacientů s progredujícím, pokročilým MTC s mutací RET dosud neléčeným inhibitory kinázy. Vhodní k zařazení do studie byli dospělí nebo dospívající pacienti s histologicky potvrzeným, neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím MTC bez předchozí léčby inhibitory kinázy. Pacienti dostávali 160 mg seliperkatinibu dvakrát denně (počáteční dávka) nebo kabozantinib (140 mg jednou denně), případně vandetanib (300 mg jednou denně) dle výběru lékaře. Pacienti byli stratifikováni podle mutace RET (M918T vs. jiné) a zamýšlené léčby, pokud by byli randomizováni do kontrolního ramene (kabozantinib vs. vandetanib). Primárním hodnoceným parametrem účinnosti bylo PFS dle RECIST 1,1 hodnocené BICR. Klíčové sekundární hodnocené parametry účinnosti zahrnovaly přežití bez selhání léčby (TFFS - *treatment failure-free survival*) a komparativní snášenlivost a další sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly OS a ORR/DOR hodnocené BICR.

Z 291 pacientů zařazených a randomizovaných ve studii LIBRETTO-531 do populace ITT bylo 193 randomizováno do ramene se seliperkatinibem a 98 do kontrolního ramene. Z 98 pacientů randomizovaných do kontrolního ramene bylo 73 stratifikováno k léčbě kabozantinibem a 25 vandetanibem. Medián věku pacientů v populaci ITT byl 55 let (rozmezí: 12 až 84 let). 37,1 % pacientů byly ženy. 69,4 % pacientů byli běloši, 27,7 % Asijci 2,9 % černoši. Většina pacientů (77 %) měla při zařazení metastazující onemocnění. Výkonnostní stav ECOG byl hlášen jako 0-1 (98,3 %) nebo 2 (1 %). Nejčastější mutací byla mutace M918T (62,5 %). Studie splnila svůj primární cíl, kterým bylo zlepšení PFS v populaci ITT. Výsledky účinnosti v populaci ITT jsou shrnuty v tabulce 9 a na obrázku 2.

Tabulka 9 LIBRETTO-531: Souhrn údajů týkajících se účinnosti (hodnocení BICR, populace ITT)

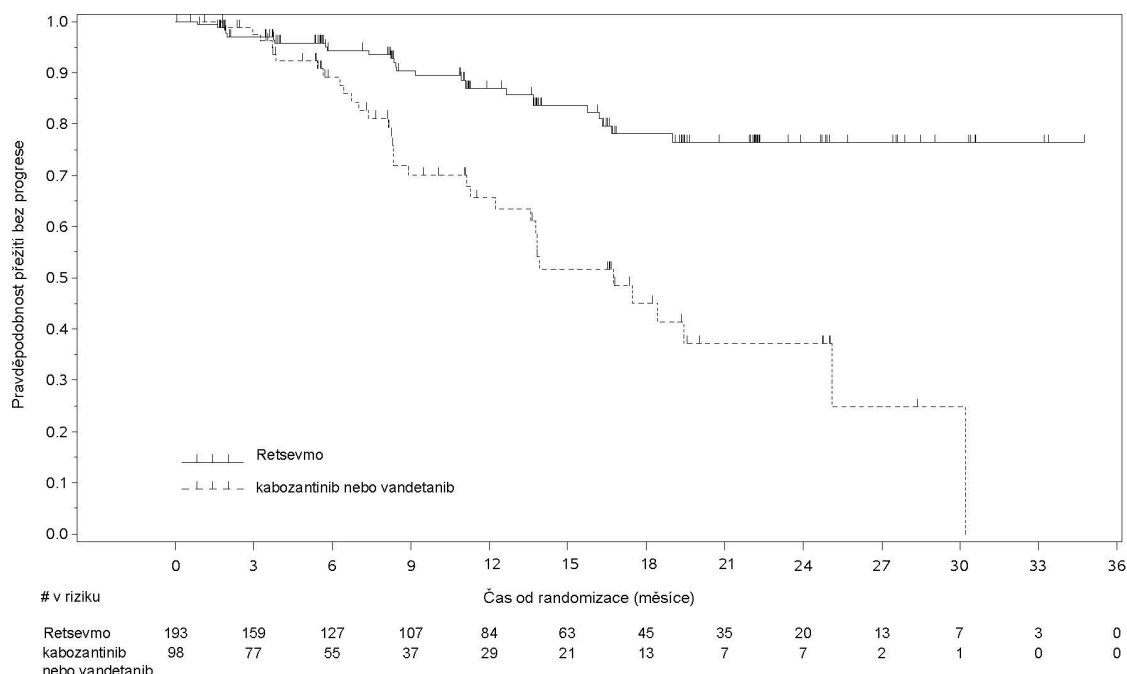
	Selperkatinib	Kontrola (kabozantinib nebo vandetanib)
Přežití bez progresu	n = 193	n = 98
Medián [měsíce] (95% CI)	NE (NE, NE)	16,76 (12,22; 25,10)
Poměr rizik (95% CI)	0,280 (0,165; 0,475)	
Stratifikovaný log rank test, p-hodnota	<0,0001	
30měsíční PFS (%) (95% CI)	76,4 (66,5; 83,8)	24,8 (6,9; 48,3)
Přežití bez selhání léčby (<i>Treatment failure-free survival</i>)*	n = 193	n=98
Medián [měsíce] (95% CI)	NE (NE, NE)	13,93 (11,27; 25,10)
Poměr rizik (95% CI)	0,254 (0,153; 0,423)	
Stratifikovaný log rank test, p-hodnota	<0,0001	
30měsíční TFFS (%) (95% CI)	75,8 (65,9; 83,2)	25,3 (7,2; 48,8)
Objektivní odpověď (CR + PR)		
% (95% CI)	69,4 (62,4; 75,8)	38,8 (29,1; 49,2)
Kompletní odpověď n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Částečná odpověď n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)#		
Medián [měsíce] (95% CI)	NE (NE, NE)	16,56 (10,41; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi		
≥ 24 měsíců (95% CI)	79,1 (66,9; 87,2)	NE (NE, NE)

NE = nelze odhadnout

*Přežití bez selhání léčby je definováno jako doba od randomizace do prvního výskytu: dokumentované radiografické progresu onemocnění podle RECIST 1.1 nebo nepřijatelné toxicity vedoucí k ukončení léčby podle hodnocení zkoušejícího, nebo úmrtí z jakékoli příčiny.

Medián trvání následného sledování byl 11,14 měsíce (25.; 75. percentil: 5,62; 16,62) v rameni se selperkatinibem a 12,81 měsíce (25.; 75. percentil: 6,34; 15,51) v kontrolním rameni
Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 22. květen 2023.

Obrázek 2. LIBRETTO-531: Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresse (hodnocení BICR, populace ITT)



Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 22. květen 2023.

V době primární analýzy PFS bylo pozorováno napříč oběma rameny studie celkem 18 OS událostí. V populaci ITT byl OS HR 0,374 ([95% CI: 0,147; 0,949]). Míra cenzorování byla 95,9 % v rameni se selperkatinibem a 89,8 % v kontrolním rameni.

Porovnání snášenlivosti bylo hodnoceno u 242 pacientů (rameno se selperkatinibem, n=161; kontrolní rameno, n=81). V rameni se selperkatinibem byl statisticky významně nižší podíl doby léčby, kdy pacienti hlásili „vysoký stupeň zátěže nežádoucími účinky“ (8 %) než v kontrolním rameni (24 %) (95% CI: -23 %, -10 %, p<0,0001), dle hodnocení pomocí „Functional Assessment of Cancer Therapy“ položky GP5 odpověď 3 „Docela dost“ nebo 4 „Velmi hodně“.

Při pozdější analýze OS s ukončením sběru dat 11. března 2024 bylo pozorováno 26 událostí napříč oběma rameny a HR byl 0,275 (95% CI: 0,124, 0,608). PFS HR pro tuto analýzu byl 0,202 (95% CI: 0,128; 0,320) a ORR pro selperkatinib byla 82,4 % ve srovnání s 43,9 % pro kontrolní rameno.

LIBRETTO-001

Z 324 pacientů s MTC s mutací *RET* zařazených do studie LIBRETTO-001, bylo 143 neléčených kabozantinibem a vandetanibem. Z tohoto počtu nebylo 116 dosud léčeno žádnou systémovou léčbou a 27 dříve dostávalo jinou systémovou léčbu. Medián věku pacientů neléčených kabozantinibem a vandetanibem byl 57 let (rozmezí 15 až 87 let). Dva pacienti (1,4 %) byli ve věku <18 let, 58,0 % pacientů byli muži. Celkem 86,7 % pacientů byli běloši, 5,6 % byli Asijci, 1,4 % byli černoši. Většina pacientů (97,9 %) měla při zařazení do studie metastazující onemocnění. Výkonnostní stav dle ECOG byl hlášen jako 0–1 (95,9 %) nebo 2 (4,2 %). Nejčastější mutací byla M918T (60,1 %), následovaná extracelulárními mutacemi cysteinu (23,8 %). Výsledky účinnosti u pacientů s MTC s mutací *RET* neléčených kabozantinibem a vandetanibem jsou shrnuty v tabulce 10.

Tabulka 10 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	143
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	82,5 (75,3; 88,4)
Kompletní odpověď n (%)	34 (23,8)
Částečná odpověď n (%)	84 (58,7)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián, 95% CI	NE (51,3; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 12 měsíců (95% CI)	91,4 (84,6; 95,3)
≥ 24 měsíců (95% CI)	84,1 (75,9; 89,7)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 39,4 měsíce (25.; 75. percentil: 32,3; 45,4)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023.

Dříve léčený medulární karcinom štítné žlázy s mutací RET

Z pacientů s MTC s mutací *RET*, kteří byli zařazeni do studie LIBRETTO-001, bylo 152 dříve léčeno kablozantinibem 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, 63,8 % pacientů byli muži. Celkem 90,1 % pacientů byli běloši, 1,3 % Asijci a 1,3 % byli černoši. Pacienti měli výkonnostní stav dle ECOG 0-1 (92,7 %) nebo 2 (7,2 %). Celkem 98,0 % pacientů mělo metastazující onemocnění. Nejčastější mutací byla M918T (65,1 %) následovaná extracelulárními mutacemi cysteinu (15,8 %). Celkem 100 % (n = 152) pacientů obdrželo předchozí systémovou léčbu, medián počtu předchozích režimů systémové léčby byl 2 a 27,6 % (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 10.

Tabulka 11 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	152
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	77,6 (70,2; 84,0)
Kompletní odpověď n (%)	19 (12,5)
Částečná odpověď n (%)	99 (65,1)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián (95% CI)	45,3 (33,6; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥ 12 měsíců (95% CI)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 měsíců (95% CI)	66,4 (56,3; 74,7)

NE = nelze odhadnout

*Medián trvání následného sledování byl 38,3 měsíce (25.; 75. percentil: 23,0; 46,1)

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023.

Jiné solidní nádory s pozitivitou RET fúze

Účinnost byla hodnocena u 52 pacientů s RET fúze pozitivními nádory jinými než NSCLC a karcinom štítné žlázy, které vykazovaly progresi onemocnění v průběhu nebo po předchozí systémové léčbě a které neměly žádné další uspokojivé možnosti léčby. Medián věku byl 54 let (rozmezí 21 až 85 let); ženy tvořily 51,9 %; bělochů bylo 67,3 %, Asijců 25,0 % a černocho 5,8 %; Výkonnostní stav ECOG byl 0-1 (92,3 %) nebo 2 (7,7 %) a 96,2 % pacientů mělo metastatické onemocnění. Čtyřicet sedm

pacientů (90,4 %) bylo léčeno předchozí systémovou léčbou s mediánem 2 předchozích systémových terapií (rozmezí 0 až 9) a 28,8 % obdrželo 3 nebo více předchozích systémových terapií. Žádný pacient nebyl dříve léčen selektivním inhibítozem RET. Nejčastějšími nádory byly nádory pankreatu (25 %), tlustého střeva (25 %) a slinných žláz (7,7 %). Nejčastějšími fúzními partnery byly NCOA4 (34,6 %), CCDC6 (17,3 %) a KIF5B (11,5 %). Výsledky účinnosti u solidních nádorů s pozitivitou RET fúze jiných než NSCLC a karcinom štítné žlázy jsou shrnuty v tabulce 12 a tabulce 13.

Tabulka 12 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi

	Pacienti s hodnotitelnou účinností hodnocení IRC
n	52
Objektivní odpověď (CR + PR)	
% (95% CI)	44,2 (3,5; 58,7)
Kompletní odpověď n (%)	3 (5,8)
Částečná odpověď n (%)	20 (38,5)
Trvání léčebné odpovědi (měsíce)*	
Medián (95% CI)	37,19 (13,3; NE)
Podíl (%) pacientů s trváním odpovědi	
≥6 měsíců (95% CI)	84,7 (59,5; 94,8)
≥12 měsíců (95% CI)	79 (53,1; 91,6)

*Medián trvání následného sledování byl 28,55 měsíce (25., 75. percentil: 11,2; 40,9)

NE = nelze odhadnout

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023.

Tabulka 13 LIBRETTO-001: Objektivní odpověď a trvání léčebné odpovědi podle typu nádoru

Typ nádoru	Pacienti (n = 52)	ORR (hodnocení IRC)		DOR rozmezí (měsíce)
		n (%)	95% CI	
pankreatu	13	7 (53,8)	25,1; 80,8	2,50; 52,14
kolorekta	13	4 (30,8)	9,1; 61,4	1,84+; 13,31
slinných žláz	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	5,72; 37,19
cholangiokarcinom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,82
primární neznámý	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,23
sarkom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	31,44+
prsu	2	PR, CR	NA	2.30+; 17,28
xantogranulom	2	NE, NE ^a	NA	NA
kožní karcinom	2	NE, PR	NA	14,82+
karcinoid	1	PR	NA	40,94+
vaječníků	1	PR	NA	28,55+
plicní karcinosarkom	1	NE	NA	NA
rektální neuroendokrinní	1	NE	NA	NA
tenkého střeva	1	CR	NA	24,54
neuroendokrinní	1	PR	NA	3,54+

malobuněčný plicní nádor	1	SD	NA	NA
--------------------------	---	----	----	----

+ označuje trvajících odpověď.

^a Jeden pacient s xantogranulomem měl onemocnění, které nemohlo být hodnoceno pomocí IRC, protože kůže byla jediným místem onemocnění. Na základě hodnocení zkoušejícího měl tento pacient CR.

CI = interval spolehlivosti (confidence interval), CR = kompletní odpověď (complete response), DOR = délka trvání odpovědi (duration of response), NA = nelze použít, NE = nelze hodnotit, ORR = výskyt objektivní odpovědi na léčbu (objective response rate), PR = částečná odpověď (partial response), SD = stabilizované onemocnění (stable disease).

Datum ukončení sběru dat pro analýzu: 13. leden 2023.

Vzhledem k vzácnému výskytu nádorů s pozitivitou RET fúze byli studováni pacienti s různými typy nádorů s omezenými počty pacientů u některých typů nádorů, což způsobilo nejistotu odhadu ORR u jednotlivých typů nádorů. ORR v celé populaci nemusí odrážet očekávanou odpověď u konkrétního typu nádoru.

Pediatrická populace

K 13. lednu 2023 bylo v probíhající studii fáze 1/2 LIBRETTO 121 u pediatrických pacientů s pokročilým solidním nebo primárním nádorem CNS s aktivační alterací RET léčeno 10 pacientů s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze ve věku 12 až ≤ 21 let. Z těchto 10 pacientů bylo 8 pacientů mladších 18 let. Z těchto 10 pacientů byli 4 dříve léčeni pouze radioaktivním jódem, 2 byli dříve léčeni systémovou léčbou, která nezahrnovala radioaktivní jód, a 4 nebyli dříve léčeni žádnou systémovou léčbou. U všech 10 pacientů byla dle IRC míra objektivní odpovědi 60,0 % (95% CI: 26,2; 87,8). U 3 pacientů byla potvrzena kompletní odpověď, zatímco u 3 pacientů byla potvrzena částečná odpověď.

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

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného 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 rozmezí dávky od 20 mg jednou denně po 240 mg dvakrát denně.

Ustáleného stavu bylo dosaženo po 7 dnech a medián akumulačního poměru po podání 160 mg dvakrát denně byl 3,4násobný. 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 slabým 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.

Lékové formy selperkatinibu v tvrdých tobolkách a potahovaných tabletách jsou bioekvivalentní.

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 203,1 (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 [^{14}C] 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 5,5 (45 %) l/h a poločas 26,5 hodin. Po perorálním podání jedné radioaktivně značené [^{14}C] 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: 12 let až 92 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 studováni.

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 pozorována 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 hyperfosfatemii. 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 (fýzy). 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 nejednoznačná 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.

Embryotoxická / teratogenita

Na základě údajů získaných v reprodukčních studiích na zvířatech a svému mechanismu účinku může selperkatinib poškodit plod, pokud by byl podáván těhotné ženě. 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 orgánů, 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

Jádro tablety

mikrokryсталická celulóza
mannitol
sodná sůl kroskarmelózy
hyprolóza
natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety

Retsevmo 40 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
mastek
černý oxid železitý (E 172)

Retsevmo 80 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
mastek
červený oxid železitý (E 172)
černý oxid železitý (E 172)

Retsevmo 120 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
mastek
černý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

Retsevmo 160 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
mastek
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry složené z hliníkové fólie tvarovatelné za studena a tvrzené hliníkové krycí fólie
Jedno balení obsahuje 30, 56 nebo 60 potahovaných tablet.

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/1/20/1527/012
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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. února 2021
Datum posledního prodloužení registrace: 13. ledna 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://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 seliperkatinibu v léčbě pacientů s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze, musí MAH předložit finální data ze studie LIBRETTO-121.	30. června 2025

Popis	Termín splnění
Aby bylo možné dále potvrdit účinnost a bezpečnost selperkatinibu v léčbě pacientů s karcinomem štítné žlázy s pozitivitou RET fúze dosud neléčených systémovou terapií, musí MAH předložit finální data z kohorty 2 z pivotní studie LIBRETTO-001.	31. prosince 2025
Aby bylo možné dále potvrdit účinnost a bezpečnost selperkatinibu v léčbě pacientů se solidními nádory s pozitivitou RET fúze jinými než NSCL a karcinom štítné žlázy, musí MAH předložit finální data pacientů se solidními nádory s pozitivitou RET fúze jinými než NSCL a karcinomem štítné žlázy, zařazených do pivotní studie LIBRETTO-001.	31. prosince 2025

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**PLASTOVÁ LAHVIČKA - KRABÍČKA 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 - KRABÍČKA 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

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**

Retsevm 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 - KRABÍČKA 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

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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY 40 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Retsevmo 40 mg potahované tablety
selperkatinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg selperkatinibu.

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

30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

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/1/20/1527/012 (30 potahovaných tablet)

EU/1/20/1527/013 (56 potahovaných tablet)

EU/1/20/1527/014 (60 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Retsevmu 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**BLISTRY PRO POTAHOVANÉ TABLETY 40 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Retsevmo 40 mg tablety
selperkatinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY 80 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Retsevmo 80 mg potahované tablety
selperkatinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg selperkatinibu.

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

30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

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 VHDNÉ**

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/1/20/1527/015 (30 potahovaných tablet)

EU/1/20/1527/016 (56 potahovaných tablet)

EU/1/20/1527/017 (60 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Retsevmu 80 mg

vi

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**BLISTRY PRO POTAHOVANÉ TABLETY 80 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Retsevmo 80 mg tablety
selperkatinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY 120 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Retsevmo 120 mg potahované tablety
selperkatinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 120 mg selperkatinibu.

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

30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

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 VHDNÉ**

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/1/20/1527/018 (30 potahovaných tablet)

EU/1/20/1527/019 (56 potahovaných tablet)

EU/1/20/1527/020 (60 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Retsevmu 120 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**BLISTRY PRO POTAHOVANÉ TABLETY 120 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Retsevmo 120 mg tablety
selperkatinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY 160 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Retsevmo 160 mg potahované tablety
selperkatinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg selperkatinibu.

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

30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

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/1/20/1527/021 (30 potahovaných tablet)

EU/1/20/1527/022 (56 potahovaných tablet)

EU/1/20/1527/023 (60 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Retsevmu 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY PRO POTAHOVANÉ TABLETY 160 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Retsevmo 160 mg tablety
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 a/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 a dospívajících ve věku 12 let a starších, pokud u nich nedošlo ke kontrole nádorového onemocnění při léčbě radioaktivním jódem, v případě, že byla tato léčba vhodná.
- Vzácný druh nádorového onemocnění štítné žlázy zvaný medulární karcinom štítné žlázy u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších.
- Solidní nádory (rakovina) v jiných částech těla u dospělých po selhání předchozí léčby.

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.

Přípravek Retsevmo může u pediatrických pacientů (ve věku <18 let) způsobit nepravidelný růst nebo poškození kyčelního kloubu. Pokud pociťujete bolest v kyčli nebo kolenu nebo se objeví nevysvětlitelné kulhání, poraďte se se svým lékařem.

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 méně než 18 let, může lékař během léčby sledovat Váš růst. Pokud máte bolest v kyčli, kolenu nebo jiné části nohy, informujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek Retsevmo není určen k použití u pacientů do 18 let k léčbě nádorového onemocnění plic. Indikace karcinom štítné žlázy (včetně medulárního karcinomu štítné žlázy) nezahrnuje děti do 12 let.

Další léčivé přípravky a přípravek 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 léčbu dočasně či trvale ukončit.

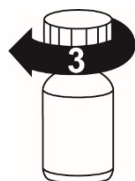
Tobolky můžete užívat s jídlem nebo bez něj. Tobolku spolkněte v celku a zapijte ji sklenicí vody. Tobolku nekousejte, ani ji před spolknutím nedrťte ani nedělte.

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, užijte svou další dávku v obvyklou dobu. Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) zapomenutou nebo vyzvracenou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Retsevm

Nepřestávejte přípravek Retsevm 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 plícemi 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)

- nízké hladiny vápníku v krvi
- snížený počet bílých krvinek (např. lymfocytů, neutrofilů atd.)
- nízké hladiny albuminu v krvi
- zadržování tekutin, které může způsobit otok rukou či kotníků (edém)
- průjem
- zvýšení hladin kreatininu v krevních testech, což může naznačovat, že ledviny nepracují správně (porucha funkce ledvin)
- vyčerpání nebo únava
- sucho v ústech
- nízké hladiny sodíku v krvi
- snížený počet krevních destiček, což může způsobit krvácení nebo tvorbu podlitin
- vyrážka
- bolest břicha
- zácpa
- nízké hladiny hemoglobinu, které mohou způsobit chudokrevnost (anemii)
- nízké hladiny hořčíku v krvi
- pocit na zvracení (nevolnost)
- bolest hlavy
- zvracení
- příznaky krvácení
- impotence
- snížená chuť k jídlu
- abnormální EKG
- nízké hladiny draslíku v krvi
- závrať
- infekce močových cest
- horečka nebo vysoká teplota
- zánět sliznice v dutině ústní
- snížená činnost štítné žlázy

Časté (mohou postihnout více než 1 osobu ze 100)

- Mízní (lymfatická) tekutina se může hromadit v prostoru okolo plic nebo v břiše, což může způsobit problémy s dýcháním nebo zvětšení břicha.
- Nepravidelný růst nebo poškození kyčelního kloubu způsobující bolest nebo kulhání u pacientů ve věku <18 let.

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. Balení obsahuje jednu lahvičku.

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné 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 <https://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro pacienta

Retsevmo 40 mg potahované tablety
Retsevmo 80 mg potahované tablety
Retsevmo 120 mg potahované tablety
Retsevmo 160 mg potahované tablety
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 a/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 a dospívajících ve věku 12 let a starších, pokud u nich nedošlo ke kontrole nádorového onemocnění při léčbě radioaktivním jódem, v případě, že byla tato léčba vhodná.
- Vzácny druh nádorového onemocnění štítné žlázy zvaný medulární karcinom štítné žlázy u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších.
- Solidní nádory (rakovina) v jiných částech těla u dospělých po selhání předchozí léčby.

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 porad'te 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, porad'te se svým lékařem.
- Pokud jste v nedávné době výrazněji krvácel(a)

Přípravek Retsevmo může způsobit reakce precitlivělosti, 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 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. Porad'te 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.

Přípravek Retsevmo může u pediatrických pacientů (ve věku <18 let) způsobit nepravidelný růst nebo poškození kyčelního kloubu. Pokud pociťujete bolest v kyčli nebo kolenu nebo se objeví nevysvětlitelné kulhání, porad'te se se svým lékařem.

Viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“ a máte-li jakékoli příznaky, porad'te 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, kaše 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 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 méně než 18 let, může lékař během léčby sledovat Váš růst. Pokud máte bolest v kyčli, koleni nebo jiné části nohy, informujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek Retsevmo není určen k použití u pacientů do 18 let k léčbě nádorového onemocnění plic. Indikace karcinom štítné žlázy (včetně medulárního karcinomu štítné žlázy) nezahrnuje děti do 12 let.

Další léčivé přípravky a přípravek 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 žaludečních a dvanáctníkových vředů a refluxní choroby jícnu (způsobené návratem žaludečního obsahu do 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 hladiny krevního cukru),
 - o dasabuvir (používaný k léčbě hepatitidy (žloutenky) typu C),
 - o selezipag (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 vysoké hladiny 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 se doporučuje neužívat 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. Doporučuje se nekojit ještě alespoň jeden týden po poslední dávce přípravku Retsevmo.

Antikoncepce

V průběhu léčby přípravkem Retsevmu 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 Retsevmu.

Plodnost

Přípravek Retsevmu 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 Retsevmu můžete cítit unaveně nebo mít závratě.

Retsevmu obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

Tablety můžete užívat s jídlem nebo bez něj. Tabletou spolkněte v celku a zapijte ji sklenicí vody. Tabletou před spolknutím nežvýkejte, nedrťte ani nedělte, aby bylo zajištěno podání správné dávky.

V případě, že máte potíže s polykáním větších tablet v celku, poraďte se se svým lékařem o užívání více menších tablet, abyste dosáhl(a) předepsané dávky.

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

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

Pokud jste zapomněl(a) užít přípravek Retsevmu

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Retsevmu

Nepřestávejte přípravek Retsevmu 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 hladin jaterních enzymů) včetně žlutého zbarvení kůže a očního bělma (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)

- nízké hladiny vápníku v krvi
- snížený počet bílých krvinek (např. lymfocytů, neutrofilů atd.)
- nízké hladiny albuminu v krvi
- zadržování tekutin, které může způsobit otok rukou či kotníků (edém)
- průjem
- zvýšení hladin kreatininu v krevních testech, což může naznačovat, že ledviny nepracují správně (porucha funkce ledvin)
- vyčerpání nebo únava
- sucho v ústech
- nízké hladiny sodíku v krvi
- snížený počet krevních destiček, což může způsobit krvácení nebo tvorbu podlitin
- vyrážka
- bolest břicha
- zácpa
- nízké hladiny hemoglobinu, které mohou způsobit chudokrevnost (anemii)
- nízké hladiny hořčíku v krvi
- pocit na zvracení
- bolest hlavy
- zvracení
- příznaky krvácení
- impotence
- snížená chuť k jídlu
- abnormální EKG
- nízké hladiny draslíku v krvi
- závratě
- infekce močových cest
- horečka nebo vysoká teplota
- zánět sliznice v dutině ústní
- snížená činnost štítné žlázy

Časté (mohou postihnout více než 1 osobu ze 100)

- Míza (lymfá) se může hromadit v prostoru okolo plic nebo v břiše, což může způsobit problémy s dýcháním nebo zvětšení břicha.
- Nepravidelný růst nebo poškození kyčelního kloubu způsobující bolest nebo kulhání u pacientů ve věku <18 let.

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 blistru a na 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 potahovaná tableta obsahuje 40, 80, 120 nebo 160 mg selperkatinibu.

Dalšími složkami jsou:

- Obsah tablety: mikrokrytalická celulóza, mannitol, sodná sůl kroskarmelózy, hyprolóza, natrium-stearyl-fumarát.
- Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol, mastek, červený oxid železitý (E 172) [jen tablety 80 mg, 120 mg a 160 mg] černý oxid železitý (E 172) [jen tablety 40 mg, 80 mg a 120 mg].

Jak přípravek Retsevmo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Retsevmo 40 mg je dodáván jako světle šedá, kulatá tableta s vyraženým „5340“ na jedné straně a vyraženým „Ret 40“ na straně druhé.

Přípravek Retsevmo 80 mg je dodáván jako tmavě červenofialová, kulatá tableta s vyraženým „6082“ na jedné straně a vyraženým „Ret 80“ na straně druhé.

Přípravek Retsevmo 120 mg je dodáván jako světle fialová, kulatá tableta s vyraženým „6120“ na jedné straně a vyraženým „Ret 120“ na straně druhé.

Přípravek Retsevmo 160 mg je dodáván jako světle růžová, kulatá tableta s vyraženým „5562“ na jedné straně a vyraženým „Ret 160“ na straně druhé.

Přípravek Retsevmo je dostupný v blistrech po 30, 56 nebo 60 potahovaných tabletách s 40 mg, 80 mg, 120 mg a 160 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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κόπος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné 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 <https://www.ema.europa.eu>