

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg selperkatynibu.

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg selperkatynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde

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

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Retsevmo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z:

- zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu *RET*, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem genu *RET*;
- zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu *RET*, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem.

Produkt leczniczy Retsevmo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie *RET*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Badanie na obecność rearanżacji genu RET

Obecność fuzji genu *RET* (NDRP i rak tarczycy inny niż rak rdzeniasty) lub mutacji w genie *RET* (RRT) należy potwierdzić zwalidowanym testem przed rozpoczęciem leczenia produktem Retsevmo.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Retsevmo wyliczona na podstawie masy ciała to:

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

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

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

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

Modyfikacja dawki

W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być konieczne przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu. Zasady modyfikacji dawki produktu Retsevmo podsumowano w Tabeli 1 i Tabeli 2.

Tabela 1 Zalecane modyfikacje dawki produktu Retsevmo w zależności od masy ciała w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Modyfikacja dawkowania	Dorośli i młodzież o masie ciała ≥ 50 kg	Dorośli i młodzież o masie ciała < 50 kg
Dawka początkowa	160 mg doustnie dwa razy na dobę	120 mg doustnie dwa razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	120 mg doustnie dwa razy na dobę	80 mg doustnie dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	80 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg doustnie dwa razy na dobę
Trzecie zmniejszenie dawki	40 mg doustnie dwa razy na dobę	Nie dotyczy

Tabela 2 Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Niepożądane działanie leku		Modyfikacja dawki
Zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT	Stopnia 3. lub stopnia 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do poziomu początkowego (patrz punkty 4.4 i 4.8). Wznowić podawanie od dawki zmniejszonej o 2 poziomy. • Jeśli po co najmniej 2 tygodniach selperkatynib jest tolerowany bez nawracającego zwiększenia aktywności ALAT lub AspAT, zwiększyć dawkę o 1 poziom. • Jeśli selperkatynib jest tolerowany bez nawrotu przez co najmniej 4 tygodnie, zwiększyć dawkę do dawki przyjmowanej przed wystąpieniem zwiększenia aktywności AspAT lub ALAT stopnia 3. lub 4. • Trwale zaprzestać podawania selperkatynibu, jeśli zwiększenie aktywności AspAT lub ALAT stopnia 3. lub 4. nawraca pomimo modyfikacji dawki.
Nadwrażliwość	Wszystkich stopni	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać dawkowanie do czasu ustąpienia objawów toksyczności i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce wynoszącej 1 mg/kg masy ciała (patrz punkty 4.4 i 4.8). Wznowić podawanie selperkatynibu w dawce wynoszącej 40 mg dwa razy na dobę, kontynuując jednocześnie leczenie steroidami. W przypadku nawrotu nadwrażliwości zaprzestać podawania selperkatynibu. • Jeżeli po upływie co najmniej 7 dni selperkatynib jest tolerowany bez nawracającej nadwrażliwości, stopniowo zwiększać dawkę selperkatynibu o jeden poziom każdego tygodnia do chwili osiągnięcia dawki przyjmowanej przed wystąpieniem nadwrażliwości. Jeśli selperkatynib był dobrze tolerowany co najmniej przez 7 dni w dawce ostatecznej, zmniejszyć dawkę steroidów.
Wydłużenie odstępu QT	Stopnia 3.	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wydłużenia odstępu QTcF >500 ms wstrzymać dawkowanie, dopóki długość odstępu QTcF nie zmniejszy się <470 ms lub nie powróci do wartości początkowej (patrz punkt 4.4). • Wznowić leczenie selperkatynibem od następnej dawki niższej o jeden poziom.

	Stopnia 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Trwale zaprzestać podawania selperkatynibu, jeśli wydłużenie odstępu QT wciąż jest niekontrolowane po dwukrotnym zmniejszeniu dawki lub jeśli u pacjenta występują przedmiotowe albo podmiotowe objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca.
Nadciśnienie tętnicze	Stopnia 3.	<ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem leczenia należy ustabilizować ciśnienie tętnicze u pacjenta. • Należy wstrzymać podawanie selperkatynibu na pewien czas w przypadku wystąpienia istotnego z medycznego punktu widzenia nadciśnienia tętniczego, dopóki nie zostanie ustabilizowane lekami przeciwnadciśnieniowymi. W przypadkach wskazanych ze względów klinicznych należy wznowić podawanie od następnej dawki niższej o jeden poziom (patrz punkty 4.4 i 4.8).
	Stopnia 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli istotnego z medycznego punktu widzenia nadciśnienia nie można ustabilizować, należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu.
Incydenty krwotoczne	Stopnia 3.	<ul style="list-style-type: none"> • Należy wstrzymać podawanie selperkatynibu do czasu ich ustąpienia i powrotu do stanu początkowego. Wznowić podawanie w mniejszej dawce. • Jeśli incydenty stopnia 3. wystąpią ponownie po modyfikacji dawki, należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu.
	Stopnia 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Trwale zaprzestać podawania selperkatynibu.
Choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc	Stopnia 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać podawanie selperkatynibu do czasu ustąpienia objawów. • Wznowić podawanie w mniejszej dawce. • Odstawić selperkatynib w przypadku nawracającej choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc.
	Stopnia 3. lub stopnia 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Przerwać podawanie selperkatynibu.
Inne działania niepożądane	Stopnia 3. lub stopnia 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Należy wstrzymać podawanie selperkatynibu do czasu ich ustąpienia i powrotu do stanu początkowego. Wznowić podawanie w mniejszej dawce. • Jeśli incydenty stopnia 4. wystąpią ponownie po modyfikacji dawki, należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Istotne znaczenie ma ściśle monitorowanie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w klasyfikacji Child-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Child-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha) należy podawać selperkatynib w dawce 80 mg dwa razy na dobę (punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Retsevmo nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Brak danych dotyczących dzieci lub młodzieży z NDRP lub rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET.

Produkt leczniczy Retsevmo jest przeznaczony do stosowania w wieku od 12 lat w leczeniu pacjentów z RRT z obecnością mutacji w genie RET (patrz punkt 5.1). W przypadku RRT z mutacją w genie RET dostępne dane dotyczące dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat są bardzo ograniczone. Pacjentom należy podawać dawkę wyliczoną na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2). Na podstawie wyników badania przedklinicznego (patrz punkt 5.3), należy monitorować otwarte chrząstki wzrostowe u młodzieży. Należy rozważyć przerwanie podawania leku lub zaprzestanie leczenia, biorąc pod uwagę nasilenie wszelkich nieprawidłowości w chrząstce wzrostowej oraz ocenę stosunku korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Retsevmo jest przeznaczony do podawania doustnego.

Kapsułki należy połykać w całości (pacjenci nie powinni otwierać, rozgniatać ani żuć kapsułki przed połyknięciem) i można je przyjmować w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Pacjenci powinni przyjmować dawki codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Produkt leczniczy Retsevmo musi być przyjmowany z posiłkiem, jeśli stosowany jest jednocześnie z inhibitorem pompy protonowej (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy Retsevmo należy podawać 2 godziny przed przyjęciem lub 10 godzin po przyjęciu antagonistów receptora H₂ (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc

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

płuc i (lub) zapalenia płuc podawanie selperkatynibu należy przerwać, zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić (patrz punkt 4.2).

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

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

Nadciśnienie tętnicze

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

Wydłużenie odstępu QT

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

Może być wymagane przerwanie podawania lub modyfikacja dawki selperkatynibu (patrz punkt 4.2).

Niedoczynność tarczycy

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

Silne induktory CYP3A4

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

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

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

Płodność

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

Nadwrażliwość

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano występowanie nadwrażliwości przy czym większość przypadków obserwowano u pacjentów z NDRP otrzymujących wcześniej immunoterapię przeciwciałem anti-PD-1/PD-L1 (patrz punkt 4.8). Do przedmiotowych i podmiotowych objawów nadwrażliwości należały: gorączka, wysypka i bóle stawów lub bóle mięśni z jednoczesnym zmniejszeniem liczby płytek krwi lub zwiększeniem aktywności aminotransferaz.

W przypadku wystąpienia nadwrażliwości należy wstrzymać podawanie selperkatynibu i rozpocząć leczenie steroidami. W zależności od stopnia nasilenia reakcji nadwrażliwości może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu (patrz punkt 4.2). Leczenie steroidami należy kontynuować do czasu osiągnięcia przez pacjenta dawki docelowej, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę. W przypadku nawrotu nadwrażliwości należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu.

Krwotoki

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano występowanie ciężkich, w tym zakończonych zgonem, incydentów krwotocznych (patrz punkt 4.8).

Należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu u pacjentów z zagrażającym życiu lub nawracającym, ciężkim krwotokiem (patrz punkt 4.2).

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę selperkatynibu

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

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

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

Produkty lecznicze mogące zwiększać stężenie selperkatynibu w osoczu

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

Produkty lecznicze mogące zmniejszać stężenie selperkatynibu w osoczu

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

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

Wrażliwe substraty CYP2C8

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

Wrażliwe substraty CYP3A4

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

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi wpływającymi na wartość pH treści żołądkowej

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

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami pompy protonowej

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

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi będącymi substratami białek transportujących

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze ciężkie niepożądane działania leku to ból brzucha (2,5%), nadwrażliwość (2,0%), biegunka (1,9%), zwiększenie aktywności AlAT (1,5%) i zwiększenie aktywności AspAT (1,5%). Produkt Retsevmo na stałe zaprzestano podawać ze względu na wystąpienie działań niepożądanych związanych z leczeniem u 8,0% pacjentów, niezależnie od przypisywanego związku przyczynowo-skutkowego. Do działań niepożądanych powodujących trwale zaprzestanie podawania produktu (u 2 lub większej liczby pacjentów) należały: zwiększenie aktywności AlAT (0,6%), zmęczenie (0,6%), zwiększenie aktywności AspAT (0,5%), nadwrażliwość (0,3%) i trombocytopenia (0,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych selperkatynibem podano w Tabeli 3.

Działania niepożądane sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Mediana czasu stosowania leczenia selperkatynibem wynosiła 21,3 miesiąca.

Tabela 3 Niepożądane działania leku u pacjentów otrzymujących selperkatynib w monoterapii (LIBRETTO-001; N=796)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin preferowany MedDRA	Częstość wszystkich stopni	Częstość stopnia ≥ 3 .
Zaburzenia układu immunologicznego ^a	Nadwrażliwość ^c	Często	Często [*]
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Bardzo często	Niezbyt często [*]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia (apetytu)	Bardzo często	Niezbyt często [*]
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^d	Bardzo często	Często [*]
	Zawroty głowy ^e	Bardzo często	Niezbyt często [*]
Zaburzenia serca	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym ^f	Bardzo często	Często [*]
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok ⁿ	Bardzo często	Często
	Nadciśnienie tętnicze ^g	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc ^o	Często	Niezbyt często
	Chłonnokotek w jamie opłucnej	Często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^h	Bardzo często	Często [*]
	Biegunka ⁱ	Bardzo często	Często [*]
	Nudności	Bardzo często	Często [*]
	Wymioty	Bardzo często	Często [*]
	Zaparcie	Bardzo często	Niezbyt często [*]
	Suchość w jamie ustnej ^j	Bardzo często	-
	Chłonnokotek w jamie otrzewnej	Często	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^k	Bardzo często	Niezbyt często [*]

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	Niezbyt często*
	Zmęczenie ^l	Bardzo często	Często*
	Obrzęk ^m	Bardzo często	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne ^b	Zwiększenie aktywności AspAT	Bardzo często	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Bardzo często	Często
	Zmniejszenie liczby limfocytów	Bardzo często	Bardzo często
	Zmniejszenie stężenia magnezu	Bardzo często	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny	Bardzo często	Często

* Obejmuje tylko działania niepożądane stopnia 3.

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

^b Na podstawie ocen laboratoryjnych. Odsetek oblicza się na podstawie liczby pacjentów z wynikiem początkowym i co najmniej jednym wynikiem uzyskanym po wyniku początkowym jako mianownikiem, która wynosiła 765 dla zmniejszenia liczby limfocytów, 787 dla zmniejszenia stężenia magnezu i 791 dla pozostałych.

^c Nadwrażliwość obejmuje nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.

^d Ból głowy obejmuje ból głowy, zatokowy ból głowy i napięciowy ból głowy.

^e Zawroty głowy obejmują zawroty głowy, zawroty głowy związane z zaburzeniami błędnika, stan przedomdleniowy i ortostatyczne zawroty głowy.

^f Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie obejmuje wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie i nieprawidłowy odstęp QT w elektrokardiogramie.

^g Nadcisnienie tętnicze obejmuje nadcisnienie tętnicze i zwiększone ciśnienie krwi.

^h Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w podbrzuszu i ból żołądkowo-jelitowy.

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

^j Suchość w jamie ustnej obejmuje suchość w jamie ustnej i suchość błony śluzowej.

^k Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę swędzącą, wysypkę grudkową, wysypkę odropodobną.

^l Zmęczenie obejmuje zmęczenie, astenię i złe samopoczucie.

^m Obrzęk obejmuje obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, obrzęk okołoooczodołowy, opuchnięcie twarzy, obrzęk obwodowy, obrzęk miejscowy, obrzęk powiek, opuchnięcie oka, obrzęk limfatyczny, obrzęk oczodołu, obrzęk oka, obrzęk, opuchnięcie, obrzęk moszny i opuchnięcie moszny.

ⁿ Krwotok obejmuje krwawienie z nosa, krwimocz, stłuczenie, krwioplucie, krwotok z odbytu, hematochezja, krwiał, wybroczyny, krwotok z pochwy, obecność krwi w moczu, krwotok żołądkowy, krwiał urazowy, krwotok mózgowy, krwawienie z dziąseł, krwotok z jamy ustnej, plamica, pęcherze z krwią, krwotok śródczaszkowy, samoistny krwiał, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok podtwardówkowy, krwiał ściany brzucha, krwotok z odbytu, pęcherze z krwią w jamie ustnej (ang. angina bullosa haemorrhagica), krwotok spojówkowy, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, krwotok jelitowy uchyłka, krwotok do oka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, krwotok, krwotok podskórny, udar krwotoczny, krwotok z hemoroidów, krwiał wątroby, krwotok wątrobowy, krwotok śródbrzuszy, krwotok z krtani, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, smoliste stolce, obecność krwi utajonej, krwiał miednicy, krwiał okołoooczodołowy, krwotok okołoooczodołowy, krwotok gardłowy, krwotok pozabiegowy, krwotok pomenopauzalny, stłuczenie płuc, krwotok siatkówkowy, krwiał zaotrzewnowy, krwotok twardówkowy, krwotok skórny, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z macicy i krwiał w miejscu nakłucia naczynia.

^o Termin „choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc” obejmuje zapalenie płuc, zapalenie płuc po napromienianiu, zapalenie pęcherzyków płucnych, zapalenie oskrzelików i popromienne uszkodzenie płuc.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz (zwiększenie aktywności AspAT / AlAT)

Na podstawie oceny badań laboratoryjnych wykazano, że zwiększenie aktywności AlAT i AspAT zgłoszono odpowiednio u 55,5% i 58,9% pacjentów. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 3. lub 4. zgłoszono odpowiednio u 11,8% i 10,6% pacjentów.

Mediana czasu, jaki upłynął do chwili wystąpienia zdarzenia wynosiła: zwiększenie aktywności AspAT - 4,3 tygodnia (zakres: 0,7-151,7), zwiększenie aktywności AlAT - 4,3 tygodnia (zakres: 0,9-144,0). U pacjentów, u których wystąpi zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QT

Spośród 792 pacjentów, u których zostało wykonane badanie EKG, po przeglądzie danych wykazano, że u 7,3% pacjentów maksymalna wartość QTcF oznaczona po badaniu początkowym wyniosła >500 milisekund, a u 19,8% pacjentów nastąpiło maksymalne wydłużenie odstępu QTcF o >60 milisekund w porównaniu z wartością początkową. W czasie ostatniego pomiaru wykonanego po badaniu początkowym wydłużenie wartości QTc o >60 milisekund zgłoszono u 2,1% pacjentów.

Nie zgłoszono przypadków częstoskurczu typu *torsade de pointes*, nagłego zgonu, tachykardii komorowej, migotania komór ani trzepotania komór związanych ze stosowaniem selperkatynibu. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu wydłużenia odstępu QT.

Może być wymagane przerwanie podawania lub modyfikacja dawki produktu Retsevmo (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nadciśnienie tętnicze

U 793 pacjentów, u których wykonano pomiary ciśnienia krwi, mediana maksymalnego wzrostu skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z wartością początkową wynosiła 31 mmHg (zakres: -12, +96). Tylko u 10,8% pacjentów początkowy stopień nadciśnienia nie zmienił się w trakcie leczenia, u 42,2% nastąpił wzrost o 1 stopień, u 37,1% o 2 stopnie, a u 9,3% o 3 stopnie. Nadciśnienie tętnicze jako działanie niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 43,9% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie (28,2% z nadciśnieniem tętniczym stopnia 3., 4.) i u 38,8% pacjentów bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie (u 13,7% nadciśnienie tętnicze stopnia 3., 4.).

Ogółem u 19,6% osób stwierdzono nadciśnienie tętnicze stopnia 3. związane z leczeniem (zdefiniowane jako maksymalna wartość skurczowego ciśnienia krwi powyżej 160 mmHg).

Nadciśnienie tętnicze stopnia 4. związane z leczeniem zgłoszono u 0,1% pacjentów. Wyniki dotyczące rozkurczowego ciśnienia krwi były podobne, ale wzrosty ciśnienia były mniejsze.

U jednego pacjenta przerwano leczenie na stałe z powodu nadciśnienia tętniczego. U pacjentów, u których wystąpi nadciśnienie tętnicze, zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2). Jeśli istotne z medycznego punktu widzenia nadciśnienie tętnicze nie może zostać ustabilizowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość

Do przedmiotowych i podmiotowych objawów nadwrażliwości należały: gorączka, wysypka i bóle stawów lub bóle mięśni z jednoczesnym zmniejszeniem liczby płytek krwi lub zwiększeniem aktywności aminotransferaz.

W badaniu LIBRETTO-001 24,7% (197 z 796) pacjentów leczonych selperkatynibem otrzymało wcześniej immunoterapię anty-PD-1 lub anty-PD-L1. Nadwrażliwość wystąpiła łącznie u 5,9% (47 z 796) pacjentów otrzymujących selperkatynib, w tym nadwrażliwość stopnia 3. u 1,9% (15 z 796) pacjentów.

Spośród 47 pacjentów z nadwrażliwością 55,3% (26 z 47) miało NDRP i otrzymywało wcześniej immunoterapię anty-PD-1 lub anty-PD-L1.

Nadwrażliwość stopnia 3. wystąpiła u 3,6% (7 z 197) pacjentów wcześniej leczonych anty-PD-1 lub anty-PD-L1.

Mediana czasu, jaki upłynął do chwili wystąpienia zdarzenia wynosiła 1,9 tygodnia (zakres: od 0,7 do 112,1 tygodni): 1,7 tygodnia u pacjentów otrzymujących uprzednio immunoterapię przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-PD-L1 i 4,4 tygodnia u pacjentów wcześniej nieleczonych immunologicznie anty-PD-1 lub anty-PD-L1.

Może być wymagane przerwanie podawania lub modyfikacja dawki produktu Retsevmo (patrz punkt 4.2).

Krwotoki

Incydenty krwotoczne stopnia ≥ 3 wystąpiły u 3,1% pacjentów leczonych selperkatynibem, w tym u 4 (0,5%) pacjentów ze śmiertelnymi incydentami krwotocznymi – dwa przypadki krwotoku mózgowego i po jednym przypadku krwotoku w miejscu wytworzenia tracheostomii oraz krwiopłucia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 24,3 tygodnia (zakres: od 0,1 tygodnia do 147,6 tygodnia).

Należy trwale zaprzestać podawania selperkatynibu u pacjentów z zagrażającym życiu lub nawracającym, ciężkim krwotokiem (patrz punkt 4.2).

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

W badaniu LIBRETTO-001 wzięło udział 3 pacjentów w wieku < 18 lat (zakres: 15-17 lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku

W grupie pacjentów otrzymujących selperkatynib 24,4% stanowiły osoby w wieku ≥ 65 -74 lat, 8,3% stanowiły osoby w wieku 75-84 lat, a 1,0% stanowiły osoby w wieku ≥ 85 lat. Częstość występowania zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 -74 lat (51,5%), 75-84 lat (56,1%) i ≥ 85 lat (100,0%) niż u pacjentów w wieku < 65 lat (39,4%).

Częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania selperkatynibu była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 -74 lat (7,2%), 75-84 lat (18,2%) i ≥ 85 lat (25,0%) niż u pacjentów w wieku < 65 lat (6,8%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Selperkatynib jest inhibitorem receptora o aktywności kinazy tyrozynowej „przegrupowanego podczas transfekcji” (ang. rearranged during transfection, *RET*). Selperkatynib hamował aktywność kinazy *RET* typu dzikiego oraz wielu zmutowanych izoform *RET*, a także *VEGFR1* i *VEGFR3*, których wartości *IC50* są w zakresie od 0,92 nM do 67,8 nM. W innych testach enzymatycznych selperkatynib hamował także *FGFR 1, 2 i 3* w większych stężeniach, które nadal były osiągalne w warunkach

klinicznych. W teście wiązania przy stężeniu selperkatynibu wynoszącym 1 μ M obserwowano istotną zdolność wiązania antagonisty (>50%) dla transportera 5-HT (serotoniny) (70,2% antagonisty) i receptora α 2C-adrenergicznego (51,7% antagonisty). Stężenie wynoszące 1 μ M jest około 7-krotnie większe niż maksymalne stężenie osoczowe frakcji niezwiązanej leku przy skutecznej dawce selperkatynibu.

Pewne punktowe mutacje w genie RET lub rearanżacje chromosomowe obejmujące fuzje genu RET z zachowaniem ramki odczytu (ang. in-frame) z różnymi partnerami mogą spowodować powstanie aktywowanych konstytutywnie chimerycznych białek fuzyjnych RET, które mogą działać jak aktywatory transformacji onkogennej, pobudzając proliferację komórek nowotworowych linii komórkowych. Wykazano, że w modelach nowotworów *in vitro* i *in vivo* selperkatynib miał działanie przeciwnowotworowe w komórkach, w których doszło do konstytutywnej aktywacji białka RET w wyniku fuzji i mutacji genu, w tym CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M i RET M918T. Ponadto wykazano przeciwnowotworowe działanie selperkatynibu u myszy, którym wszczepiono wewnątrzczaszkowo pochodzący od pacjenta nowotwór z fuzją genu RET.

Właściwości farmakodynamiczne

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

W szczegółowym badaniu odstępu QT prowadzonym z kontrolą pozytywną z udziałem 32 zdrowych osób nie wykryto żadnej dużej zmiany (to znaczy >20 ms) odstępu QTcF przy stężeniu selperkatynibu zbliżonym do obserwowanego w przypadku podawania leku według schematu stosowania w dawkach terapeutycznych. Wyniki analizy zależności odpowiedzi od ekspozycji wskazywały na to, że stężenia supratherapeutyczne mogą powodować wydłużenie QTc > 20 ms.

U pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT. Dlatego u pacjentów może być konieczne przerwanie podawania leku lub modyfikacja dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Retsevmo oceniano u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z fuzją genu RET i rakiem tarczycy z fuzją genu RET oraz u dorosłych pacjentów i młodzieży z RRT z mutacją w genie RET włączonych do wielośrodkowego badania klinicznego fazy 1/2 z jedną grupą leczenia prowadzonego metodą otwartej próby: badania LIBRETTO-001. To badanie było podzielone na dwie części: fazę 1 (zwiększania dawki) i fazę 2 (rozszerzania dawkowania). W fazie 1 pierwszorzędowym celem było ustalenie dawki selperkatynibu zalecanej do stosowania w fazie 2. Celem pierwszorzędowym w fazie 2 była ocena przeciwnowotworowego działania selperkatynibu na podstawie wartości ORR ocenianej przez niezależną komisję weryfikacyjną. Do badania włączono pacjentów z mierzalnymi i niemierzalnymi zmianami chorobowymi określanymi według kryteriów RECIST 1.1 i obecnością zmian genu RET w guzie, u których leczenie standardowe nie powiodło się lub którzy takiego leczenia nie tolerowali. Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci z przerzutami w OUN, jeśli ich stan był stabilny, natomiast pacjenci z objawowym pierwotnym guzem OUN, przerzutami, nowotworowym zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych lub uciskiem rdzenia kręgowego byli z badania wykluczeni. Z badania wykluczono też pacjentów z potwierdzoną zmianą głównego aktywatora transformacji onkogennej innego niż RET, istotną klinicznie aktywną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, odstępem QTcF >470 milisekund.

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

leczenie (ang. duration of response, DOR), czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) i czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS).

Wcześniej nieleczony niedrobnokomórkowy rak płuca z fuzją genu *RET*

Spośród 356 pacjentów z NDRP z fuzją genu *RET*, włączonych do badania LIBRETTO-001, 69 nie było wcześniej leczonych. Mediana wieku wyniosła 63 lata (zakres od 23 do 92 lat). 62,3% pacjentów stanowiły kobiety. 69,6% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, 18,8% osoby rasy żółtej, 5,8% osoby rasy czarnej, a 69,6% nigdy nie paliło tytoniu. U większości pacjentów (98,6%) w chwili włączenia do badania stwierdzono przerzuty, a 23,2% miało przerzuty do OUN na początku badania, zgodnie z oceną badacza. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (94,2%) lub 2 (5,8%). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko KIF5B (69,6%), następnie białko CCDC6 (14,5%), a najrzadziej białko NCOA4 (1,4%). Wyniki dotyczące skuteczności u dotychczas nieleczonych pacjentów z NDRP z fuzją genu *RET* podsumowano w Tabeli 4.

Tabela 4 Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
n	69
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	84,1 (73,3; 91,8)
Odpowiedź całkowita n (%)	4 (5,8)
Odpowiedź częściowa n (%)	54 (78,3)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana, 95% CI	20,21 (13,0; NE)
Odsetek (%) pacjentów z czasem trwania odpowiedzi	
≥ 6 miesięcy (95% CI)	87,7 (75,9, 93,9)
≥ 12 miesięcy (95% CI)	66,1 (51,6, 77,3)

NE (ang. *not estimable*) = niemożliwe do określenia

*Mediana czasu obserwacji wyniosła 20,27 miesiąca (25.; 75. percentyl: 12,9; 26,7)

Data odcięcia danych: 15 czerwca 2021 r.

Wcześniej leczony NDRP z fuzją genu *RET*

Łącznie 247 pacjentów otrzymało wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny. Mediana wieku wyniosła 61 lat (zakres: od 23 do 81 lat). 56,7% pacjentów stanowiły kobiety. 43,7% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, 47,8% osoby rasy żółtej, 4,9% osoby rasy czarnej, a 66,8% nigdy nie paliło tytoniu. U większości pacjentów (97,2%) w chwili włączenia do badania stwierdzono przerzuty, a 31,2% miało przerzuty do OUN na początku badania, zgodnie z oceną badacza. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (97,2%) lub 2 (2,8%). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko KIF5B (61,9%), następnie CCDC6 (21,5%), a najrzadziej białko NCOA4 (2,0%). Mediana liczby wcześniejszych terapii systemowych wyniosła 2 (zakres 1–15), a 43,3% (n = 107/247) otrzymało 3 lub więcej wcześniejszych schematów systemowych; wcześniejsze leczenie obejmowało terapię anty-PD1 lub anty-PD-L1 (58,3%), inhibitor wielokinazowy (MKI) (34,4%) i taksany (34,8%); 39,3% otrzymało inne leczenie systemowe. Wyniki dotyczące skuteczności dla wcześniej leczonych pacjentów z NDRP z fuzją genu *RET* podsumowano w Tabeli 5.

Tabela 5 Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
n	247
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	61,1 (54,7; 67,2)
Odpowiedź całkowita n (%)	18 (7,3)
Odpowiedź częściowa n (%)	133 (53,8)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	28,58 (20,4; NE)
Odsetek (%) pacjentów z czasem trwania odpowiedzi	
≥ 6 miesięcy (95% CI)	86,9 (80,3; 91,5)
≥ 12 miesięcy (95% CI)	73,1 (64,9; 79,7)

NE (ang. *not estimable*) = niemożliwe do określenia

*Mediana czasu obserwacji wynosiła 21,19 miesiąca (25.; 75. percentyl: 16,6; 26,0)

Data odcięcia danych: 15 czerwca 2021 r.

Odpowiedź OUN w NDRP z fuzją genu RET

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

Rak tarczycy z fuzją genu RET – wcześniej leczony

Spośród pacjentów z rakiem tarczycy z fuzją genu *RET* leczonych wcześniej systemowo terapią inną niż jodem radioaktywnym i włączonych do badania LIBRETTO-001, 22 miało możliwość pozostania pod obserwacją przez co najmniej 6 miesięcy i zostało uznanych za osoby spełniające kryteria skuteczności. Pierwszorzędowa ocena skuteczności była oparta na danych pierwszych 19 spośród tych 22 rekrutowanych kolejno pacjentów. W grupie pacjentów uwzględnionych w analizie pierwszorzędowej mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres: od 25 do 88 lat). 47,4% pacjentów stanowili mężczyźni. 73,7% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast 10,5% stanowiły osoby rasy żółtej, 5,3% osoby rasy czarnej, a 5,3% osoby pochodzenia latynoamerykańskiego. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (89,5%) lub 2 (10,5%). Przerzuty występowały u 100% pacjentów. Mediana otrzymanych wcześniej terapii systemowych wynosiła 4 (zakres: 1-7). Wcześniej stosowano jod radioaktywny (84,2%) i MKI (78,9%). 42,1% osób otrzymywało inne leczenie systemowe. Inne typy histologiczne występujące u 19 pacjentów to: rak brodawkowy (n = 13), rak słabo zróżnicowany (n = 3), rak anaplastyczny (n = 2) i rak z komórek Hürthle'a (n = 1). Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko CCDC6 (47,4%), rzadszym białko NCOA4 (31,6%). Wyniki dotyczące skuteczności w leczonym wcześniej raku tarczycy z fuzją genu *RET* podsumowano w Tabeli 6.

Tabela 6 Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Grupa pacjentów uwzględnionych w analizie pierwszorzędowej Ocena IRC	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
n	19	22
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)		
% (95% CI)	78,9 (54,4; 93,9)	77,3 (54,6; 92,2)
Odpowiedź całkowita n (%)	2 (10,5)	2 (9,1)
Odpowiedź częściowa n (%)	13 (68,4)	15 (68,2)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*		
Mediana (95% CI)	18,4 (7,6; NE)	18,4 (10,1; NE)

NE (ang. *not estimable*) = niemożliwe do określenia

*Mediana czasu obserwacji wynosiła 20,27 miesiąca (25.; 75. percentyl: 12,9; 25,4) w przypadku pierwszych 19 pacjentów i 20,27 miesiąca (25.; 75. percentyl: 12,6; 25,4) w przypadku 22 pacjentów kwalifikujących się do oceny skuteczności.

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

Spośród 319 pacjentów z RRT z mutacją w genie RET włączonych do badania LIBRETTO-001, 142 nie było wcześniej leczonych kabozantynibem i wandetanibem. Spośród nich 115 nie było dotychczas leczonych, a 27 otrzymywało wcześniej inną terapię systemową. Wśród pacjentów nieleczonych wcześniej kabozantynibem i wandetanibem mediana wieku wynosiła 57 lat (zakres od 15 do 87 lat). 2 pacjentów (1,4%) było w wieku < 18 lat. 58,5% pacjentów stanowili mężczyźni. 86,6% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, 5,6% osoby rasy żółtej, 1,4% osoby rasy czarnej. 4,9% stanowiły osoby pochodzenia latynoamerykańskiego. U większości pacjentów (97,9%) występowały przerzuty w momencie włączenia do badania. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (95,8%) lub 2 (4,2%). Najczęstszą mutacją była mutacja M918T (60%), w następnej kolejności pod względem częstości występowały mutacje zewnątrzkomórkowych reszt cysteinowych (23,2%). Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentów z RRT z mutacją genu RET, którzy nie byli dotychczas leczeni kabozantynibem i wandetanibem, podsumowano w Tabeli 7.

Tabela 7 Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
n	142
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	81,0 (73,6; 87,1)
Odpowiedź całkowita n (%)	22 (15,5)
Odpowiedź częściowa n (%)	93 (65,5)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	NE (NE, NE)
Odsetek (%) czasu trwania odpowiedzi	
12 miesięcy (95% CI)	91,9 (85,0; 95,7)
24 miesiące (95% CI)	83,7 (73,0; 90,4)

NE (ang. *not estimable*) = niemożliwe do określenia

*Mediana czasu obserwacji wynosiła 20,3 miesiąca (25.; 75. percentyl: 14,2; 25,8).

Data odcięcia danych: 15 czerwca 2021 r.

Wcześniej leczony rak rdzeniasty tarczycy z mutacją w genie RET

Spośród pacjentów z RRT z mutacją w genie RET włączonych do badania LIBRETTO-001, 151 było wcześniej leczonych kabozantinibem i (lub) wandetanibem i zostało uznanych za osoby spełniające kryteria skuteczności. Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: od 17 do 90 lat); 1 pacjent (0,7%) był w wieku <18 lat. 63,6% pacjentów stanowili mężczyźni. 90,1% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast 1,3% stanowiły osoby rasy żółtej, 1,3% osoby rasy czarnej. 6,6% stanowiły osoby pochodzenia latynoamerykańskiego. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0-1 (92,7%) lub 2 (7,3%). Przerzuty występowały u 98,0% pacjentów. Najczęstszą mutacją była mutacja M918T (65,6%), w następnej kolejności pod względem częstości występowały mutacje zewnątrzkomórkowych reszt cysteinowych (15,6%). 100% (n = 151) pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie systemowe, przy czym mediana liczby stosowanych uprzednio schematów terapii systemowej wynosiła 2, a 27,8% (n = 42) osób stosowało uprzednio 3 lub więcej schematów terapii systemowej.

Wyniki dotyczące skuteczności w leczonym wcześniej RRT z mutacją w genie RET podsumowano w Tabeli 8.

Tabela 8 Odpowiedź obiektywna i czas trwania odpowiedzi

	Pacjenci spełniający kryteria skuteczności Ocena IRC
n	151
Odpowiedź obiektywna (CR + PR)	
% (95% CI)	73,5 (65,7; 80,4)
Odpowiedź całkowita n (%)	14 (9,3)
Odpowiedź częściowa n (%)	97 (64,2)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)*	
Mediana (95% CI)	NE (27,2; NE)
Odsetek (%) czasu trwania odpowiedzi	
12 miesięcy (95% CI)	82,8 (74,1; 88,8)
24 miesiące (95% CI)	64,5 (52,9; 73,9)

NE (ang. *not estimable*) = niemożliwe do określenia

*Mediana czasu obserwacji wynosiła 22,93 miesiąca (25.; 75. percentyl: 17,5; 29,4).

Data odcięcia danych: 15 czerwca 2021 r.

Dzieci i młodzież

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

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dotyczących selperkatynibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi, w tym guzami litymi z fuzją genu *RET*, rdzeniastego raka tarczycy z mutacją genu *RET* i innymi guzami ze zmianami lub aktywacją genu *RET* (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Stan stacjonarny osiągnąć był w ciągu około 7 dni, a mediana współczynnika kumulacji po podaniu w dawce 160 mg dwa razy na dobę była 3,4-krotna. Średnia wartość [współczynnik zmienności (CV%)] C_{max} selperkatynibu w stanie stacjonarnym wynosiła 2980 (53%) ng/ml, a wartość AUC_{0-24h} wynosiła 51 600 (58%) ng*h/ml.

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

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

Wchłanianie

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

Wpływ pokarmu

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

Dystrybucja

Średnia (CV%) objętość dystrybucji (V_{ss}/F) selperkatynibu określona na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki (PK) wynosi 191 (69%) l po podaniu doustnym selperkatynibu u dorosłych pacjentów. Selperkatynib wiąże się w 96% z białkami osocza ludzkiego *in vitro*, a wiązanie jest niezależne od stężenia. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,7.

Metabolizm

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

Eliminacja

Średnia (CV%) wartość klirensu (CL/F) selperkatynibu wynosi 6,0 (49%) l/h, a okres półtrwania wynosi 22 godziny po podaniu doustnym selperkatynibu u dorosłych pacjentów. Po podaniu doustnym pojedynczej znakowanej radioaktywnie [¹⁴C] dawki 160 mg selperkatynibu zdrowym osobom, 69% (14% w postaci niezmienionej) podanej dawki radioaktywnej odzyskiwano w kale, a 24% (11,5% w postaci niezmienionej) odzyskiwano w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć i masa ciała

Wiek (zakres: od 15 do 90 lat) ani płeć nie miały znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę produktu Retsevmo. Pacjenci o masie ciała <50 kg powinni rozpoczynać leczenie produktem Retsevmo od dawki wynoszącej 120 mg dwa razy na dobę, natomiast pacjenci o masie ciała ≥50 kg powinni rozpoczynać leczenie produktem Retsevmo od dawki wynoszącej 160 mg dwa razy na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

Wartość $AUC_{0-\infty}$ selperkatynibu zwiększała się o 7% u osób z łagodnymi i o 32% u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby według klasyfikacji Child-Pugha. Dlatego ekspozycja na selperkatynib (AUC) u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B wg klasyfikacji Child-Pugha) jest porównywalna z ekspozycją u zdrowych osób w przypadku podawania dawki 160 mg.

Wartość $AUC_{0-\infty}$ selperkatynibu zwiększała się o 77% u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Child-Pugha). Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się modyfikację dawki (punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych ustalono, że wartości C_{max} i AUC były podobne u młodzieży w wieku 12-18 lat i u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Toksyczność u młodych zwierząt

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

U młodych i dorastających/dorosłych szczurów oraz dorastających/dorosłych miniaturowych świnek z otwartymi chrząstkami wzrostowymi, którym podawano selperkatynib, wykazano mikroskopijne

zmiany w postaci hipertrofii, rozrostu i dysplazji chrząstki wzrostowej (nasady). U młodych szczurów dysplazja chęstek wzrostowych była nieodwracalna i związana ze zmniejszoną długością kości udowej i zmniejszeniem gęstości mineralnej kości. Zmiany szkieletowe obserwowano przy poziomach ekspozycji równoważnych do tych obserwowanych u dorosłych pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę 160 mg dwa razy na dobę.

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

Genotoksyczność

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

Mutageneza

Selperkatynib nie powodował mutacji w bakteryjnym teście mutagenności.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długoterminowych badań dotyczących oceny działania rakotwórczego selperkatynibu.

Działanie embriotoksyczne/teratogenne

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

Toksyczny wpływ na rozrodczość

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka kapsułki

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek (E172)

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit brylantowy FCF (E133)

Skład czarnego tuszu na kapsułkach

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Plastikowa butelka

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

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde

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

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde

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

Blister

Retsevmo 40 mg kapsułki twarde

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

Retsevmo 80 mg kapsułki twarde

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 lutego 2021

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 grudnia 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16 sierpnia 2023

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