

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo® 40 mg tvrdé kapsuly

Retsevmo® 80 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 40 mg selperkatinibu.

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 80 mg selperkatinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly.

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly

Šedá nepriehľadná kapsula, 6 x 18 mm (veľkosť 2), s nápisom „Lilly“, „3977“ a „40 mg“ čiernou farbou.

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly

Modrá nepriehľadná kapsula, 8 x 22 mm (veľkosť 0), s nápisom „Lilly“, „2980“ a „80 mg“ čiernou farbou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Retsevmo v monoterapii je indikované na liečbu dospelých:

- s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) pozitívnym na *RET* fúzie predtým neliečených *RET* inhibítormi

Retsevmo v monoterapii je indikované na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších:

- s pokročilým karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET* fúzie, ktorí sú refraktérni voči rádioaktívnemu jódu (ak je rádioaktívny jód vhodný)
- s pokročilým *RET*-mutantným medulárnym karcinómom štítnej žľazy (medullary thyroid cancer, MTC).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Retsevdom sa má začať a má byť kontrolovaná lekármi, ktorí majú skúsenosti s protirakovinovou liečbou.

Testovanie RET

Prítomnosť fúzie *RET* génu (NSCLC a nemedulárny karcinóm štítnej žľazy) alebo jeho mutácie (MTC) majú byť potvrdené platným testom ešte pred začiatkom liečby Retsevdom.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Retsevma v závislosti od telesnej hmotnosti je:

- menej ako 50 kg: 120 mg dvakrát denne.
- 50 kg alebo viac: 160 mg dvakrát denne.

Ak pacient vyvracia alebo vynechá jednu dávku, je potrebné ho poučiť, aby ďalšiu dávku užil v stanovenom čase; náhradná dávka sa užiť nemá.

V liečbe sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Aktuálna dávka selperkatinibu sa má znížiť o 50 % vtedy, ak sa užíva súbežne so silným inhibítorom CYP3A. Ak dôjde k ukončeniu liečby inhibítorom CYP3A, dávka selperkatinibu sa má zvýšiť (po 3-5 polčasoch inhibítora) na dávku, ktorá sa užívala pred začiatkom liečby inhibítorom.

Úprava dávky

Zvládanie niektorých nežiaducich účinkov môže vyžadovať prerušenie užívania a/alebo zníženie dávky. Úpravy dávky Retsevma sú zhrnuté v tabuľke č. 1.

Tabuľka č. 1 Odporúčané úpravy dávok Retsevma v závislosti od telesnej hmotnosti pri nežiaducich účinkoch

Úprava dávky	Dospelí a dospelievajúci ≥ 50 kg	Dospelí a dospelievajúci < 50 kg
Počiatočná dávka	160 mg perorálne dvakrát denne	120 mg perorálne dvakrát denne
Prvé zníženie dávky	120 mg perorálne dvakrát denne	80 mg perorálne dvakrát denne
Druhé zníženie dávky	80 mg perorálne dvakrát denne	40 mg perorálne dvakrát denne
Tretie zníženie dávky	40 mg perorálne dvakrát denne	neaplikovateľné

Tabuľka č. 2 Odporúčaná úprava dávky pri nežiaducich účinkoch

Nežiaduca reakcia na liek (ADR)		Úprava dávky
Zvýšená ALT alebo AST	stupeň 3 alebo stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte podávanie dávky dovtedy, kým toxicita neustúpi na východiskové hodnoty (pozri časti 4.4 a 4.8). Pokračujte s dávkou zníženou o 2 stupne. • Ak bude najmenej po 2 nasledujúce týždne selperkatiniib tolerovaný bez opakovaného nárastu ALT alebo AST, zvýšte dávkovanie o 1 dávkovací stupeň. • Ak bude selperkatiniib tolerovaný bez opakovaného výskytu nežiaducich účinkov najmenej po 4 nasledujúce týždne, zvýšte užívanie na dávku, ktorá sa užívala pred začiatkom zvýšenia AST alebo ALT na stupeň 3 alebo 4. • Natrvalo ukončíte podávanie selperkatiniibu vtedy, ak sa zvýšenie ALT alebo AST stupňa 3 alebo 4 napriek úprave dávky opakuje.
Precitlivosť	všetky stupne	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte podávanie dávky lieku dovtedy, kým toxicita neustúpi a začnite podávať kortikosteroidy v dávke 1 mg/kg (pozri časti 4.4 a 4.8). Pokračujte v liečbe selperkatiniibom v dávke 40 mg dvakrát denne počas ďalšej liečby steroidmi. Pri opakovanom výskyte precitlivosti užívanie selperkatiniibu ukončíte. • Ak bude najmenej po 7 dní selperkatiniib tolerovaný bez opakovaného výskytu precitlivosti, postupne dávku selperkatiniibu zvyšujte každý týždeň o 1 dávkovací stupeň dovtedy, kým nedosiahnete dávku podávanú pred vznikom precitlivosti. Ak bude finálna dávka selperkatiniibu tolerovaná najmenej 7 dní, začnite znižovať dávku steroidov.
Predĺženie QT intervalu	stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> • Pri QTcF intervaloch > 500 ms prerušte podávanie dávky dovtedy, kým sa QTcF nevráti na < 470 ms alebo na východiskové hodnoty (pozri časť 4.4). • Pokračujte v podávaní selperkatiniibu na najbližšom nižšom dávkovacom stupni.
	stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Natrvalo ukončíte podávanie selperkatiniibu vtedy, ak predĺženie QT ostane po dvoch zníženiach dávky nekontrolované alebo ak má pacient prejavy či príznaky závažnej arytmie.
Hypertenzia	stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> • Pred začiatkom liečby má byť pacientov krvný tlak kontrolovaný. • Podávanie selperkatiniibu sa má dočasne prerušiť pri klinicky závažnej hypertenzii dovtedy, kým nebude kontrolovaná antihypertenzívnou liečbou. Podávanie lieku na najbližšej nižšej dávke sa má obnoviť vtedy, ak to bude klinicky indikované (pozri časti 4.4 a 4.8).
	stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Podávanie selperkatiniibu sa má natrvalo ukončiť vtedy, ak sa klinicky závažná hypertenzia nedá kontrolovať.
Hemoragické príhody	stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> • Podávanie selperkatiniibu sa má prerušiť až do návratu do východiskového stavu. Pokračujte so zníženou dávkou. • Ak sa po úprave dávky opäť objavia reakcie stupňa 3, podávanie selperkatiniibu natrvalo ukončíte.
	stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Podávanie selperkatiniibu natrvalo ukončíte

Nežiaduca reakcia na liek (ADR)		Úprava dávky
Intersticiálna choroba pľúc (ILD)/ pneumonitída	stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušite liečbu selperkatiniibom až do odznenia reakcie. • Pokračujte v redukovanej dávke. • Ukončíte liečbu selperkatiniibom ak sa ILD/pneumonitída opakuje.
	stupeň 3 alebo stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončíte liečbu selperkatiniibom.
Iné nežiaduce reakcie	stupeň 3 alebo stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Podávanie selperkatiniibu sa má prerušiť až do návratu do východiskového stavu. Pokračujte so zníženou dávkou. • Ak sa po úprave dávky opäť objavia reakcie stupňa 4, podávanie selperkatiniibu natrvalo ukončíte.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

U pacientov neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v nežiaducich udalostiach vznikajúcich pri liečbe alebo v účinnosti selperkatiniibu medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími. Obmedzené údaje máme k dispozícii u pacientov vo veku ≥ 75 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou, stredne závažnou ani závažnou poruchou funkcie obličiek. Nemáme k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s konečným štádiom ochorenia obličiek ani o pacientoch na dialýze (časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Dôležité je dôkladné sledovanie pacientov s poruchou funkcie pečene. Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou (Child-Pughova trieda A) alebo stredne závažnou (Child-Pughova trieda B) poruchou funkcie pečene. Pacientom so závažnou (Child-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene sa má podávať dávka 80 mg selperkatiniibu dvakrát denne (časť 5.2).

Pediatrická populácia

Retsevmo nemajú užívať deti mladšie ako 12 rokov.

Nemáme údaje o deťoch ani dospelých s NSCLC pozitívnym na *RET*-fúzie.

Retsevmo je určené na užívanie pri liečbe pacientov starších ako 12 rokov s *RET*-mutantným MTC a karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET*-fúzie (pozri časť 5.1). Čo sa týka *RET*-mutantného MTC a karcinómu štítnej žľazy pozitívneho na *RET*-fúzie, máme k dispozícii iba veľmi obmedzené údaje o deťoch alebo dospelých mladších ako 18 rokov. Pacientom sa má podávať dávka v závislosti od ich telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2). Na základe výsledkov z predklinickej štúdie (pozri časť 5.3) sa majú u dospelých pacientov sledovať otvorené rastové platničky. Prerušenie alebo ukončenie podávania sa má zvážiť na základe závažnosti akýchkoľvek abnormalít rastových platničiek a individuálneho posúdenia rizika a prínosu.

Spôsob podávania

Retsevmo je určené na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehĺtať vcelku (pacienti nemajú kapsulu pred prehĺtnutím otvárať, drviť ani žuvať) a môžu sa užívať s jedlom aj bez jedla.

Pacienti majú užívať dávku každý deň v približne rovnakom čase.

Retsevmo sa musí užívať spolu s jedlom vtedy, ak je podávané súbežne s inhibítorom protónovej pumpy (pozri časť 4.5).

Retsevmo sa má podávať 2 hodiny pred alebo 10 hodín po antagonistoch H_2 receptora (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na selperkatínib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Intersticiálna choroba pľúc (ILD) / pneumonitída

U pacientov liečených selperkatínibom boli hlásené závažné, život ohrozujúce alebo smrteľné prípady ILD/pneumonitídy (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť monitorovaní na pľúcne symptómy indikujúce ILD/pneumonitídu. Podávanie selperkatínibu sa má prerušiť a pacientov je potrebné urýchlene vyšetriť na ILD, či sa u nich prejavia akútne alebo zhoršujúce sa respiračné symptómy, ktoré môžu naznačovať ILD (napr. dýchavičnosť, kašeľ a horúčka), a liečiť tak, ako je to medicínsky vhodné. Na základe závažnosti ILD/pneumonitídy sa má dávka selperkatínibu prerušiť, znížiť alebo natrvalo vysadiť (pozri časť 4.2).

Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT) /aspartátaminotransferázy (AST)

U pacientov užívajúcich selperkatínib boli hlásené zvýšenia ALT stupňa ≥ 3 a zvýšenia AST stupňa ≥ 3 (pozri časť 4.8). ALT a AST sa majú sledovať pred začiatkom liečby selperkatínibom, každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov liečby, raz mesačne v priebehu ďalších 3 mesiacov liečby a okrem toho podľa klinickej indikácie. Na základe úrovne zvýšenia ALT alebo AST môže podávanie selperkatínibu vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.2).

Hypertenzia

U pacientov užívajúcich selperkatínib bola hlásená hypertenzia (pozri časť 4.8). Krvný tlak pacienta má byť kontrolovaný pred začiatkom liečby selperkatínibom, sledovaný v priebehu liečby selperkatínibom a liečený podľa potreby štandardnou antihypertenzívnou liečbou. Podľa hladiny zvýšeného krvného tlaku môže selperkatínib vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.2). Podávanie selperkatínibu sa má natrvalo ukončiť vtedy, ak sa klinicky závažná hypertenzia nedá kontrolovať antihypertenzívnou liečbou.

Predĺženie QT intervalu

U pacientov užívajúcich selperkatínib bolo hlásené predĺženie QT intervalu (pozri časť 5.1). Selperkatínib sa má u pacientov s takými ochoreniami, ako je napríklad vrodený syndróm dlhého QT či získaný syndróm dlhého QT alebo s inými klinickými stavmi, ktoré sú predispozíciou pre arytmie, používať s opatrnosťou. Pred začiatkom liečby selperkatínibom majú pacienti mať QTcF interval ≤ 470 ms a sérové elektrolyty majú byť v normálnom rozsahu. U všetkých pacientov sa má po 1 týždni liečby selperkatínibom sledovať elektrokardiogram a sérové elektrolyty najmenej raz mesačne počas prvých 6 mesiacov a okrem toho podľa klinickej indikácie, s úpravou frekvencie na základe rizikových faktorov vrátane hnačky, vracania a/alebo nevoľnosti. Pred začiatkom liečby selperkatínibom a počas liečby sa má upraviť hypokalcémia, hypomagneziémia aj hypokalcémia. Častejšie sledujte QT interval s EKG u pacientov, ktorí vyžadujú liečbu súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval. Selperkatínib môže vyžadovať prerušenie alebo úpravu dávkovania (pozri časť 4.2).

Hypotyreóza

U pacientov užívajúcich selperkatínib bola hlásená hypotyreóza (pozri časť 4.8). U všetkých pacientov sa na začiatku odporúča laboratórne meranie funkcie štítnej žľazy. Pacienti s už existujúcou hypotyreózou majú byť liečení podľa štandardnej lekárskej praxe pred začatím liečby selperkatínibom. Počas liečby selperkatínibom majú byť všetci pacienti pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom dysfunkcie štítnej žľazy. Funkcia štítnej žľazy sa má počas liečby selperkatínibom pravidelne monitorovať. Pacienti, u ktorých sa rozvinie dysfunkcia štítnej žľazy, sa majú liečiť podľa štandardnej lekárskej praxe, avšak pacienti môžu mať nedostatočnú odpoveď na substitúciu levotyroxínom (T4), pretože selperkatínib môže inhibovať konverziu levotyroxínu na trijódotyronín (T3) a môže byť potrebná suplementácia liotyronínu (pozri časť 4.5).

Silné induktory CYP3A4

Je potrebné vyvarovať sa súbežného podávania silných induktorov CYP3A4 kvôli riziku zníženia účinnosti selperkatinibu (pozri časť 4.5).

Ženy v reprodukčnom veku/ženská a mužská antikoncepcia

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke selperkatinibu používať vysoko účinnú antikoncepciu. Muži s partnerkami v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke selperkatinibu (pozri časť 4.6).

Fertilita

Na základe predklinických zistení týkajúcich sa bezpečnosti môže byť mužská a ženská fertilita liečbou Retsevnom narušená (pozri časti 4.6 a 5.3). Muži i ženy by mali pred liečbou vyhľadať poradenstvo týkajúce sa zachovania fertility.

Precitlivenosť

U pacientov užívajúcich selperkatinib bola hlásená precitlivenosť, kde väčšina udalostí bola pozorovaná u pacientov s NSCLC, ktorí boli predtým liečení anti PD-1/PD-L1 imunoterapiou (pozri časť 4.8). K prejavom a príznakom precitlivenosti patrí horúčka, vyrážka a artralgia či myalgia so súbežným poklesom množstva krvných doštičiek alebo zvýšenou hladinou aminotransferáz. Ak sa objaví precitlivenosť, prerušte podávanie selperkatinibu a nasadte kortikosteroidovú liečbu. Podľa stupňa reakcií z precitlivenosti môže selperkatinib vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.2). S podávaním steroidov sa má pokračovať dovtedy, kým pacient nedosiahne cieľovú dávku a potom sa má ich dávka postupne znižovať. V prípade opakovaného výskytu precitlivenosti, ukončíte podávanie selperkatinibu natrvalo.

Krvácania

U pacientov, ktorým bol podávaný selperkatinib, boli hlásené prípady závažného krvácania, vrátane fatálnych hemoragických príhod (pozri časť 4.8).

U pacientov s život ohrozujúcim alebo opakujúcim sa závažným krvácaním ukončíte podávanie selperkatinibu natrvalo (pozri časť 4.2).

Syndróm rozpadu nádoru (TLS, tumour lysis syndrome)

U pacientov liečených selperkatinibom boli pozorované prípady TLS. Rizikové faktory pre TLS zahŕňajú vysokú nádorovú záťaž, už existujúcu chronickú renálnu nedostatočnosť, oligúriu, dehydratáciu, hypotenziu a kyslý moč. Títo pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečení podľa klinickej indikácie a má sa zväziť vhodná profylaxia vrátane hydratácie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku selperkatinibu

Metabolizmus selperkatinibu sa uskutočňuje prostredníctvom CYP3A4. Preto môžu lieky, ktoré majú vplyv na aktivitu enzýmu CYP3A4, pozmeniť farmakokinetiku selperkatinibu.

Selperkatinib je substrát P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie u rakoviny prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) *in vitro*, avšak nezdá sa, že tieto transportéry obmedzujú perorálnu absorpciu selperkatinibu, keďže jeho perorálna biologická dostupnosť je 73 % a jeho expozícia sa súbežným podávaním rifampicínu, inhibítora P-gp, zvýšila len minimálne (AUC₀₋₂₄ zvýšenie o približne 6,5 % a 19 % pre C_{max} selperkatinibu).

Látky, ktoré môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie selperkatínibu

Súbežné podanie jednorazovej 160 mg dávky selperkatínibu s itrakonazolom, silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo C_{max} selperkatínibu o 30 % a AUC o 130 %, v porovnaní s podaním samotného selperkatínibu. Ak sa musia súbežne podávať silné inhibítory CYP3A a/alebo inhibítory P-gp vrátane, ale nielen ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, ritonaviru, saquinaviru, telitromycínu, posakonazolu a nefazodonu, dávka selperkatínibu by sa mala znížiť (pozri časť 4.2).

Látky, ktoré môžu znižovať plazmatické koncentrácie selperkatínibu

Súbežné podávanie rifampicínu, silného indukta CYP3A4, malo za následok zníženie o približne 87 % v AUC a o 70 % v C_{max} selperkatínibu, v porovnaní s podaním samotného selperkatínibu, preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4 vrátane, ale nielen karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu, rifabutínu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

Účinky selperkatínibu na farmakokinetiku iných liekov (nárast plazmatických koncentrácií)

Senzitívne substráty CYP2C8

Selperkatínib zvyšoval C_{max} repaglinidu (substrát CYP2C8) približne o 91 % a jeho AUC o 188 %. Preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu lieku so senzitívnymi substrátmi CYP2C8 (napr. odiaquinom, cerivastatínom, enzalutamidom, paklitaxelom, repaglinidom, torasemidom, sorafenibom, rosiglitazónom, buprenorfínom, selexipagom, dasabuvírom a montelukastom).

Senzitívne substráty CYP3A4

Selperkatínib zvyšoval C_{max} midazolamu (substrát CYP3A4) o približne 39 % a AUC midazolamu o približne 54 %. Preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu senzitívnych substrátov CYP3A4 (napr. alfentanilu, avanafilu, buspironu, konivaptanu, darifenacínu, darunaviru, ebastínu, lomitapidu, lovastatínu, midazolamu, naloxegolu, nisoldipínu, saquinaviru, simvastatínu, tipranaviru, triazolamu, vardenafilu).

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré ovplyvňujú pH žalúdka

Selperkatínib má od pH závislú rozpustnosť a zníženú rozpustnosť pri vyššom pH. Ak bol selperkatínib súbežne podávaný s viacnásobnými dennými dávkami ranitidínu (antagonista H_2 receptora) podávanými 2 hodiny po užití dávky selperkatínibu, neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike selperkatínibu.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú inhibítormi protónovej pumpy

Súbežné podávanie s viacnásobnými dennými dávkami omeprazolu (inhibítor protónovej pumpy) znižovalo AUC_{0-INF} selperkatínibu a jeho C_{max} vtedy, ak bol selperkatínib podávaný nalačno. Súbežné užívanie s viacnásobnými dennými dávkami omeprazolu významne nezmenilo AUC_{0-INF} selperkatínibu ani jeho C_{max} vtedy, ak sa Retsevmo podávalo s jedlom.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú substrátmi transportérov

Selperkatínib inhibuje renálne transportéry proteínu 1 extrúzie viacerých liekov a toxínov (multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1). Môžu sa objaviť interakcie *in vivo* selperkatínibu s klinicky významnými substrátmi MATE1, ako napríklad s kreatinínom (pozri časť 5.2).

Selperkatínib je inhibítor P-gp a BCRP *in vitro*. Selperkatínib *in vivo* zvyšoval C_{max} a AUC dabigatranu o 43 % a P-gp substrátu o 38 %. Preto pri používaní senzitívnych substrátov P-gp (napr. fexofenadín, dabigatran etexilát, kolchicín, saxagliptín) a najmä tých s úzkym terapeutickým indexom (napr. digoxín) je preto potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

Lieky, ktoré môžu byť menej účinné, keď sa podávajú so selperkatínibom

Selperkatínib by mohol inhibovať D2 dejodínázu a tým znížiť konverziu levotyroxínu (T4) na trijódotyronín (T3). Pacienti preto môžu mať nedostatočnú odpoveď na substitúciu levotyroxínom a môže byť potrebná suplementácia liotyronínu (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/ženská a mužská antikoncepcia

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a ešte najmenej jeden týždeň po poslednej dávke selperkatiniibu používať vysoko účinnú antikoncepciu. Muži s partnerkami v reprodukčnom veku majú počas liečby a ešte najmenej jeden týždeň po poslednej dávke selperkatiniibu používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o užívaní selperkatiniibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Retsevmo sa neodporúča počas gravidity ani u tých žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Počas gravidity sa má užívať iba v prípade, ak potenciálny prínos prevýši nad potenciálnym rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa selperkatiniib vylučuje do ľudského materského mlieka. Nemožno vylúčiť riziko pre dojčených novorodencov/dojčatá. Počas liečby Retsevмом a ešte najmenej jeden týždeň po podaní poslednej dávky sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku selperkatiniibu na ľudskú fertilitu. Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže liečba Retsevмом ohrozovať mužskú a ženskú fertilitu (pozri časť 5.3). Muži aj ženy by mali pred liečbou vyhľadať poradenstvo týkajúce sa zachovania plodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Retsevmo môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti počas liečby Retsevмом pociťujú únavu alebo závrat, je potrebné upozorniť ich, aby boli opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími ($\geq 1,0$ %) závažnými nežiaducimi reakciami (ADR) sú pneumónia (6,6 %), hemorágia (3,2 %), bolesť brucha (2,9 %), hnačka (2,0 %), precitlivosť (1,9 %), vracanie (1,8 %), zvýšená hladina kreatinínu v krvi (1,6 %), zvýšené hladiny ALT (1,3 %) a AST (1,3 %), pyrexia (1,3 %), únava (1,2 %), nevoľnosť (1,2 %), bolesť hlavy (1,1 %), chylotorax (1,0 %) a zvýšený krvný tlak (1,0 %).

Trvalé prerušenie liečby Retsevмом kvôli nežiaducim príhodám vzniknutým v priebehu liečby, bez ohľadu na súvislosť s liečbou, sa vyskytlo u 9,6 % pacientov. Najčastejšími ADR vedúcimi k trvalému ukončeniu liečby (u 3 alebo viac pacientov) boli zvýšené ALT (0,7 %), únava (0,6 %), zvýšené AST (0,5 %), zvýšená hladina bilirubínu v krvi (0,4 %), pneumónia (0,4%), trombocytopenia (0,4 %) a hemorágia (0,4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií lieku

ADR hlásené u pacientov liečených selperkatiniibom sú uvedené v tabuľke č. 3.

ADR sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie.

Frekvenčné skupiny sú definované podľa tejto konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov nemožno stanoviť).

Medián času liečby selperkatiniom bol 30,09 mesiaca.

Tabuľka č. 3 Nežiaduce reakcie u pacientov užívajúcich selperkatiniom v monoterapii (LIBRETTO-001; N = 837)

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín MedDRA	Frekvencia všetkých stupňov (%)	Frekvencia stupňa ≥ 3 (%)
Infekcie a nákazy	Pneumónia ^a	veľmi časté	časté
Poruchy imunitného systému ^b	precitlivenosť ^c	časté	časté
Poruchy endokrinného systému	Hypotyreóza	veľmi časté	-
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla	veľmi časté	menej časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ^d	veľmi časté	časté
	závrat ^e	veľmi časté	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	predĺžený QT interval na elektrokardiograme ^f	veľmi časté	časté
Poruchy ciev	hypertenzia ^g	veľmi časté	veľmi časté
	krvácanie ^h	veľmi časté	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída ⁱ	časté	menej časté
	chylotorax	časté	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ^j	veľmi časté	časté
	sucho v ústach ^k	veľmi časté	-
	bolesť brucha ^l	veľmi časté	časté
	zápcha	veľmi časté	menej časté
	nevoľnosť	veľmi časté	časté
	vracanie ^m	veľmi časté	časté
	chylóznny ascites ⁿ	časté	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ^o	veľmi časté	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	edém ^p	veľmi časté	časté
	únavy ^q	veľmi časté	časté
	pyrexia	veľmi časté	menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia ^r	zvýšenie AST	veľmi časté	veľmi časté
	zvýšenie ALT	veľmi časté	veľmi časté
	znížený počet lymfocytov	veľmi časté	veľmi časté
	zvýšený kreatinín	veľmi časté	časté
	znížený počet bielych krviniek	veľmi časté	časté
	zvýšená alkalická fosfatáza	veľmi časté	časté
	znížený počet krvných doštičiek	veľmi časté	časté
	pokles hladiny horčika	veľmi časté	menej časté
	znížený hemoglobín	veľmi časté	časté
	zvýšený celkový bilirubín	veľmi časté	časté
	znížený počet neutrofilov	veľmi časté	časté

- ^a Pneumónia zahŕňa pneumóniu, pľúcnu infekciu, aspiračnú pneumóniu, empyém, konsolidáciu pľúc, pleurálnu infekciu, bakteriálnu pneumóniu, stafylokokovú pneumóniu, atypickú pneumóniu, pľúcny absces, pneumóniu spôsobenú pneumocystis jirovecii, pneumokokovú pneumóniu a respiračnú syncyciálnu vírusovú pneumóniu.
- ^b Reakcie z precitlivenosti boli charakterizované makulopapulárnou vyrážkou, ktorej často predchádzala horúčka s pridruženými artralgiami/myalgiami v priebehu prvého cyklu liečby pacienta (obvykle medzi 7.-21. dňom).
- ^c Hypersenzitivita zahŕňa precitlivenosť na liek a precitlivenosť
- ^d Bolesť hlavy zahŕňa bolesť hlavy, bolesť dutín a tenznú bolesť hlavy.
- ^e Závrat zahŕňa závrat, vertigo, presynkopu a posturálny závrat.
- ^f Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme zahŕňa predĺženie QT intervalu a abnormálny QT interval.
- ^g Hypertenzia zahŕňa hypertenziu a zvýšený krvný tlak.
- ^h Krvácanie zahŕňa epistaxu, hemoptýzu, pomliaždenie, hematúriu, rektálne krvácanie, vaginálne krvácanie, krvácanie do mozgu, traumatický hematóm, prítomnosť krvi v moči, spojivkové krvácanie, ekchymózu, krvácanie z ďasien, hematochéziu, petechie, krvavé pľuzgiere, spontánny hematóm, hematóm brušnej steny, análne krvácanie, angina bullosa haemorrhagica, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, krvácanie do oka, krvácanie do žalúdka, gastrointestinálne krvácanie, intrakraniálne krvácanie, podkožné krvácanie, hemoroidálne krvácanie, pečeneňový hematóm, vnútrobrušné krvácanie, krvácanie v ústach, ezofageálne krvácanie, panvový hematóm, periorbitálny hematóm, periorbitálne krvácanie, krvácanie z hltana, pľúcna kontúzia, purpura, retroperitoneálny hematóm, kožné krvácanie, subarachnoidálne krvácanie, divertikulárne črevné krvácanie, očný hematóm, hemateméza, krvácanie, hemoragická mŕtvica, pečeneňové krvácanie, laryngeálne krvácanie, krvácanie v spodnej časti gastrointestinálneho traktu, meléna, menorágia, pozitívne okultné krvácanie, krvácanie po zákroku, postmenopauzálne krvácanie, sietnicové krvácanie, sklerálne krvácanie, subdurálne krvácanie, traumatický hemotorax, nádorové krvácanie, krvácanie do hornej časti gastrointestinálneho traktu, maternicové krvácanie a hematóm v mieste vpichu pri cievnej punkcii.
- ⁱ Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída zahŕňa pneumonitídu, radiačnú pneumonitídu, reštriktívnu chorobu pľúc, syndróm akútnej respiračnej tiesne, alveolitídu, bronchiolitídu, histiocytózu z Langerhansových buniek a pľúcne radiačné poškodenie.
- ^j Hnačka zahŕňa hnačku, análnu inkontinenciu, nutkanie na defekáciu, časté črevné pohyby a hypermotilitu gastrointestinálneho traktu.
- ^k Sucho v ústach zahŕňa sucho v ústach a suchosť slizníc.
- ^l Bolesť brucha zahŕňa bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha, abdominálny diskomfort, bolesť v dolnej časti brucha a gastrointestinálnu bolesť.
- ^m Vracanie zahŕňa vracanie, napínanie na vracanie a regurgitáciu
- ⁿ Chylózný ascites zahŕňa chylózný ascites a ascites chylózný (MedDRA LLT)
- ^o Vyrážka zahŕňa vyrážku, makulo-papulóznu vyrážku, dermatitídu, kožnú exfoliáciu, makulárnu vyrážku, erytematóznou vyrážku, urtikáriu, alergickú dermatitídu, exfoliatívnu vyrážku, papulóznu vyrážku, morbiliformnú vyrážku, svrbivú vyrážku, vezikulárnu vyrážku, motýľovú vyrážku, folikulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku a vredovitú vyrážku.
- ^p Edém zahŕňa periférny edém, tvárový edém, periorbitálny edém, opuch tváre, lokalizovaný edém, periférny opuch, generalizovaný edém, edém očných viečok, opuch očí, lymfedém, edém genitálií, opuch mieška, angioedém, očný edém, edém mieška, kožný edém, opuch, orbitálny edém, testikulárny opuch a vulvovaginálny opuch.
- ^q Únava zahŕňa únavu, asténiu a malátnosť
- ^r Na základe laboratórných vyšetrení. Percento sa vypočíta na základe počtu pacientov s východiskovou hodnotou a aspoň jedným výsledkom po východiskovej hodnote ako menovateľom, ktorý bol 806 pre zníženie počtu lymfocytov, 830 pre znížený horčík, 814 pre znížený počet neutrofilov a 834 pre ostatné.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenie hladiny aminotransferáz (zvýšená AST / ALT)

Na základe laboratórných vyšetrení boli zvýšená ALT hlásená u 56,7 % pacientov a zvýšená AST u 61,3 % pacientov. Zvýšená ALT bola hlásená u 12,2 % pacientov a zvýšená AST stupňa 3 alebo 4 u 10,4 % pacientov.

Medián času do prvého výskytu bol: zvýšená AST 4,7 týždňa (rozsah: 0,7; 227,9), zvýšená ALT 4,4 týždňa (rozsah: 0,9; 186,1).

Úprava dávky sa odporúča pacientom, u ktorých sa vyvinie zvýšenie ALT či AST stupňa 3 alebo 4 (pozri časť 4.2).

Predĺženie QT intervalu

Pri 837 pacientoch s vyšetrenými EKG, kontrola údajov z EKG ukázala, že u 8,1 % pacientov bola najvyššia hodnota QTcF po začiatku liečby > 500 msec a u 21,6 % pacientov bol najvyšší nárast QTcF intervalov od

počiatočnej hodnoty > 60 msec. V čase posledného merania po začiatku liečby bolo u 2,0 % pacientov hlásené zvýšenie hodnoty QTc > 60 msec.

Neboli hlásené žiadne *Torsade de pointes*, náhle úmrtie, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia ani ventrikulárny flutter, súvisiace so selperkatinibom. Jeden pacient (0,1 %) ukončil liečbu kvôli predĺženiu QT intervalu.

Retsevmo môže vyžadovať prerušenie podávania lieku alebo úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hypertenzia

U 837 pacientov, ktorým merali tlak, bol stredný maximálny nárast systolického krvného tlaku od východiskových hodnôt 32 mm Hg (rozsah: -15, +100). Iba 10,3 % pacientov si počas liečby zachovalo svoj počiatočný stupeň, u 40,7 % pacientov došlo k nárastu o 1 stupeň, u 38,5 % o 2 stupne a u 9,8 % o 3 stupne.

Hypertenzia, ktorá sa objavila počas liečby, bola hlásená u 44,8 % pacientov s hypertenziou v anamnéze (28,2 % so stupňom 3, 4) a u 41,7 % pacientov bez hypertenzie v anamnéze (14,1 % so stupňom 3, 4).

V súhrne celkovo 19,8 % pacientov vykazovalo hypertenziu stupňa 3 vzniknutú počas liečby (definovanú ako maximálny systolický krvný tlak vyšší ako 160 mm Hg). Hypertenzia 4. stupňa vzniknutá počas liečby bola hlásená u 0,1 % pacientov. Výsledné hodnoty diastolického krvného tlaku boli podobné, ale zvýšenia mali nižšiu magnitúdu.

Dvaja pacienti (0,2 %) ukončili natrvalo liečbu z dôvodu hypertenzie. Úprava dávky sa odporúča pacientom, u ktorých sa vyvinula hypertenzia (pozri časť 4.2). Podávanie selperkatinibu sa má natrvalo ukončiť vtedy, ak sa klinicky závažná hypertenzia nedá kontrolovať antihypertenzívnou liečbou (pozri časť 4.4).

Precitlivosť

K prejavom a príznakom precitlivosti patrí horúčka, vyrážka a artralgie či myalgie so súčasne zníženým počtom krvných doštičiek alebo aminotransféráz.

V štúdiu LIBRETTO-001 dostávalo pred liečbou selperkatinibom 24,0 % (201/837) pacientov anti PD-1/PD-L1 imunoterapiu. Precitlivosť sa vyskytla celkovo u 5,7 % (48/837) pacientov užívajúcich selperkatinib, vrátane precitlivosti stupňa 3 u 1,9 % (16/837) pacientov.

Zo 48 pacientov s precitlivosťou malo 54,2 % (26/48) NSCLC a predtým dostalo anti PD-1/PD-L1 imunoterapiu.

Precitlivosť stupňa 3 sa vyskytla u 3,5 % (7/201) pacientov po predchádzajúcej anti PD-1/PD-L1 imunoterapii.

Medián času do nástupu bol 1,9 týždňov (rozmedzie: 0,7 až 203,9 týždňov): 1,7 týždňov u pacientov s predchádzajúcou anti PD-1/PD-L1 imunoterapiou a 4,4 týždňov u pacientov bez predchádzajúcej anti PD-1/PD-L1 imunoterapie.

Liečba Retsevmom môže vyžadovať prerušenie alebo úpravu dávky (pozri časť 4.2).

Krvácania

Hemoragické príhody stupňa ≥ 3 sa objavili u 3,5% pacientov liečených selperkatinibom vrátane 4 (0,5 %) pacientov s fatálnymi hemoragickými príhodami, po dvoch prípadoch krvácania do mozgu, jedno krvácanie v mieste tracheostómie a jedna hemoptýza. Medián času do nástupu bol 34,1 týždňa (rozpätie: 0,1 týždňa až 234,6 týždňov).

Liečba selperkatinibom sa má u pacientov s život ohrozujúcim alebo opakujúcim sa závažným krvácaním natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov

Pediatrickí pacienti

V štúdiu LIBRETTO-001 boli 3 pacienti vo veku < 18 rokov (rozsah: 15-17) s *RET*-mutantným MTC. V štúdiu LIBRETTO-121 bolo 8 pacientov vo veku < 18 rokov (rozsah: 12-17) s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET*-fúzie. U detí mladších ako 18 rokov neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

Starší pacienti

Z pacientov užívajúcich selperkatinib bolo 24,7 % vo veku ≥ 65 -74 rokov, 8,6 % vo veku 75-84 rokov a 1,0 % vo veku ≥ 85 rokov. Frekvencia hlásených závažných nežiaducich príhod bola vyššia u pacientov vo

veku ≥ 65 -74 rokov (58,0 %), 75-84 rokov (62,5 %) a vo veku ≥ 85 rokov (100,0 %) než u pacientov vo veku < 65 rokov (46,7 %).

Frekvencia AE vedúcich k prerušeniu liečby selperkatiniibom bola vyššia u pacientov vo veku ≥ 65 -74 rokov (10,1 %), 75-84 rokov (19,4 %) a vo veku ≥ 85 rokov (37,5 %) než u pacientov vo veku < 65 rokov (7,6 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania neboli stanovené. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má poskytnúť podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické a imunomodulačné látky, antineoplastické látky, inhibítory proteínkináz, ATC kód: L01EX22

Mechanizmus účinku

Selperkatiniib je inhibítor tyrozínkinázy receptora RET (*RET*, rearranged during transfection). Selperkatiniib inhiboval nemutovaný RET a viaceré zmutované izoformy RET ako aj VEGFR1 a VEGFR3 s hodnotami IC₅₀ v rozpätí od 0,92 nM do 67,8 nM. V iných enzýmových testoch selperkatiniib tiež inhiboval FGFR 1, 2 a 3 pri vyšších koncentráciách, ktoré boli ešte stále klinicky dosiahnuteľné. Vo väzbovom teste pri koncentráciách 1 μ M selperkatiniibu bola pozorovaná významná väzbová aktivita antagonistu (> 50 %) u 5-HT (sérotonín) transportéra (70,2 % antagonistu) a α 2C adrenoreceptora (51,7 % antagonistu). Koncentrácia 1 μ M je približne 7-násobne vyššia ako maximálne neviazané plazmatické koncentrácie v účinnej dávke selperkatiniibu.

Určité bodové mutácie v RET alebo chromozomálne preskupenia vrátane rámcových (in-frame) fúzií RET s rôznymi partnermi môžu mať za následok konštitutívne aktívne chimérické RET-fúzne proteíny, ktoré môžu fungovať ako onkogénne drivery (ovládače) tak, že podporujú bunkovú proliferáciu línií nádorových buniek. V nádorových modeloch *in vitro* a *in vivo* selperkatiniib prejavil protinádorovú aktivitu v bunkách nesúcich konštitutívnu aktiváciu RET proteínu, ktorý bol výsledkom génových fúzií a mutácií vrátane CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M a RET M918T. Okrem toho selperkatiniib vykazoval protinádorovú aktivitu u myši, ktorým bol intrakraniálne implantovaný od pacienta derivovaný nádor pozitívny na fúzie RET.

Farmakodynamické účinky

Srdcová elektrofyziológia

V dôkladnej QT štúdií s pozitívnou kontrolou u 32 zdravých osôb nebola zaznamenaná žiadna veľká zmena (t.j. > 20 ms) v QTcF intervale pri koncentráciách selperkatiniibu podobných koncentráciám pozorovaným počas terapeutického dávkovacieho režimu. Analýza expozície a odpovede ukázala, že vyššie terapeutické koncentrácie môžu viesť k zvýšeniu QTc > 20 ms.

U pacientov, ktorým bol podávaný selperkatiniib bolo pozorované predĺženie QT intervalu. Preto sa u pacientov môže vyžadovať prerušenie liečby alebo úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Retsevma sa hodnotila u dospelých pacientov s pokročilým NSCLC pozitívnym na RET fúzie a pacientov s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na fúzie RET a tiež u dospelých a dospievajúcich pacientov s RET-mutantným MTC zaradených do fázy 1/2 multicentrického, otvoreného, klinického skúšania s jedným ramenom liečby: štúdia LIBRETTO-001. Táto štúdia mala dve časti: fázu 1 (zvyšovanie dávky) a fázu 2 (expanzia dávky). Primárnym cieľom fázy 1 bolo stanoviť odporúčanú dávku seliperkatinibu pre fázu 2. Primárnym cieľom pre fázu 2 bolo vyhodnotiť protinádorovú aktivitu seliperkatinibu určením ORR, ako to stanovila nezávislá revízná komisia. Zaradení boli pacienti s merateľným alebo nemerateľným ochorením podľa RECIST 1.1, s dokázanou zmenou génu RET v nádore, ktorých liečba zlyhala alebo ktorí netolerovali štandardnú starostlivosť. Pacienti s metastázami CNS prichádzali do úvahy, ak boli stabilní, ale pacienti so symptomatickým primárnym nádorom CNS, metastázami, leptomeningeálnou karcinomatózou či kompresiou miechy boli vylúčení. Pacienti so známou primárnou driver alteráciou inou ako RET, klinicky významným aktívnym kardiovaskulárnym ochorením alebo infarktom myokardu v anamnéze alebo s QTcF intervalom > 470 msec boli vylúčení.

Pacienti vo fáze 2 štúdie dostávali Retsevmo 160 mg perorálne dvakrát denne až do neprijateľnej toxicity alebo progresie ochorenia. Identifikácia zmeny génu RET bola prospektívne stanovená v miestnych laboratóriách pomocou sekvenovania ďalšej generácie (NGS, next generation sequencing), polymerázovej reťazovej reakcie (PCR, polymerase chain reaction) alebo fluorescenčnej hybridizácie in situ (FISH, fluorescence in situ hybridization). Primárnym hodnoteným parametrom výsledku účinnosti bola celková miera odpovede (ORR, overall response rate) podľa RECIST v1.1, ako to určila zaslepená nezávislá revízná komisia (IRC). Sekundárne výsledky účinnosti zahŕňali trvanie odpovede (DOR, duration of response), prežívanie bez progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS).

NSCLC pozitívny na RET fúziu, bez predchádzajúcej liečby

Z 362 pacientov s NSCLC pozitívnym na RET fúzie zaradených do LIBRETTO-001 bolo 69 bez predchádzajúcej liečby. Stredný vek bol 63 rokov (rozsah 23 až 92 rokov). 62,3 % pacientov boli ženy. 69,6 % pacientov boli belosi, 18,8 % boli aziati, 5,8 % černosi a 69,6 % nikdy nefajčilo. Väčšina pacientov (98,6 %) mala pri zaradení do štúdie metastatické ochorenie a 23,2 % malo metastázy do CNS na začiatku štúdie, ako to zhodnotil skúšajúci. Stav výkonnosti podľa ECOG bol hlásený ako 0 - 1 (94,2 %) alebo 2 (5,8 %). Najčastejším fúznym partnerom bol KIF5B (69,6 %), nasledoval CCDC6 (14,5 %) a napokon NCOA4 (1,4 %). Výsledky účinnosti u pacientov s NSCLC pozitívnym na RET fúziu bez predchádzajúcej liečby sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka č. 4: Objektívna odpoveď a trvanie odpovede

	Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie
N	69
Objektívna odpoveď (CR + PR)	
% (95 % CI)	82,6 (71,6; 90,7)
Úplná odpoveď n (%)	5 (7,2)
Čiastočná odpoveď n (%)	52 (75,4)
Trvanie odpovede (mesiace)*	
Medián, 95 % CI	20,23 (15,4; 29,5)
Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede	
≥ 6 mesiacov (95 % CI)	87,5 (75,5; 93,8)
≥ 12 mesiacov (95 % CI)	66,7 (52,4; 77,6)

*Stredná dĺžka sledovania bola 37,09 mesiacov (25. a 75. percentil: 24,0 a 45,1)

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

NSCLC pozitívny na RET fúziu, s predchádzajúcou liečbou

Celkovo 247 pacientov predtým dostalo chemoterapiu na báze platiny. Stredný vek bol 61 rokov (rozsah 23 rokov až 81 rokov). 56,7 % pacientov boli ženy. 43,7 % pacientov boli belosi, 47,8 % boli aziati, 4,9 % černosi a 66,8 % nikdy nefajčilo. Väčšina pacientov (98,8 %) mala pri zaradení do štúdie metastatické ochorenie a 31,2 % malo metastázy do CNS na začiatku štúdie, ako to zhodnotil skúšajúci. Stav výkonnosti

podľa ECOG bol hlásený ako 0 - 1 (97,1 %) alebo 2 (2,8 %). Najčastejším fúznym partnerom bol KIF5B (61,9 %), nasledoval CCDC6 (21,5 %) a napokon NCOA4 (2,0 %). Medián počtu predchádzajúcich systémových terapií bol 2 (rozsah 1 - 15) a 43,3 % (n = 107/247) dostalo 3 alebo viac predchádzajúcich systémových režimov; predchádzajúce liečby zahŕňali anti PD1/PD L1 terapiu (58,3 %), multikinázový inhibítor (MKI) (31,6 %) a taxány (34,8 %); 41,3 % malo inú systémovú liečbu. Výsledky účinnosti u predtým liečených pacientov s NSCLC pozitívnym na *RET* fúziu sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka č. 5 Objektívna odpoveď a trvanie odpovede

	Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie
N	247
Objektívna odpoveď (CR + PR)	
% (95 % CI)	61,5 (55,2; 67,6)
Úplná odpoveď n (%)	20 (8,1)
Čiastková odpoveď n (%)	132 (53,4)
Trvanie odpovede (mesiace)*	
Medián	31,6 (20,4; 42,3)
Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede	
≥ 6 mesiacov (95 % CI)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 mesiacov (95 % CI)	73,0 (65,0; 79,5)

*Stredná dĺžka sledovania bola 39,52 mesiacov (25. a 75. percentil: 24,6 a 45,0)

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

CNS odpoveď u NSCLC pozitívneho na fúziu RET

ORR v CNS hodnotená IRC bola 84,6 % (22/26; 95 % CI: 65,1; 95,6) u 26 pacientov s merateľným ochorením. CR bola pozorovaná u 7 (26,9 %) pacientov a PR u 15 (57,5 %) pacientov. Medián CNS DOR bol 9,36 mesiaca (95 % CI: 7,4; 15,3).

Systémová liečba doteraz neliečeného karcinómu štítnej žľazy pozitívneho na RET-fúzie

Z pacientov s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET*-fúzie, ktorí doteraz nedostávali inú systémovú liečbu ako rádioaktívny jód a boli zaradení do štúdie LIBRETTO-001, malo 24 pacientov možnosť pokračovať v liečbe ďalších najmenej 6 mesiacov a boli považovaní za vhodných na overenie účinnosti. Medián veku bol 60,5 roka (rozmedzie 20 až 84 rokov). 58,3 % pacientov boli muži. 75% pacientov bolo belochov. Stav výkonnosti ECOG bol hlásený ako 0-1 (95,8 %) alebo 2 (4,2 %). 100 % pacientov malo v anamnéze metastatické ochorenie. 22 z 24 pacientov (91,7 %) dostávalo pred zaradením rádioaktívny jód, a preto boli považovaní za refraktérnych na rádioaktívny jód. Rôzne histológie zastúpené u 24 pacientov zahŕňali: papilárne (n = 23) a slabodiferencované (n = 1). Najčastejším partnerom fúzie bol CCDC6 (45,8 %), následne NCOA4 (20,8 %). Výsledky účinnosti u pacientov s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET*-fúzie, ktorí doteraz nedostávali systémovú liečbu, sú zhrnuté v tabuľke č. 6.

Tabuľka č. 6 Objektívna odpoveď a trvanie odpovede

	Pacienti vhodní na overenie účinnosti IRC hodnotenie
N	24
Objektívna odpoveď (CR + PR)	
% (95 % CI)	95,8 (78,9; 99,9)
Úplná odpoveď n (%)	5 (20,8)
Čiastková odpoveď n (%)	18 (75,0)
Trvanie odpovede (mesiace)*	
Medián	NE (42,8; NE)
Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede	
≥ 12 mesiacov (95 % CI)	100,0 (NE; NE)
≥ 24 mesiacov (95 % CI)	90,9 (50,8; 98,7)

NE = nehodnotiteľné

* Priemerné trvanie následného sledovania bolo 17,81 mesiaca (25., 75. percentil: 9,2; 42,3)

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

V minulosti liečený karcinóm štítnej žľazy pozitívny na fúzie RET

Spomedzi pacientov s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na fúzie RET s predchádzajúcou systémovou liečbou inou ako rádioaktívny jód, ktorí boli zaradení do LIBRETTO-001, 41 pacientov bolo možné sledovať najmenej 6 mesiacov a boli považovaní za pacientov s hodnotiteľnou účinnosťou. Stredná hodnota veku bola 58 rokov (rozpätie 25 až 88 rokov). 43,9 % pacientov tvorili muži. 58,5 % pacientov bolo belochov, kým 29,3 % bolo ázijcov a 7,3 % bolo černochoch. Stav výkonnosti ECOG bol hlásený ako 0-1 (92,7 %) alebo 2 (7,3 %). 100 % pacientov malo metastatické ochorenie. Pacienti podstúpili v priemere 3 predchádzajúce systémové liečby (rozpätie: 1-7). Najčastejšie predchádzajúce liečby zahŕňali rádioaktívny jód (73,2 %), MKI (85,4 %). 9,8 % pacientov dostalo inú systémovú liečbu. Rôzne histológie zastúpené u 41 pacientov zahŕňali: papilárne (n = 31), slabo diferencované (n = 5), anaplastické (n = 4) a karcinóm z Hurthleho buniek (n = 1). Najčastejším fúznym partnerom bol CCDC6 (61,0 %), po ktorom nasledoval NCOA4 (19,5 %). Výsledky účinnosti pre karcinóm štítnej žľazy s predchádzajúcou liečbou pozitívny na fúzie RET sú zhrnuté v tabuľke č. 7.

Tabuľka č. 7 Objektívna odpoveď a trvanie odpovede

	Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie
N	41
Objektívna odpoveď (CR + PR)	
% (95 % CI)	85,4 (70,8; 94,4)
Úplná odpoveď n (%)	5 (12,2)
Čiastková odpoveď n (%)	30 (73,2)
Trvanie odpovede (mesiace)*	
Medián (95 % CI)	26,7 (12,1; NE)
Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede	
≥ 12 mesiacov (95 % CI)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 mesiacov (95 % CI)	50,7 (30,4; 67,8)

NE = nehodnotiteľné

* Priemerné trvanie následného sledovania bolo 33,87 mesiaca (25., 75. percentil: 12,9; 44,8)

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

Vandetanibom a kabozantinibom neliečený RET-mutantný medulárny karcinóm štítnej žľazy

Z 324 pacientov s RET-mutantným MTC zaradených do LIBRETTO-001 bolo 143 neliečených kabozantinibom a vandetanibom. Z nich 116 nebolo liečených žiadnou inou systémovou liečbou a 27 predtým dostávalo inú systémovú liečbu. Stredná hodnota veku pacientov, ktorí predtým neužívali kabozantinib ani vandetanib, bola 57 rokov (rozsah 15 až 87 rokov). 2 pacienti (1,4 %) boli vo veku < 18 rokov. 58,0 % pacientov boli muži. 86,7 % pacientov boli belosi, 5,6 % aziati, 1,4 % černosi. Väčšina pacientov (97,9 %) mala pri zaradení do štúdie metastatické ochorenie. Stav výkonnosti podľa ECOG bol hlásený ako 0 - 1 (95,9 %) alebo 2 (4,2 %). Najčastejšou mutáciou bola M918T (60,1 %), po ktorej nasledovali extracelulárne cysteínové mutácie (23,8 %). Výsledky účinnosti liečby u cabozantinibom a vandetanibom neliečeného RET-mutantného MTC sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka č. 8 Objektívna odpoveď a trvanie odpovede

	Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie
N	143
Objektívna odpoveď (CR + PR)	
% (95 % CI)	82,5 (75,3; 88,4)
Úplná odpoveď n (%)	34 (23,8)
Čiastková odpoveď n (%)	84 (58,7)
Trvanie odpovede (mesiace)*	
Medián (95 % CI)	NE (51,3, NE)
Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede	
≥ 12 mesiacov (95 % CI)	91,4 (84,6; 95,3)
≥ 24 mesiacov (95 % CI)	84,1 (75,9; 89,7)

NE = nehodnotiteľné

* Priemerné trvanie následného sledovania bolo 39,4 mesiaca (25., 75. percentil: 32,3; 45,4)

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

RET-mutantný medulárny karcinóm štítnej žľazy-s predchádzajúcou liečbou

Spomedzi pacientov s RET-mutantným MTC ktorí boli zaradení do LIBRETTO-001, bolo 152 pacientov predtým liečených kabozantibom a/alebo vandetanibom a boli považovaní za pacientov s hodnotiteľnou účinnosťou. Stredná hodnota veku bola 58 rokov (rozpätie 17 rokov až 90 rokov); 1 pacient (0,7 %) bol vo veku < 18 rokov. 63,8 % pacientov tvorili muži. 90,1 % pacientov bolo belochov, kým 1,3 % bolo ázijcov a 1,3 % bolo černocho. Stav výkonnosti ECOG bol hlásený ako 0-1 (92,7 %) alebo 2 (7,2 %). 98,0 % pacientov malo metastatické ochorenie. Najčastejšou mutáciou bola M918T (65,1 %), potom nasledovali extracelulárne cysteínové mutácie (15,8 %). 100 % (n = 152) pacientov dostalo predchádzajúcu systémovú liečbu s mediánom 2 predchádzajúcich režimov systémovej liečby a 27,6 % (n = 42) dostalo 3 alebo viac prechádzajúcich režimov systémovej liečby.

Výsledky účinnosti pre RET-mutantný MTC s predchádzajúcou liečbou sú zhrnuté v tabuľke č. 9.

Tabuľka č. 9 Objektívna odpoveď a trvanie odpovede

	Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie
N	152
Objektívna odpoveď (CR + PR)	
% (95% CI)	77,6 (70,2; 84,0)
Úplná odpoveď n (%)	19 (12,5)
Čiastková odpoveď n (%)	99 (65,1)
Trvanie odpovede (mesiace)*	
Medián (95% CI)	45,3 (33,6; NE)
Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede	
≥ 12 mesiacov (95 % CI)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 mesiacov (95 % CI)	66,4 (56,3; 74,7)

NE = nehodnotiteľné

* Priemerné trvanie následného sledovania bolo 38,3 mesiaca (25., 75. percentil: 23,0; 46,1)

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

Pediatrická populácia

K 13. januáru 2023 bolo 10 pacientov s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na RET-fúzie vo veku 12 až ≤ 21 rokov liečených v štúdiu LIBRETTO-121, prebiehajúcej štúdiu fázy 1/2 u pediatrických pacientov s pokročilým solídnym alebo primárnym tumorom CNS s ukotvením aktivačnej RET-alterácie. Z týchto 10 pacientov bolo 8 pacientov mladších ako 18 rokov. Z 10 pacientov boli 4 predtým liečení iba rádioaktívnym jódom, 2 predtým dostávali systémovú liečbu, ktorá nezahŕňala rádioaktívny jód a 4 neboli predtým liečení

žiadnou systémovou liečbou. U všetkých 10 pacientov, podľa IRC, bola miera objektívnej odpovede 60,0 % (95 % IS: 26,2; 87,8). 3 pacienti potvrdili úplnú odpoveď, zatiaľ čo 3 pacienti potvrdili čiastočnú odpoveď.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so selperkatiniibom u pacientov mladších ako 6 mesiacov so solídnym tumorom (pozri informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2)

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so selperkatiniibom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s relabujúcimi/refraktérnymi solídnymi tumorami vrátane pozitívnych na *RET*-fúzie, *RET*-mutantný medulárny karcinómom štítnej žľazy a iných nádorov so zmenou/aktíváciou *RET* (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika selperkatiniibu bola hodnotená u pacientov s lokálne pokročilými alebo metastatickými solídnymi nádormi s dávkou 160 mg dvakrát denne, pokiaľ nie je uvedené inak. AUC a C_{max} selperkatiniibu v rovnovážnom stave sa zvyšovali lineárne až nadlineárne úmerne dávke v rozmedzí dávok 20 mg jedenkrát denne až 240 mg dvakrát denne.

Rovnovážny stav sa dosiahol približne do 7 dní a medián indexu akumulácie po podávaní 160 mg dvakrát denne bol 3,4-násobný. Priemerný C_{max} selperkatiniibu [koeficient variácie (CV %)] v rovnovážnom stave bol 2980 (53 %) ng/ml a AUC 0-24h bola 51 600 (58 %) ng*h/ml.

Štúdie *in vivo* naznačujú, že selperkatiniib je mierny inhibítor P-gp.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že selperkatiniib v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že selperkatiniib v klinicky relevantných koncentráciách inhibuje MATE1 a BCRP, ale neinhibuje OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP ani MATE2-K. Selperkatiniib môže zvyšovať sérový kreatinín znížením renálnej tubulárnej sekrécie kreatinínu prostredníctvom inhibície MATE1.

Absorpcia

Po perorálnej dávke 160 mg sa Retsevmo rýchlo absorbuje, pričom T_{max} je približne 2 hodiny. Geometrický priemer absolútnej perorálnej biologickej dostupnosti bol 73,2 % (rozpätie: 60,2-81,5 %).

Účinok stravy

V porovnaní s AUC a C_{max} selperkatiniibu nalačno sa AUC selperkatiniibu zvýšila o 9 % a C_{max} sa znížilo o 14 % po perorálnom podaní jednorazovej 160 mg dávky zdravým osobám spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky relevantné. Preto sa selperkatiniib môže užívať s jedlom aj bez jedla.

Distribúcia

Priemerný (CV %) objem distribúcie selperkatiniibu (V_{ss}/F), podľa odhadu na základe populačnej analýzy FK, je po perorálnom podaní selperkatiniibu dospelým pacientom 191 (69 %) litrov. Selperkatiniib je *in vitro* z 96 % viazaný na ľudské plazmatické proteíny a väzba je nezávislá od koncentrácie. Pomer koncentrácie krvi k plazme je 0,7.

Biotransformácia

Selperkatiniib sa metabolizuje prevažne pomocou CYP3A4. Po perorálnom podaní jednorazovej [¹⁴C] rádioaktívne označenej 160 mg dávky selperkatiniibu zdravým osobám nezmenený selperkatiniib predstavoval 86 % nameraných rádioaktívnych zložiek v plazme.

Eliminácia

Stredná hodnota (CV %) klírens (CL/F) selperkatiniibu je 6,0 (49 %) l/h a polčas je po perorálnom podaní selperkatiniibu dospelým pacientom 22 hodín. Po perorálnom podaní jednorazovej [¹⁴C] rádioaktívne označenej 160 mg dávky selperkatiniibu zdravým osobám, 69 % (14 % nezmenenej) podanej rádioaktivity sa zistilo v stolici a 24 % (11,5 % nezmenenej) sa zistilo v moči.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a telesná hmotnosť

Vek (rozpätie: 15 rokov až 90 rokov) ani pohlavie nemali žiaden klinicky významný účinok na farmakokinetiku Retsevma. Pacienti s telesnou hmotnosťou < 50 kg by mali začať s liečbou Retsevмом s dávkou 120 mg dvakrát denne, zatiaľ čo pacienti ≥ 50 kg by mali začať s liečbou Retsevмом s dávkou 160 mg dvakrát denne.

Porucha funkcie pečene

AUC_{0-∞} selperkatiniibu sa zvýšila o 7 % u pacientov s miernou a o 32 % u pacientov so stredne závažnou poruchou podľa Child-Pughovej klasifikácie. Takže expozícia (AUC) selperkatiniibu u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda A a B) je porovnateľná s expozíciou u zdravých osôb pri podávaní dávky 160 mg.

AUC_{0-∞} selperkatiniibu sa zvýšila o 77 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda C). Máme k dispozícii len obmedzené klinické údaje o bezpečnosti selperkatiniibu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Preto sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene odporúča úprava dávky (časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

V klinickej farmakologickej štúdii s užívaním jednorazovej dávky selperkatiniibu 160 mg bola expozícia (AUC) u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nezmenená. Pacienti v konečnom štádiu ochorenia obličiek (eGFR < 15 ml/min) a pacienti na dialýze neboli hodnotení.

Pediatrická populácia

Na základe obmedzených farmakokinetických údajov boli údaje C_{max} a AUC podobné u dospievajúcich vo veku 12-18 rokov a u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Za účelom charakterizácie toxicity sa uskutočnili štúdie s opakovanou dávkou u mladých a dospievajúcich/dospelých potkanov a dospievajúcich/dospelých miniprasiatok. Cieľovými orgánmi toxicity spoločnými pre potkana aj miniprasiatko boli krvotvorný systém, lymfoidné tkanivá, jazyk, pankreas, gastrointestinálny trakt, epifýzová rastová platnička a samčie reprodukčné tkanivá. Vo všeobecnosti boli toxicity v týchto orgánoch reverzibilné; výnimkou boli testikulárna toxicita u dospievajúcich/dospelých a mladých zvierat a zmeny rastových platničiek u mladých potkanov. Reverzibilná toxicita vo vaječníkoch bola pozorovaná iba u miniprasiatok. Pri vysokých dávkach spôsobovala gastrointestinálna toxicita morbiditu pri takých expozíciách u miniprasiatok, ktoré boli obvykle nižšie než expozície stanovené v odporúčanej dávke u ľudí. V jednej štúdii s miniprasiatkami sa u samíc prejavil mierny reverzibilný nárast predĺženia QTc o približne 12 % v porovnaní s kontrolnými hodnotami a o 7 % v porovnaní s hodnotami pred podaním dávky. Cieľovými orgánmi toxicity pozorovanými iba u potkanov boli rezáky, pečeň, vagina,

pľúca, Brunnerova žľaza a multitkanivová mineralizácia súvisiaca s hyperfosfatémiou. Tieto toxicity vyskytujúce sa v týchto orgánoch iba u potkanov boli reverzibilné.

Juvenilná toxicita

Expozícia približne 0,5 až 2-násobku expozície selperkatiniibu u dospelých ľudí, spôsobila u potkanov mladších ako 21 dní mortalitu. Porovnateľná expozícia bola tolerovaná u potkanov vo veku 21 dní a starších.

Mladé a dospievajúce/dospelé potkany a dospievajúce/dospelé miniprasiatka s otvorenými rastovými platničkami, ktorým sa podával selperkatiniib, vykazovali mikroskopické zmeny hypertrofie, hyperplázie a dysplázie chrupky rastovej platničky (fysis). U juvenilných potkanov bola dysplázia na rastových platničkách ireverzibilná a spojená so zníženou dĺžkou stehennej kosti a znížením minerálnej denzity kostí. Zmeny na kostre sa pozorovali pri hladinách expozície ekvivalentných hladinám pozorovaným u dospelých pacientov užívajúcich odporúčanú dávku 160 mg dvakrát denne.

Mladé samce potkanov, ktorým sa podával selperkatiniib a po ukončení podávania sa im umožnilo dosiahnuť reprodukčný vek, vykazovali zníženú reprodukčnú výkonnosť, keď sa páрили s neliečenými samicami potkanov. Znížená fertilita a indexy kopulácie, zvýšené straty pred a po implantácii a znížený počet životaschopných embryí boli pozorované pri expozícii približne 3,4-násobku účinnej expozície u dospelých.

Genotoxicita

Selperkatiniib v terapeutických dávkach nie je genotoxický. V mikronukleovom teste *in vivo* u potkanov bol selperkatiniib pozitívny v koncentráciách > 7-krát vyšších ako C_{max} v ľudskej dávke 160 mg dvakrát denne. V mikronukleovom teste *in vitro* v ľudských periférnych krvných lymfocytoch bola pozorovaná nejednoznačná odpoveď pri koncentrácii približne 485-krát vyššej ako C_{max} v ľudskej dávke.

Mutagenéza

V bakteriálnom teste na mutagenitu selperkatiniib nespôsovoval mutácie.

Karcinogenéza

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na hodnotenie karcinogénneho potenciálu selperkatiniibu.

Embryotoxicita / Teratogenita

Na základe údajov z reprodukčných štúdií na zvieratách a mechanizmu ich pôsobenia môže selperkatiniib pri podávaní gravidným ženám spôsobovať poškodenia plodu. Podávanie selperkatiniibu brezivým potkanom počas organogenézy pri maternálnych expozíciách, ktoré boli približne rovnaké ako expozície pozorované pri odporúčanej ľudskej dávke 160 mg dvakrát denne, mali za následok embryoletalitu a malformácie.

Reprodukčná toxicita

Výsledky štúdií uskutočnených u potkanov a miniprasiatok naznačujú, že selperkatiniib by mohol narušovať fertilitu u samcov aj samic.

V štúdiu skúmajúcej fertilitu u samcov potkanov bola pozorovaná od dávky závislá vyčerpanosť zárodočných buniek a retencia spermatidov na subklinických úrovniach AUC expozície (0,2-násobok klinickej expozície pri odporúčanej ľudskej dávke). Tieto účinky súviseli so zníženou hmotnosťou orgánov, zníženou motilitou spermií a so zvýšeným počtom abnormálnych spermií na úrovniach AUC expozície približne dvakrát vyšších ako klinická expozícia pri odporúčanej ľudskej dávke.

Mikroskopické nálezy v štúdiu skúmajúcej fertilitu u samcov potkanov boli zhodné s účinkami v štúdiách s opakovanou dávkou u potkanov a miniprasiatok, v ktorých od dávky závislá nereverzibilná testikulárna degenerácia súvisela so zníženým počtom spermií v luminálnej tekutine v nadsemenníku na subklinických úrovniach AUC expozície (0,1 až 0,4-násobok klinickej expozície pri odporúčanej ľudskej dávke).

V štúdiu skúmajúcej fertilitu a skoré embryonálne štádium u samíc potkanov bolo pozorované zníženie počtu estrálnych cyklov ako aj embryoletalita na úrovniach AUC expozície, ktoré boli približne rovnaké ako klinická expozícia pri odporúčanej ľudskej dávke. V štúdiách s opakovanou dávkou u potkanov boli zaznamenané reverzibilné vaginálne mucifikácie s kornifikáciou jednotlivých buniek a zmenou estrálnych cyklov pri klinicky relevantných úrovniach AUC expozícií. U miniprasiatok bolo pozorované zníženie počtu žltých teliesok a/alebo cysty žltého telieska na subklinických AUC úrovniach klinických expozícií (0,07 až 0,3-násobok klinickej expozície pri odporúčanej ľudskej dávke).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal kapsuly

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E171)
oxid železitý (E172)

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E171)
brilantná modrá FCF (E133)

Zloženie čierneho farbiva kapsuly

šlak
etanol (96 percentný),
izopropylalkohol
butanol
propylénglykol
purifikovaná voda
koncentrovaný roztok amoniaku
hydroxid draselný
čierny oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Plastová fľaša

Každé balenie obsahuje 1 HDPE fľašku s plastovým skrutkovacím vrchnákom.

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly sa dodávajú v HDPE fľaši po 60 kapsúl.

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly sa dodávajú v HDPE fľaši po 60 kapsúl a v HDPE fľaši po 120 kapsúl.

Blistrové balenia

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly

Dodávajú sa ako PCTFE/PVC blistre uzavreté hliníkovou fóliou v blisterových kartónoch, v balení po 14, 42, 56 alebo 168 tvrdých kapsúl.

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly

Dodávajú sa ako PCTFE/PVC blistre uzavreté hliníkovou fóliou v blisterových kartónoch, v balení po 14, 28, 56 alebo 112 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528BJ Utrecht

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. februára 2021

Dátum posledného predĺženia: 05. januára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

29. februára 2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.