

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retsevmo 40 mg твърди капсули
Retsevmo 80 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Retsevmo 40 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 40 mg селперкатиниб (selpercatinib).

Retsevmo 80 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 80 mg селперкатиниб (selpercatinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули

Retsevmo 40 mg твърди капсули

Сива непрозрачна капсула, 6 x 18 mm (размер 2), с надпис “Lilly”, “3977” и “40 mg” с черно мастило.

Retsevmo 80 mg твърди капсули

Синя непрозрачна капсула, 8 x 22 mm (размер 0), с надпис “Lilly”, “2980” и “80 mg” с черно мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Retsevmo като монотерапия е показан за лечение на възрастни с:

- напреднал позитивен за *RET* фузия недробноклетъчен карцином на белия дроб (НДККБД), нелекуван преди това с *RET* инхибитор

Retsevmo като монотерапия е показан за лечение на възрастни и юноши на 12 и повече години с:

- напреднал позитивен за *RET* фузия рак на щитовидната жлеза, които са рефрактерни на радиоактивен йод (ако радиоактивният йод е подходящ)
- напреднал медуларен рак на щитовидната жлеза (МТС) с *RET* мутации

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение с Retsevmo трябва да се започне и наблюдава от лекари с опит в прилагането на противотуморни терапии.

Изследване за RET

Наличието на *RET* гена фузия (НДККБД и немедуларен рак на щитовидната жлеза) или мутация (МТС) трябва да бъде потвърдено чрез валидирано изследване преди започване на лечението с Retsevmo.

Дозировка

Препоръчителната доза Retsevmo в зависимост от телесното тегло е:

- по-малко от 50 kg: 120 mg два пъти дневно
- 50 kg или повече: 160 mg два пъти дневно.

Ако пациентът повърне или пропусне доза, трябва да бъде инструктиран да приеме следващата доза в определеното време; не трябва да се приема допълнителна доза.

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност.

Настоящата доза селперкатиниб трябва да бъде намалена с 50% при едновременно приложение със силен инхибитор на СУР3А. Ако приложението на инхибитора на СУР3А бъде прекратено, дозата на селперкатиниб трябва да се увеличи (след 3,5 полуживота на инхибитора) до дозата, която е била използвана преди започване на инхибитора.

Корекции на дозата

Овладеяването на някои нежелани реакции може да изисква прекъсване и/или намаляване на дозата. Промените в дозата Retsevmo са обобщени в таблица 1 и 2.

Таблица 1 Препоръчително намаляване на дозата Retsevmo при нежелани реакции въз основа на телесното тегло

Промяна на дозата	Възрастни и юноши ≥ 50 kg	Възрастни и юноши < 50 kg
Начална доза	160 mg перорално два пъти дневно	120 mg перорално два пъти дневно
Първо намаляване на дозата	120 mg перорално два пъти дневно	80 mg перорално два пъти дневно
Второ намаляване на дозата	80 mg перорално два пъти дневно	40 mg перорално два пъти дневно
Трето намаляване на дозата	40 mg перорално два пъти дневно	Неприложимо

Таблица 2 Препоръчителни промени на дозата при нежелани реакции

Нежелана лекарствена реакция (НЛР)		Промяна на дозата
Повишени ALT или AST	Степен 3 или 4	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратете приема на лекарството, докато токсичността отзвучи до изходно ниво (вж. точки 4.4 и 4.8). Възобновете с доза, намалена с 2 нива. • Ако след най-малко 2 седмици селперкатиноб се понася без повтарящо се повишаване на ALT или AST, увеличете дозата с 1 ниво. • Ако селперкатиноб се понася без рецидив в продължение на най-малко 4 седмици, увеличете до дозата, приета преди да настъпи повишение на AST или ALT до степен 3 или 4. • Прекратете окончателно приема на селперкатиноб, ако повишението на ALT и AST до степен 3 или 4 се повтори, въпреки промяната на дозата.
Свръхчувствителност	Всички степени	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратете приема на лекарството, докато токсичността отзвучи и започнете кортикостероиди в доза от 1 mg/kg (вж. точки 4.4 и 4.8). Възобновете лечението със селперкатиноб при 40 mg два пъти дневно, докато продължавате лечението със стероиди. Прекратете лечението със селперкатиноб при повторна свръхчувствителност. • Ако селперкатиноб се понася без повторна свръхчувствителност, след най-малко 7 дни, постепенно увеличавайте дозата на селперкатиноб с 1 ниво, всяка седмица, докато се достигне дозата, приета преди настъпването на свръхчувствителност. Постепенно намалете дозата на стероида, след като селперкатиноб се понася най-малко 7 дни от последната доза.

Удължаване на QT интервала	Степен 3	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратете приема при QTcF интервал >500 ms докато QTcF се върне до <470 ms или изходно ниво (вж. точка 4.4). • Възобновете лечението със селперкатиниб при следващото по-ниско ниво на дозата.
	Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> • Ако удължаването на QT интервала остава извън контрол след две намалявания на дозата или ако пациентът има признаци или симптоми на сериозна аритмия, прекратете окончателно селперкатиниб.
Хипертония	Степен 3	<ul style="list-style-type: none"> • Преди започване на лечението кръвното налягане на пациента трябва да е контролирано. • При медицински значима хипертония, селперкатиниб трябва да бъде временно спряно, докато не бъде овладяно с антихипертензивна терапия. Ако е клинично показано, приемът на лекарството трябва да се възобнови със следващата по-ниска доза, (вж. точки 4.4 и 4.8)
	Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> • Ако не може да се овладее медицински значима хипертония, селперкатиниб трябва да бъде спряно окончателно.
Хеморагични събития	Степен 3	<ul style="list-style-type: none"> • Селперкатиниб трябва да бъде спряно до възстановяване до изходното ниво. Продължете с намалена доза. • Ако събитията степен 3 се появят отново след промяна на дозата, преустановете окончателно приема на селперкатиниб.
	Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> • Окончателно преустановете приема на селперкатиниб.
Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит	Степен 2	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратете приема на селперкатиниб до отзвучаване. • Продължете с намалена доза. • Преустановете приема на селперкатиниб при рецидивираща ИББ/Пневмонит
	Степен 3 или 4	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете приема на селперкатиниб

Други нежелани реакции	Степен 3 или 4	<ul style="list-style-type: none"> • Селперкатиноб трябва да бъде спряно до възстановяване до изходното ниво. Продължете с намалена доза. • Ако събитията степен 4 се появят отново след промяна на дозата, преустановете окончателно приема на селперкатиноб.
------------------------	----------------	--

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата поради възрастта (вж. точка 5.2).

Не са наблюдавани общи разлики във възникващите при лечението нежелани събития или ефективността на селперкатиноб между пациенти на възраст ≥ 65 години и по-млади пациенти. Налични са ограничени данни при пациенти ≥ 75 години.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Няма данни за пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване или за пациенти на диализа (точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Важно е внимателното наблюдение на пациенти с нарушена чернодробна функция. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен (клас А по Child Pugh) или умерена степен (клас В по Child Pugh) чернодробно увреждане. При пациенти с тежка степен (клас С по Child Pugh) чернодробно увреждане, трябва да се прилага 80 mg селперкатиноб два пъти дневно (точка 5.2).

Педиатрична популация

Retsevmo не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години.

Липсват данни при деца или юноши с позитивен за RET фузия НДККБД. Retsevmo е предназначен да се използва от 12-годишна възраст нагоре за лечение на пациенти с медуларен рак на щитовидната жлеза с RET мутации и позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза (вж. точка 5.1). Има много ограничени данни за медуларен рак на щитовидната жлеза с RET мутации и позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза, при деца или юноши на възраст под 18 години. Пациентите трябва да приемат доза според телесното тегло (вж. точка 4.2). Въз основа на резултатите от предклинично проучване (вж. точка 5.3) отворените растежни плочки при пациенти в юношеска възраст трябва да бъдат наблюдавани. Прекъсване или прекратяване на лечението трябва да се обмисли въз основа на тежестта на каквато и да е аномалия на растежната плочка и индивидуалната оценка полза/риск.

- Начин на приложение
- Retsevmo е за перорално приложение.

Капсулите трябва да се поглъщат цели (пациентите не трябва да отварят, смачкват или дъвчат капсулата преди поглъщане) и могат да се приемат със или без храна.

Пациентите трябва да приемат лекарството приблизително по едно и също време всеки ден.

Retsevmo трябва да се приема с храна, ако се прилага едновременно с инхибитор на протонната помпа (вж. точка 4.5).

Retsevmo трябва да се прилага 2 часа преди или 10 часа след антагонисти на H₂ рецептора (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит

Съобщава се за тежки, животозастрашаващи или летални случаи на ИББ/пневмонит при пациенти, лекувани със селперкатиноб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за белодробни симптоми, показателни за ИББ/пневмонит. Лечението със селперкатиноб трябва да се спре, пациентите своевременно трябва да се изследват за ИББ, ако имат остри или влошаващи се респираторни симптоми, които може да са показателни за ИББ (напр. диспнея, кашлица и треска), и да се лекуват, както е подходящо от медицинска гледна точка. Въз основа на тежестта на ИББ/пневмонит, приложението на селперкатиноб трябва да се спре, дозата да се намали или приложението да се прекрати окончателно (вж. точка 4.2).

Повишена аланин аминотрансфераза (ALT)/аспартат аминотрансфераза (AST)

Съобщава се за степен ≥ 3 повишена ALT и степен ≥ 3 повишена AST при пациенти, получаващи селперкатиноб (вж. точка 4.8). ALT и AST трябва да бъдат проследявани преди началото на терапията със селперкатиноб, на всеки 2 седмици през първите 3 месеца от лечението, веднъж месечно през следващите 3 месеца от лечението и по друг начин, както е клинично показано. Въз основа на нивото на повишаване на ALT или AST, може да се наложи промяна на дозата на селперкатиноб (вж. точка 4.2).

Хипертония

Съобщава се за хипертония при пациенти, получаващи селперкатиноб (вж. точка 4.8). Преди започване на лечение със селперкатиноб кръвното налягане на пациента трябва да е контролирано, трябва да се проследява по време на лечението и да се лекува при необходимост със стандартна антихипертензивна терапия. Въз основа на нивото на повишено кръвно налягане, може да се наложи промяна на дозата на селперкатиноб (вж. точка 4.2). Лечението със селперкатиноб трябва да бъде преустановено, ако медицински значимата хипертония не може да бъде овладяна с антихипертензивна терапия.

Удължаване на QT интервала

Съобщава се за удължаване на QT интервала при пациенти, получаващи селперкатиноб (вж. точка 5.1). Селперкатиноб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със синдром на вроден удължен QT интервал или синдром на придобит удължен QT интервал или други клинични състояния, предразполагащи към аритмии. Преди да започнат лечение със селперкатиноб, пациентите трябва да имат QTcF интервал ≤ 470 ms и серумни електролити в границите на нормата. Електрокардиограмите и серумните електролити трябва да бъдат проследявани при всички пациенти след първата седмица от лечението със селперкатиноб, поне веднъж месечно през първите 6 месеца и по друг начин, както е клинично показано, като се коригира честотата въз основа на рисковите фактори, включително диария, повръщане и/или гадене. Хипокалиемията, хипомагниемията и хипокалциемията трябва да бъдат овладяни преди започване и по време на лечение със селперкатиноб. Наблюдавайте по-често QT интервала с ЕКГ при пациенти, които се нуждаят от лечение със съпътстващи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала. Може да се наложи прекъсване на приема или промяна на дозата на селперкатиноб (вж. точка 4.2).

Хипотиреоидизъм

Има съобщения за хипотиреоидизъм при пациенти, на терапия със селперкатиниб (вж. точка 4.8). При всички пациенти се препоръчва лабораторно измерване на функцията на щитовидната жлеза на изходно ниво. Пациентите с предшестваш хипотиреоидизъм трябва да бъдат лекувани съгласно стандартната медицинска практика преди започване на лечението със селперкатиниб. Всички пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тиреоидна дисфункция по време на лечението със селперкатиниб. Функцията на щитовидната жлеза трябва да се проследява периодично по време на лечението със селперкатиниб. Пациентите, които развиват дисфункция на щитовидната жлеза, трябва да бъдат лекувани съгласно стандартната медицинска практика, но пациентите може да имат недостатъчен отговор на заместителната терапия с левотироксин (Т4), тъй като селперкатиниб може да инхибира превръщането на левотироксин в лиотиронин (Т3) и може да е необходима добавка с лиотиронин (вж. точка 4.5).

Силни индуктори на CYP3A4

Трябва да се избягва съпътстващото приложение на силни индуктори на CYP3A4 поради риск от намалена ефикасност на селперкатиниб (вж. точка 4.5).

Жени с детороден потенциал/контрацепция при жени и мъже

Жените с детороден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечението и поне за една седмица след последната доза селперкатиниб. Мъжете с партньорки в репродуктивна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне за една седмица след последната доза селперкатиниб (вж. точка 4.6).

Фертилитет

Въз основа на неклинични данни за безопасност, при лечение с Retsevmo фертилитетът при мъжете и жените може да бъде нарушен (вж. точки 4.6 и 5.3). Както мъжете, така и жените трябва да потърсят съвет за запазване на фертилитета преди да започнат лечение.

Свръхчувствителност

Съобщава се за свръхчувствителност при пациенти, получаващи селперкатиниб, като повечето събития са наблюдавани при пациенти с НДККБД, лекувани преди това с анти PD-1/PD-L1 имунотерапия (вж. точка 4.8). Признаците и симптомите на свръхчувствителност включват треска, обрив и артралгия или миалгия с едновременно намаляване на тромбоцитите или повишаване на аминотрансферазите.

Прекъснете приема на селперкатиниб, ако се появи свръхчувствителност, и започнете лечение със стероиди. Въз основа на степента на реакциите на свръхчувствителност може да се наложи промяна на дозата на селперкатиниб (вж. точка 4.2). Приемът на стероиди трябва да продължи, докато пациентът достигне таргетната доза и след това постепенно да се намали. Прекратете селперкатиниб окончателно при повтаряща се свръхчувствителност.

Хеморагии

Съобщава се за сериозни, включително летални хеморагични събития при пациенти, получаващи селперкатиниб (вж. точка 4.8).

Прекратете окончателно приема на селперкатиниб при пациенти със животозастрашаващ или повтарящ се тежък кръвоизлив (вж. точка 4.2).

Тумор-лизис Синдром (ТЛС)

Наблюдавани са случаи на ТЛС при пациенти, лекувани със селперкатиниб. Рисковите фактори за ТЛС включват висок туморен товар, съществуваща хронична бъбречна недостатъчност,

олигурия, дехидратация, хипотония и кисела урина. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани и лекувани, както е показано клинично, и е необходимо обмислянето на подходяща профилактика, включително хидратация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на селперкатиниб

Метаболизмът на селперкатиниб се осъществява чрез CYP3A4. Следователно лекарствените продукти, които могат да повлияят на ензимната активност на CYP3A4, могат да променят фармакокинетиката на селперкатиниб.

In vitro селперкатиниб е субстрат за P-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), но изглежда, че тези транспортери не ограничават пероралната абсорбция на селперкатиниб, тъй като неговата перорална бионаличност е 73% и експозицията му е минимално увеличена при едновременно приложение на рифампицин, инхибитор на P-gp (приблизително увеличение 6,5% и 19% съответно на AUC₀₋₂₄ и C_{max} на селперкатиниб).

Средства, които могат да повишат плазмената концентрация на селперкатиниб

Едновременното приложение на единична доза 160 mg селперкатиниб с итраконазол, силен инхибитор на CYP3A, повишава C_{max} и AUC на селперкатиниб съответно с 30% и 130%, в сравнение със селперкатиниб, приложен самостоятелно. Дозата на селперкатиниб трябва да се намали, ако трябва да се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A и/или P-gp, включително, но не само кетоназол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, позаконазол и нефазодон (вж. точка 4.2).

Средства, които могат да намалят плазмената концентрация на селперкатиниб

Едновременното приложение на рифампицин, силен индуктор на CYP3A4, води до намаляване с приблизително 87% и 70% съответно на AUC и C_{max} на селперкатиниб, в сравнение със самостоятелно приложение, следователно трябва да се избягва едновременна употреба на силни индуктори на CYP3A4, включително, но не само карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Влияние на селперкатиниб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти (повишаване на плазмената концентрация)

Чувствителни субстрати на CYP2C8

Селперкатиниб повишава C_{max} и AUC на репаглинид (субстрат на CYP2C8) съответно с приблизително 91% и 188%. Следователно, трябва да се избягва едновременното приложение с чувствителни субстрати на CYP2C8 (напр. одиахин, церивастатин, ензалутамид, паклитаксел, репаглинид, тораземид, сорафениб, розиглитазон, бупренорфин, селексипаг, дасабувир и монтелукаст).

Чувствителни субстрати на CYP3A4

Селперкатиниб повишава C_{max} и AUC на мидазолам (субстрат на CYP3A4) съответно с приблизително 39% и 54%. Следователно, трябва да се избягва едновременното приложение с чувствителни субстрати на CYP3A4 (напр. алфентанил, аванафил, буспирон, кониваптан, дарифенацин, дарунавир, ебастин, ломитапид, ловастатин, мидазолам, налоксегол, низолдипин, саквинавир, симвастатин, типранавир, триазолам, варденафил).

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които влияят на стомашното pH

Селперкатиниб има pH-зависима разтворимост, с намалена разтворимост при по-високо pH. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на селперкатиниб, когато се прилага едновременно с многократни дневни дози ранитидин (антагонист на H₂ рецептора), приложени 2 часа след дозата селперкатиниб.

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които са инхибитори на протонната помпа

Едновременно приложение с многократни дневни дози омепразол (инхибитор на протонната помпа) намалява AUC_{0-12h} и C_{max} на селперкатиниб, когато селперкатиниб се прилага на гладно. Едновременното приложение с многократни дневни дози омепразол не променя значително AUC_{0-12h} и C_{max} на селперкатиниб, когато Retsevmo се приема с храна.

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които са субстрати на транспортери

Селперкатиниб инхибира бъбречния транспортер – протеин 1 за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE1). *In vivo* могат да възникнат взаимодействия на селперкатиниб с клинично значими субстрати на MATE1, като креатинин (вж. точка 5.2).

Selpercatinib е *in vitro* инхибитор на P-gp и BCRP. *In vivo* селперкатиниб повишава C_{max} и AUC на дабигатран, субстрат на P-gp, съответно с 43% и 38%. Поради това трябва да се внимава, когато се приема чувствителен P-gp субстрат (напр. фексофенадин, дабигатран етексилат, колхицин, саксаглиптин) и особено тези с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин) (вж. точка 5.2).

Лекарствени продукти, които могат да бъдат по-малко ефективни, когато се приемат със селперкатиниб

Селперкатиниб може да инхибира D2 дейодиназата и по този начин да намали превръщането на левотироксин (T4) в лиотиронин (T3). Поради това пациентите може да имат недостатъчен отговор на заместване с левотироксин и може да е необходима добавка с лиотиронин (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени и мъже

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоэффективна контрацепция по време на лечението и поне за една седмица след последната доза на селперкатиниб. Мъжете с партньорки в репродуктивна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне за една седмица след последната доза на селперкатиниб.

Бременост

Липсват данни за употребата на селперкатиниб при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Retsevmo не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали селперкатиниб се екскретира с кърмата. Не може да се изключи риск за кърмените новородени/кърмачетата. Кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с Retsevmo и поне за една седмица след последната доза.

Фертилитет

Няма данни за влиянието на селперкатиниб върху фертилитета при хора. Въз основа на резултатите от проучвания при животни, фертилитетът при мъжете и жените може да бъде нарушен при лечение с Retsevmo (вж. точка 5.3). Както мъжете, така и жените трябва да потърсят съвет за запазване на фертилитета преди започване на лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Retsevmo може да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини, в случай че получат умора или замаяност по време на лечение с Retsevmo (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите сериозни нежелани лекарствени реакции (НЛР) са коремна болка (2,5%), свръхчувствителност (2,0%), диария (1,9%), повишена ALT (1,5%) и повишена AST (1,5%).. Окончателно преустановяване на приема на Retsevmo поради възникнали при лечението нежелани събития, независимо от характера, се наблюдава при 8,0% от пациентите. НЛР, довели до окончателно преустановяване (2 или повече пациенти), включват повишена ALT (0,6%), умора (0,6%), повишена AST (0,5%), свръхчувствителност (0,3%) и тромбоцитопения (0,3%).

Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

Съобщените нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани със селперкатиниб, са показани в таблица 3.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани според системно-органните класове по MedDRA.

Групите по честота се определят по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Средната продължителност на лечението със селперкатиниб е 21,3 месеца.

Таблица 3 Нежелани лекарствени реакции при пациенти, получаващи селперкатиниб като монотерапия (LIBRETTO 001; N=796)

Системо-органен клас по MedDRA	предпочитан термин по MedDRA	Честота на	
		всички степени	степен ≥ 3
Нарушения на имунната система ^a	Свръхчувствителност ^b	Чести	Чести *
Нарушения на ендокринната система	Хипотиреозидизъм	Много чести	Нечести *
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Много чести	Нечести *

Нарушения на нервната система	Главоболие ^г	Много чести	Чести*
	Замаяност ^д	Много чести	Нечести*
Сърдечни нарушения	Удължен QT интервал на електрокардиограма ^е	Много чести	Чести*
Съдови нарушения	Кръвоизлив ^н	Много чести	Чести
	Хипертония ^ж	Много чести	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Интерстициална белодробна болест/пневмонит ^о	Чести	Нечести
	Хилоторакс	Чести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема ^з	Много чести	Чести *
	Диария ^и	Много чести	Чести *
	Гадене	Много чести	Чести *
	Повръщане	Много чести	Чести *
	Запек	Много чести	Нечести *
	Сухота в устата ^й	Много чести	-
	Хилозен асцит	Чести	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ^к	Много чести	Нечести *
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Много чести	Нечести *
	Умора ^л	Много чести	Чести *
	Оток ^м	Много чести	Нечести *
Изследвания ^б	Повишена AST	Много чести	Много чести
	Повишена ALT	Много чести	Много чести
	Понижен брой тромбоцити	Много чести	Чести
	Понижен брой на лимфоцити	Много чести	Много чести
	Понижен магнезий	Много чести	Нечести
	Повишен креатинин	Много чести	Чести

* Включва само нежелани реакции степен 3.

^а Реакциите на свръхчувствителност се характеризират с макулопапулозен обрив, често предшестван от треска, асоциирана с артралгия/миалгия по време на първия цикъл на лечение на пациента (обикновено между ден 7-21).

^б Въз основа на лабораторни оценки. Процентът се изчислява въз основа на броя на пациентите с изходно ниво и поне един резултат след изходното ниво, като знаменател, който е 765 за намаляване на броя на лимфоцитите, 787 за понижен магнезий и 791 за останалите.

^в Свръхчувствителност включва свръхчувствителност към лекарства и свръхчувствителност.

^г Главоболие включва главоболие, синусово главоболие и тензионно главоболие.

^д Замаяност включва замаяност, световъртеж, пресинкоп и постурална замаяност.

^е Удължен QT интервал на електрокардиограма включва удължен QT интервал на електрокардиограма и абнормен QT интервал на електрокардиограма.

^ж Хипертония включва хипертония и повишено кръвно налягане.

^з Коремна болка включва коремна болка, болка в горната част на корема, коремна дискомфорт, болка в долната част на корема и стомашно-чревна болка.

- и Диария включва диария, анална инконтиненция, спешни позиви за дефекация, честа дефекация и стомашно-чревна хипермотилитет.
- ii Сухота в устата включва сухота в устата и сухота на лигавицата
- к Обрив включва обрив, макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, сърбящ обрив, папулозен обрив, морбилиформен обрив.
- л Умора включва умора, астения и неразположение.
- м Оток включва периферен оток, оток на лицето, периорбитален оток, подуване на лицето, подуване на крайниците, локализиран оток, оток на клепачите, подуване на очите, лимфедем, оток на орбитата, оток на окото, оток, подуване, оток на скротума и подуване на скротума.
- н Кръвоизлив включва епистаксис, хематурия, контузия, хемоптиза, ректален кръвоизлив, хематохезия, екхимоза, петехии, вагинален кръвоизлив, кръв в урината, стомашен кръвоизлив, травматичен хематом, мозъчен кръвоизлив, кървене на венците, кръвоизлив в устата, пурпура, кървави мехури, вътречерепен кръвоизлив, спонтанен хематом, субарахноидален кръвоизлив, субдурален кръвоизлив, хематом на коремната стена, анален кръвоизлив, ангина булоза хеморагика, конюнктивална хеморагия, дисеминирана вътресъдова коагулация, хеморагия от дивертикул на червата, кръвоизлив в окото, стомашно-чревен кръвоизлив, хематемеза, кръвоизлив, подкожен кръвоизлив, хеморагичен инсулт, хемороидална хеморагия, чернодробен хематом, чернодробен кръвоизлив, интраабдоминален кръвоизлив, кръвоизлив в ларинкса, кръвоизлив в долната част на стомашно-чревния тракт, мелаена, положителен резултат за окултна кръв, хематом на таза, периорбитален хематом, периорбитален кръвоизлив, фарингеален кръвоизлив, постпроцедурен кръвоизлив, кръвоизлив в постменопауза, белодробна контузия, кръвоизлив в ретината, ретроперитонеален хематом, кръвоизлив в склерата, кожен кръвоизлив, кръвоизлив в горната част на стомашно-чревния тракт, кръвоизлив на матката и хематом на мястото на пункция на съда.
- о Интерстициална белодробна болест/пневмонит включва пневмонит, радиационен пневмонит, алвеолит, бронхиолит и белодробно радиационно увреждане.

Описание на избрани нежелани реакции

Повишаване на аминотрансферазите (повишени AST/ALT)

Съобщава се за повишаване на ALT и AST въз основа на лабораторна оценка, съответно при 55,5% и 58,9% пациенти. Съобщава се за повишаване на ALT или AST до степен 3 или 4 съответно при 11,8% и 10,6% пациенти.

Средната продължителност на времето от началото на настъпване е: 4,3 седмици (диапазон: 0,7, 151,7) за повишение на AST, 4,3 седмици (диапазон: 0,9, 144,0) за повишение на ALT.

Промяна в дозата се препоръчва при пациенти, при които ALT или AST се повишават до степен 3 или 4 (вж. точка 4.2).

Удължаване на QT интервала

Прегледът на данните при 792 пациенти, които имат ЕКГ, показва, че 7,3% от пациентите са имали максимална стойност на QTcF интервала след изходното ниво > 500 msec, а 19,8% от пациентите са имали максимално удължаване на QTcF интервали от изходното ниво с > 60 msec. Съобщава се за увеличение на QTc стойността по време на последното измерване след изходното ниво с > 60 msec при 2,1% от пациентите.

Няма съобщения за torsade de pointes, внезапна смърт, камерна тахикардия, камерно мъждене или камерно трептене, свързано със селперкатиниб. Нито един пациент не е прекратил лечението поради удължаване на QT интервала.

Може да се наложи прекъсване или промяна на дозата на Retsevmo (вж. точки 4.2 и 4.4).

Хипертония

При 793 пациенти, които са имали измерване на кръвното налягане, средното максимално повишение на изходното систолично налягане е 31 mm Hg (диапазон: -12, +96). Само 10,8% от пациентите запазват изходната си степен по време на лечението, 42,2% имат възходяща промяна от 1 степен, 37,1% от 2 степени и 9,3% от 3 степени. Съобщава се за хипертония, като нежелано събитие, възникнало по време на лечението, при 43,9% от пациентите с анамнеза за хипертония (28,2% със степен 3, 4) и 38,8% от пациентите без анамнеза за хипертония (13,7% със степен 3, 4).

Като цяло общо 19,6% показват хипертония степен 3 за спешно лечение (дефинирана като максимално систолно кръвно налягане над 160 mm Hg). При 0,1% от пациентите се съобщава за

хипертония степен 4, възникнала по време на лечението. Сходни са резултатите за диастолното кръвно налягане, но увеличението не са толкова големи.

Един пациент е преустановил окончателно лечението поради хипертония. Препоръчва се промяна на дозата при пациенти, които развиват хипертония (вж. точка 4.2). Селперкатиниб трябва да бъде преустановен окончателно, ако медицински значима хипертония не може да бъде овладяна с антихипертензивна терапия (вж. точка 4.4).

Свръхчувствителност

Признаците и симптомите на свръхчувствителност включват треска, обрив и артралгия или миалгия с едновременно намаляване на тромбоцитите или повишаване на аминотрансферазите. В проучване LIBRETTO 001, 24,7% (197/796) от пациентите, лекувани със селперкатиниб, преди това са получавали анти PD1 / PD-L1 имунотерапия. Свръхчувствителност се наблюдава при общо 5,9% (47/796) от пациентите, получаващи селперкатиниб, включително свръхчувствителност степен 3 при 1,9% (15/796) от пациентите.

От 47 пациенти със свръхчувствителност 55,3% (26/47) са имали НДККБД и са получавали преди това анти PD1 / PD-L1 имунотерапия.

Свръхчувствителност степен 3 се наблюдава при 3,6 % (7/197) от пациентите, лекувани преди това с анти PD-1 / PD-L1 имунотерапия.

Средното време до настъпване на свръхчувствителност е 1,9 седмици (диапазон: 0,7 до 112,1 седмици): 1,7 седмици при пациенти с предишна имунотерапия срещу PD-1/PD-L1 и 4,4 седмици при пациенти, които не са получавали предишна имунотерапия срещу PD-1/PD-L1.

Може да се наложи прекъсване или промяна на дозата на Retsevmo (вж. точка 4.2).

Хеморагии

Хеморагични събития степен ≥ 3 са настъпили при 3,1% от пациентите, лекувани със селперкатиниб, включително 4 пациенти (0,5%) с летални хеморагични събития, два случая на мозъчен кръвоизлив и по един случай на кръвоизлив на мястото на трахеостомия и хемоптиза. Средното време до настъпване на хеморагия е 24,3 седмици (диапазон: 0,1 седмица до 147,6 седмици).

Селперкатиниб трябва да бъде преустановен окончателно при пациенти с животозастрашаващ или повтарящ се тежък кръвоизлив (вж. точка 4.2).

Допълнителна информация за специални популации

Педиатрична популация

В LIBRETTO 001 3 пациенти са на възраст <18 години (диапазон: 15-17) с МТС с RET мутация. В LIBRETTO121 има 8 пациенти на възраст <18 години (диапазон: 12-17) с позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза. При деца на възраст под 18 години не са установени значими находки, свързани с безопасността.

Старческа възраст

От пациентите, получаващи селперкатиниб, 24,4% са на възраст ≥ 65 -74 години, 8,3% са на възраст 75-84 години и 1,0% са на възраст ≥ 85 години. Честотата на съобщените сериозни нежелани събития е по-висока при пациенти ≥ 65 -74 години (51,5%), 75-84 години (56,1%) и ≥ 85 години (100,0%), отколкото при пациенти на възраст <65 години (39,4%).

Честотата на нежеланите събития, водеща до прекратяване на лечението със селперкатиниб, е по-висока при пациенти ≥ 65 -74 години (7,2%), 75-84 години (18,2%) и ≥ 85 години (25,0%), отколкото при пациенти на възраст <65 години (6,8%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране не са установени. В случай на съмнение за предозиране трябва да се осигури поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата, АТС код: L01EX22

Механизъм на действие

Селперкатиниб е инхибитор на пренаредената по време на трансфекция, рецепторна тирозинкиназа (*RET*). Селперкатиниб инхибира *RET* от див тип и множество мутирани *RET* изоформи, както и *VEGFR1* и *VEGFR3* със стойности на *IC50* в диапазон от 0,92 nM до 67,8 nM. При други ензимни изследвания селперкатиниб също така инхибира *FGFR 1, 2* и *3* при по-високи концентрации, които са все още клинично постижими. В изследване за свързване, при концентрация на селперкатиниб 1 μM, се наблюдава значителна (>50%) антагонистична свързваща активност за 5-HT (серотонинов) транспортер (антагонист 70,2%) и α2C адренорецептор (антагонист 51,7%). Концентрацията 1 μM е приблизително 7 пъти по-висока от максималната концентрация на несвързаното вещество в плазмата при ефикасна доза селперкатиниб.

Определени точкови мутации в *RET* или хромозомни пренареждания, включващи рамкови фузии на *RET* с различни партньори, могат да доведат до конститутивно активирани химерни *RET* фузионни протеини, които могат да действат като онкогенни драйвъри чрез засилване на клетъчната пролиферация на туморни клетъчни линии. В *in vitro* и *in vivo* туморни модели, селперкатиниб демонстрира антитуморна активност в клетки с конститутивна активация на *RET* протеин в резултат на генна фузия и мутации, включително *CCDC6-RET*, *KIF5B-RET*, *RET-V804M* и *RET-M918T*. В допълнение селперкатиниб показва антитуморна активност при мишки, интракраниално имплантирани с получен от пациент *RET* фузионен положителен тумор.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

При задълбочено QT проучване с положителна контрола при 32 здрави участници не е открита голяма промяна (т.е. > 20 ms) в QTcF интервала при концентрации на селперкатиниб, подобни на тези, наблюдавани при терапевтичната схема на прилагане. Анализ на експозиция-отговор показва, че супратерапевтични концентрации могат да доведат до удължаване на QT с >20ms. При пациенти, получаващи селперкатиниб, се съобщава за удължаване на QT интервала. Поради това при пациентите може да се наложи прекъсване на приложението или промяна на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Retsevmo е оценена при възрастни пациенти с напреднал позитивен за *RET* фузия НДККБД и позитивен за *RET* фузия рак на щитовидната жлеза, както и при възрастни и юноши с МТС с *RET* мутации, включени в многоцентрово, отворено клинично изпитване с едно рамо фаза 1/2, проучване LIBRETTO 001. Това проучване включва две части: фаза 1 (повишаване на дозата) и фаза 2 (разширяване на приложението). Основната цел на фаза 1 е да се определи препоръчителната за фаза 2 доза на селперкатиниб. Основната цел на фаза 2 е да се оцени антитуморната активност на селперкатиниб чрез определяне на ORR, която е оценена от независима комисия. Включени са пациенти с измеримо или неизмеримо заболяване, както е

определено от RECIST 1.1, с доказателства за промяна на RET гена в тумора и такива, които не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия. Пациенти с метастази в ЦНС са били подходящи за включване, при условие че са стабилни, а пациенти със симптоматичен първичен тумор на ЦНС, метастази, лептоменингеална карциноматоза или компресия на гръбначния мозък са изключени. Изключени са и пациенти с известна промяна на основен драйвър, различен от RET, клинично значимо активно сърдечносъдово заболяване или анамнеза за миокарден инфаркт и с QTcF интервал > 470 msec.

Пациентите във фаза 2 на проучването са получавали Retsevmo 160 mg перорално два пъти дневно до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. Идентифицирането на промяна на RET гена е определено проспективно в местни лаборатории, чрез секвениране от следващо поколение (NGS), полимеразна верижна реакция (PCR) или флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH). Основният измерител на резултатата за ефикасност е степента на обективен отговор (ORR), съгласно RECIST v1.1. както е определено от заслепена независима комисия (IRC). Вторичните резултати за ефикасност включват продължителност на отговора (DOR), преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS).

Нелекуван позитивен за RET фузия НДККБД

От 356 пациенти с напреднал позитивен за RET фузия НДККБД, включени в LIBRETTO-001, 69 не са лекувани. Медианата на възрастта е 63 години (диапазон от 23 години до 92 години). 62,3% от пациентите са жени. 69,6% от пациентите са бели, 18,8% са азиатци, 5,8% са чернокожи и 69,6% никога не са пушили. Повечето пациенти (98,6%) са имали метастатично заболяване при включването, а 23,2% са имали метастази в ЦНС при включването, както е оценено от изследователя. Съобщеното функционално състояние по ECOG е 0-1 (94,2%) или 2 (5,8%). Най-честият фузионен партньор е KIF5B (69,6%), следван от CCDC6 (14,5%) и след това NCOA4 (1,4%). Резултатите за ефикасност при лекуван преди това позитивен за RET фузия НДККБД са обобщени в таблица 4.

Таблица 4 Обективен отговор и продължителност на отговора

	Пациенти, оценени за ефикасност Оценка на IRC
n	69
Обективен отговор (CR + PR)	
% (95% CI)	84,1 (73,3, 91,8)
Пълен отговор n (%)	4 (5,8)
Частичен отговор n (%)	54 (78,3)
Продължителност на отговора (месеци)*	
Медиана (95% CI)	20,21 (13,0, NE)
Процент (%) на пациентите с продължителност на отговора	
≥ 6 месеца (95% CI)	87,7 (75,9, 93,9)
≥ 6 месеца (95% CI)	661 (51,6, 77,3)

NE = не може да се оцени

*Медианата на продължителността на проследяването е 20,27 месеца (25-ти, 75-ти перцентил: 12,9, 26,7)

Дата на заключване на данните: 15 юни 2021 г.

Лекуван преди това позитивен за RET фузия НДККБД

Общо 247 пациенти са получавали предишна химиотерапия на базата на платина. Медианата на възрастта е 61 години (диапазон от 23 години до 81 години). 56,7% от пациентите са жени. 43,7% от пациентите са бели, 47,8% са азиатци, 4,9% са чернокожи, а 66,8% никога не са пушили. Повечето пациенти (97,2%) са имали метастатично заболяване при включването, а 31,2% са имали метастази в ЦНС при включването, както е оценено от изследователя. Съобщеното функционално състояние по ECOG е 0-1 (97,2%) или 2 (2,8%). Най-честият фузионен партньор е KIF5B (61,9%), следван от CCDC6 (21,5%) и след това NCOA4 (2,0%). Медианата на броя предишни системни терапии е 2 (диапазон 1–15) и 43,3% от участниците

(n = 107/247) са получили 3 или повече предшестващи системни схеми; предшестващите лечения включват анти-PD1/PD L1 терапия (58,3%), мултикиназен инхибитор (МКИ) (34,4%) и таксани (34,8%); 39,3% са имали друга системна терапия. Резултатите за ефикасност при лекуван преди това позитивен за RET фузия НДККБД са обобщени в таблица в Таблица 5.

Таблица 5 Обективен отговор и продължителност на отговора

	Пациенти, оценени за ефикасност Оценка на IRC
n	247
Обективен отговор (CR + PR)	
% (95% CI)	61,1 (54,7-67,2)
Пълен отговор n (%)	18 (7,3)
Частичен отговор n (%)	133 (53,8)
Продължителност на отговора (месеци)*	
Медиана (95% CI)	28,58 (20,4, NE)
Процент (%) на пациентите с продължителност на отговора	
≥ 6 месеца (95% CI)	86,9 (80,3, 91,5)
≥ 6 месеца (95% CI)	73,1 (64,93, 79,7)

NE = не може да се оцени

*Медианата на продължителността на проследяването е 21,19 месеца (25-ти, 75-ти перцентил: 16,6, 26,0)

Дата на заключване на данните: 15 юни 2021 г.

Позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза без предшестваща системна терапия
От пациентите с позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза, нелекувани със системна терапия, различна от радиоактивен йод, и включени в LIBRETTO 001, 24 пациенти са имали възможността да бъдат проследени в продължение на най-малко 6 месеца и са сметени за подходящи за анализ за ефикасност. Медианата на възрастта е 60,5 години (диапазон от 20 до 84 години). 58,3% от пациентите са мъже. 75% от пациентите са бели. Функционалният статус по ECOG се съобщава като 0 (95,8%) или 1 (4,2%). 100% от пациентите са имали анамнеза за метастатично заболяване. 22 от 24-те пациенти (91,7%) са получили радиоактивен йод преди включването и поради това са сметени за рефрактерни на радиоактивен йод. Различната хистология, представена при 24-те пациенти, включва: папиларна (n = 23) и слабо диференцирана (n = 1). Най-честият фузионен партньор е CCDC6 (45,8%), следван от NCOA4 (20,8%). Резултатите за ефикасност при пациенти с позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза без системна терапия са обобщени в Таблица 6.

Таблица 6 Обективен отговор и продължителност на отговора

	Пациенти, оценени за ефикасност Оценка на IRC
N	24
Обективен отговор (CR + PR)	
% (95% CI)	95.8 (78.9, 99.9)
Пълен отговор n (%)	5 (20.8)
Частичен отговор n (%)	18 (75.0)
Продължителност на отговора (месеци)*	
Медиана (95% CI)	NE (42.8, NE)
Процент (%) на пациентите с продължителност на отговора	
≥ 12 месеца(95% CI)	100.0 (NE, NE)
≥ 24 месеца (95% CI)	90.9 (50.8, 98.7)

NE = не може да се оцени

*Медианата на продължителността на проследяването е 17,81 месеца (25-ти, 75-ти перцентил: 9,2 , 42,3)

Дата на заключение на данните: 13 януари 2023 г.

Позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза – лекуван преди това

От пациентите с позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза, лекувани преди това със системна терапия, различна от радиоактивен йод, и включени в LIBRETTO-001, 22 са имали възможност да бъдат проследени в продължение за поне 6 месеца и се счита, че са оценени за ефикасност. Първичната оценка за ефикасност се основава на първите 19 от 22 последователно включвани пациенти. В популацията за първичен анализ, медианата на възрастта е 54 години (диапазон от 25 до 88 години). 47,4% от пациентите са мъже. 73,7% от пациентите са бели, а 10,5% са азиатци, 5,3% са чернокожи и 5,3% са от испански/латиноамерикански произход. Съобщеното функционално състояние по ECOG е 0-1 (89,5%) или 2 (10,5%). Метастатично заболяване са имали 100% от пациентите. Пациентите са получили предшестващи системни терапии с медиана 4 (диапазон: 1-7). Предшестващите терапии включват радиоактивен йод (84,2%), МКІ (78,9%). Друга системна терапия са имали 42,1%. Различната хистология, представени при 19 пациенти, включва: папиларна (n = 13), слабо диференцирана (n = 3), анапластична (n = 2) и Hurthle-клетъчна (n = 1). Най-често срещаният фузионен партньор е CCDC6 (47,4%), последван от NCOA4 (31,6%).

Резултатите за ефикасност при предварително лекуван позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза са обобщени в таблица 6.

Таблица 7 Обективен отговор и продължителност на отговора

	Първичен анализ Оценка на IRC	Пациенти, оценени за ефикасност Оценка на IRC
n	19	22
Обективен отговор (CR + PR)		
%(95% CI)	78,9 (54,4; 93,9)	77,3 (54,6; 92,2)
Пълен отговор n (%)	2 (10,5)	2 (9,1)
Частичен отговор n (%)	13 (68,4)	15 (68,2)
Продължителност на отговор (месеци)*		
Медиана (95% CI)	18,4 (7,6; NE)	18,4 (10,1; NE)

NE = не може да се оцени

* Средната продължителност на проследяването за първите 19 пациенти е 20,27 месеца (25-и, 75-и перцентил: 12,9; 25,4) и 20,27 месеца (25-ти, 75-и перцентил: 12,6; 25,4) при 22 пациенти с резултат за ефикасност.

Нелекуван преди това с вандетаниб и кабозантиниб медуларен рак на щитовидната жлеза с RET мутации

От 319 пациенти с МТС с RET мутации, включени в LIBRETTO-001, 142 не са лекувани преди това с кабозантиниб и вандетаниб. От тях 115 не са лекувани преди това, а 27 са получили преди това друга системна терапия. Сред пациентите, нелекувани преди това с кабозантиниб и вандетаниб, медианата на възрастта е 57 години (диапазон от 15 години до 87 години). 2 пациенти (1,4 %) са на възраст < 18 години. 58,5 % от пациентите са мъже. 86,6 % от пациентите са бели, 5,6% са азиатци, 1,4 % са чернокожи и 4,9 % са от испански/латиноамерикански произход. По-голямата част от пациентите (97,9 %) са имали метастатично заболяване при включването. Функционалното състояние по ECOG е съобщено като 0-1 (95,8 %) или 2 (4,2 %). Най-честата мутация е M918T (60 %), следвана от екстрацелуларни цистеинови мутации (23,2 %). Резултатите за ефикасност при нелекувани преди това с кабозантиниб и вандетаниб пациенти с МТС с RET мутации са обобщени в таблица 8.

Таблица 8 Обективен отговор и продължителност на отговора

	Пациенти с резултат за ефикасност Оценка на IRC
n	142
Обективен отговор (CR + PR)	
%95% CI	81,0(73,6; 87,1)
Пълен отговор n (%)	22 (15,5)
Частичен отговор n (%)	93 (65,5)
Продължителност на отговора (месеци)*	
Медиана (95% CI)	NE(NE; NE)
Процент (%) на пациентите с продължителност на отговора	
12 месеца (95% CI)	91,9 (85,0, 95,7)
24 месеца (95% CI)	83,7 (73,0, 90,4)

NE = не може да се оцени

* Медианата на продължителност на проследяването е 20,3 месеца (25-и, 75-и персентил: 14,2; 25,8)

Дата на заключване на данните: 15 юни 2021 г.

Лекуван преди това медуларен рак на щитовидната жлеза с RET мутации

От пациентите с МТС с RET мутации, включени в LIBRETTO-001, 151 са лекувани преди това с кабозантиниб и/или вандетаниб и се счита, че са оценени за ефикасност. Медианата на възрастта е 58 години (диапазон от 17 години до 90 години); 1 пациент (0,7 %) е на възраст <18 години. 63,6 % от пациентите са мъже. 90,1 % от пациентите са бели, а 1,3 % са азиатци, 1,3% са чернокожи и 6,6 % са с испански/латиноамерикан произход. Съобщеното функционално състояние 0-1 (92,7%) или 2 (7,3%). Метастатично заболяване са имали 98,0% от пациентите. Най-честата мутация е M918T (65,6%), последвана от извънклетъчни мутации на цистеин (15,6%). Предшестваща системна терапия са получавали 100% (n = 151) от пациентите, с медиана 2 предшестващи системни схеми, а 27,8% (n = 42) са получили 3 или повече предшестващи системни схеми.

Резултатите за ефикасност при предварително лекуван МТС с RET мутации са обобщени в таблица 9.

Таблица 9 Обективен отговор и продължителност на отговора

	Пациенти с резултат за ефикасност Оценка на IRC
n	151
Обективен отговор (CR + PR)	
%95% CI	73,5 (65,7, 80,4)
Пълен отговор n (%)	14 (9,3)
Частичен отговор n (%)	97 (64,2)
Продължителност на отговора (месеци)*	
Медиана (95% CI)	NE (27,2, NE)
Процент (%) на пациентите с продължителност на отговора	
12 месеца (95% CI)	82,8 (74,1, 88,8)
24 месеца (95% CI)	64,5 (52,9, 73,9)

NE = не може да се оцени

* Медианата на продължителност на проследяването е 22,93 месеца (25-и, 75-и персентил: 17,5; 29,4).

Дата на заключване на данните: 15 юни 2021

Педиатрична популация

Към 13 януари 2023 г. 10 пациенти с позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза на възраст от 12 до \leq 21 години са лекувани в LIBRETTO 121, продължаващо проучване фаза 1/2 при педиатрични пациенти с напреднал солиден или първичен тумор на ЦНС с активраща RET мутация. От тези 10 пациенти 8 пациенти са на възраст под 18 години. От 10-те пациенти, 4 са лекувани преди това само с радиоактивен йод, 2 са получили предшестваща системна терапия, която не включва радиоактивен йод, и 4 не са лекувани преди това с никаква системна терапия. За всички 10 пациенти, според IRC, степента на обективен отговор е 60,0% (95% CI: 26,2, 87,8). При 3 пациенти има потвърден пълен отговор, а при 3 пациенти има потвърден частичен отговор.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания със селперкатиниб при пациенти на възраст 6 месеца и по-малко при солидни тумори (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за представяне на резултатите от проучвания със селперкатиниб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при рецидивиращи/рефрактерни солидни тумори, включително позитивен за RET фузия солиден тумор, медуларен рак на щитовидната жлеза с RET мутации и други тумори с RET промяна/активиране (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Разрешение за употреба под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на селперкатиниб е оценена при пациенти с локално напреднали или метастатични солидни тумори, на които са приложени 160 mg два пъти дневно, освен ако не е посочено друго. AUC и C_{max} на селперкатиниб в стационарно състояние се увеличават линейно до повече от пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 20 mg веднъж дневно до 240 mg два пъти дневно.

Стационарно състояние се достига приблизително до 7 дни, а средният индекс на кумулиране след приложение на 160 mg два пъти дневно е 3,4 пъти. Средната C_{max} на селперкатиниб в стационарно състояние [коэффициент на вариация (CV%)] е 2 980 (53%) ng/mL и средната AUC_{0-24h} е 51 600 (58%) ng*h/mL.

Проучванията *in vivo* показват, че селперкатиниб е слаб инхибитор на P-gp.

Проучванията *in vitro* показват, че в клинично значими концентрации селперкатиниб не инхибира или индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6.

Проучванията *in vitro* показват, че в клинично значими концентрации селперкатиниб инхибира MATE1 и BCRP, но не инхибира OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP и MATE2 K. Чрез инхибиране на MATE1 и намаляване на бъбречната тубулна секреция на креатинин, селперкатиниб може да повиши серумния креатинин.

Абсорбция

След перорална доза 160 mg Retsevmo се абсорбира бързо с T_{max} около 2 часа. Геометричната средна абсолютна перорална бионаличност е 73,2% (диапазон: 60,2-81,5%).

Влияние на храната

В сравнение с AUC и C_{max} на селперкатиниб на гладно, AUC на селперкатиниб се увеличава с 9% и C_{max} се намалява с 14% след перорално приложение при здрави индивиди на единична доза 160 mg, приета с храна с високо съдържание на мазнини. Тези промени не се считат за клинично значими. Следователно селперкатиниб може да се приема със или без храна.

Разпределение

Средният (CV%) обем на разпределение (V_{ss}/F) на селперкатиниб, оценен чрез популационен фармакокинетичен анализ след перорално приложение на селперкатиниб при възрастни пациенти, е 191 (69%) L. Селперкатиниб *in vitro* се свързва 96% с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията. Съотношението на концентрациите кръв/плазма е 0,7.

Биотрансформация

Селперкатиниб се метаболизира предимно чрез CYP3A4. След перорално приложение на единична доза 160 mg радиоизотопно маркиран [^{14}C] селперкатиниб при здрави индивиди непромененият селперкатиниб представлява 86% от измерените радиоактивни компоненти в плазмата.

Елиминиране

След перорално приложение на селперкатиниб при възрастни пациенти средният (CV%) клирънс (CL/F) на селперкатиниб е 6,0 (49%) L/h, а полуживотът е 22 часа. След перорално приложение на единична доза 160 mg радиоизотопно маркиран [^{14}C] селперкатиниб при здрави индивиди 69% (14% непроменено вещество) от приложената радиоактивност се възстановява във фекалиите, а 24% (11,5% непроменено вещество) се открива в урината.

Специални популации

Възраст, пол и телесно тегло

Възрастта (диапазон: от 15 години до 90 години) или полът нямат клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на Retsevmо. Пациентите с телесно тегло <50 kg трябва да започнат лечение с Retsevmо с доза 120 mg два пъти дневно, докато пациенти ≥ 50 kg трябва да започнат лечение с Retsevmо с доза 160 mg два пъти дневно.

Чернодробно увреждане

AUC_{0-∞} на селперкатиниб се увеличава със 7% при пациенти с лека и с 32% при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане по класификацията на Child Pugh. Следователно, когато се прилага в доза 160 mg, експозицията на селперкатиниб (AUC) при пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане (Child Pugh клас А и В) е сравнима с експозицията при здрави индивиди.

AUC_{0-∞} на селперкатиниб се увеличава със 77% при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh). Има ограничени клинични данни за безопасност на селперкатиниб при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Поради това се препоръчва промяна на дозата при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (точка 4.2).

Бъбречно увреждане

В клинично фармакологично проучване, в което е използвана единична доза селперкатиниб 160 mg, експозицията (AUC) е непроменена при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Не са проучени пациенти на диализа и в краен стадий на бъбречно заболяване (eGFR <15 ml/min).

Педиатрична популация

Въз основа на ограничени фармакокинетични данни C_{max} и AUC са сходни при пациенти юноши, на възраст 12-18 години, и при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са проучвания при многократно прилагане при ювенилни и подрастващи/възрастни плъхове и подрастващи/възрастни минипрасета, за да се определи токсичността. Общо при плъхове и мини прасета таргетни органи са хемопоеичната система, лимфоидните тъкани, езика, панкреаса, стомашно-чревния тракт, епифизната растежна плоча и мъжките репродуктивни тъкани. Като цяло токсичността в тези органи е обратима; изключение правят тестикуларната токсичност при подрастващи/възрастни и ювенилни животни и промените в растежните плочки при млади плъхове. Обратима токсичност в яйчниците и стомашно-чревния тракт се наблюдава само при мини прасета. При високи дози стомашно-чревната токсичност причинява заболяемост при експозиции при мини прасета, които като цяло са по-ниски от експозициите, установени при хора при препоръчителната доза. В едно проучване с мини прасета женските показват леко, обратимо увеличение на удължаването на QTc интервала с приблизително 12% в сравнение с контролите и 7% в сравнение със стойностите преди дозата. Таргетните органи за токсичност, наблюдавани само при плъхове, са инцизивите, черния дроб, вагината, белите дробове, брунеровите жлези и многотъканна минерализация, свързана с хиперфосфатемия. Тази токсичност, възникваща само в тези органи при плъховете, е обратима.

Ювенилна токсичност

Експозиция на селперкатиноб, приблизително 0,5-2 пъти по-висока от експозицията при възрастни хора, причинява смъртност при плъхове на възраст под 21 дни. Подобна експозиция се понася при плъхове на възраст 21 и повече дни.

Ювенилните и подрастващи/възрастни плъхове и подрастващите/възрастни минипрасета с отворени растежни плочки, на които е приложен селперкатиноб, показват микроскопски промени – хипертрофия, хиперплазия и дисплазия на хрущяла на растежната плочка (физа). При ювенилни плъхове дисплазията на растежните плочки е необратима и е свързана с намалена дължина на бедрената кост и намаляване на костната минерална плътност. Наблюдавани са скелетни промени при нива на експозиция, еквивалентни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти, приемащи препоръчителната доза от 160 mg два пъти дневно.

Ювенилните мъжки плъхове, на които е прилаган селперкатиноб и са оставени да достигнат репродуктивна възраст след прекратяване на приложението, показват намалени репродуктивни способности при чифтосване с нетретирани женски плъхове. Понижени индекси на фертилитет и копулация, увеличени пре- и постимплантационни загуби и намален брой на жизнеспособни ембриони са наблюдавани при експозиция, приблизително 3,4 пъти по-висока от ефективната експозиция при възрастни.

Геннотоксичност

Селперкатиноб не е генотоксичен в терапевтични дози. При *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове селперкатиноб е положителен при концентрации > 7 пъти C_{max} при 160 mg два пъти дневно при хора. При *in vitro* микронуклеарен тест в човешки лимфоцити от периферна кръв не е наблюдава категоричен отговор при концентрация, приблизително 485 пъти C_{max} при дозата при хора.

Мутагенност

При бактериален тест за мутагенност селперкатиноб не причинява мутации.

Канцерогенност

Не са провеждани дългосрочни проучвания за оценка на канцерогенния потенциал на селперкатиниб.

Ембриотоксичност/тератогенност

Въз основа на данни от проучвания за репродукцията при животни и на неговия механизъм на действие селперкатиниб може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага при бременна жена. Прилагането на селперкатиниб при бременни плъхове по време на органогенезата, при експозиция на майката, приблизително равна на тази, наблюдавана при препоръчителната доза 160 mg два пъти дневно при хора, води до ембриолеталност и малформации.

Репродуктивна токсичност

Резултати от проучвания, проведени при плъхове и мини прасета, предполагат, че селперкатиниб може да наруши фертилитета при мъжете и жените.

В проучване за фертилитета при мъжки плъхове се наблюдава дозозависимо изчерпване на зародишните клетки и задържане на сперматиди при субклинични нива на експозиция въз основа на AUC (0,2 пъти клиничната експозиция при препоръчителната доза при хора). Тези ефекти са свързани с намалено тегло на органите, намалена подвижност на сперматозоидите и увеличаване на броя на аномалните сперматозоиди при нива на експозиция въз основа на AUC, приблизително два пъти клиничната експозиция при препоръчителната доза при хора. Микроскопските находки в проучването за фертилитета при мъжки плъхове са в съответствие с резултатите от проучвания при многократно приложение при плъхове и мини прасета, при които зависимата от дозата необратима дегенерация на тестисите е свързана с намалена луминална сперма в епидидима при субклинични нива на експозиция въз основа на AUC (0,1 до 0,4 пъти клиничната експозиция при препоръчителната доза при хора).

В проучване за фертилитета и ранното ембрионално развитие при женски плъхове се наблюдава намаляване на броя на естралните цикли, както и ембриолеталност, при нива на експозиция въз основа на AUC, приблизително равни на клиничната експозиция при препоръчителната доза при хора. При проучвания при многократно приложение при плъхове е отбелязана обратима вагинална муцификация с индивидуална клетъчна корнификация и променени естрални цикли при клинично значими нива на експозиция въз основа на AUC. При мини прасета се наблюдава намаление на жълтите тела и/или лутеални кисти при субклинични нива на клинична експозиция въз основа на AUC (0,07 до 0,3 пъти клиничната експозиция при препоръчителната доза при хора).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Целулоза, микрокристална
Силициев диоксид, колоиден безводен

Състав на капсулата

Retsevmo 40 mg твърди капсули
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид (E172)

Retsevto 80 mg твърди капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Брилянтно синьо FCF (E133)

Състав на черното мастило на капсулите

Шеллак

Етанол (96 процента),

Изопропилов алкохол

Бутанол

Пропиленгликол

Вода, пречистена

Амонячен разтвор, концентриран

Калиев хидроксид

Железен оксид, черен

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Пластмасова бутилка

Всяка опаковка съдържа 1 бутилка от HDPE с пластмасова капачка на винт.

Retsevto 40 mg твърди капсули

Retsevto 40 mg твърди капсули се предлага в бутилки от HDPE по 60 капсули.

Retsevto 80 mg твърди капсули

Retsevto 80 mg твърди капсули се предлага в бутилки от HDPE по 60 капсули в бутилки от HDPE по 120 капсули.

Блистерна опаковка

Retsevto 40 mg твърди капсули

Предлага се в PCTFE/PVC блистери, запечатани с алуминиево фолио в блистерна карта, в опаковки от 14, 42, 56 или 168 твърди капсули.

Retsevto 80 mg твърди капсули

Предлага се в PCTFE/PVC блистери, запечатани с алуминиево фолио в блистерна карта, в опаковки от 14, 28, 56 или 112 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 февруари 2021 г.
Дата на подновяване на РУ: 05 януари 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка Характеристика на Продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) № 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а, (4) от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да потвърди допълнително ефикасността и безопасността на селперкатибиб при лечение на пациенти с позитивен за RET фузия НДККБД, позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза и МТС с RET мутации, ПРУ трябва да представи окончателните данни от основното проучване LIBRETTO-001.	31 декември 2023 г.
За да се потвърди допълнително ефикасността и безопасността на селперкатибиб при лечение на пациенти с позитивен за RET фузия недробноклетъчен карцином на белия дроб, ПРУ трябва да представи доклада от клинично проучване фаза 3 J2G-МС-JZJC (LIBRETTO-431) на селперкатибиб в сравнение с терапия на основата на платина и пеметрексед със или без пембролизумаб при пациенти с локално напреднал или метастатичен, позитивен за RET фузия, несквамозен НДККБД.	31 декември 2024 г.
За да се потвърди допълнително ефикасността и безопасността на селперкатибиб при лечение на пациенти с медуларен карцином на щитовидната жлеза с RET мутации, ПРУ трябва да представи доклада от клинично проучване фаза 3 J2G-МС-JZJB (LIBRETTO-531), сравняващо селперкатибиб с избран от лекаря кабозантибиб или вандетаниб при пациенти с прогресивен, напреднал МТС с RET мутации, които не са лекувани с киназни инхибитори.	30 септември 2025 г.
За да се потвърди допълнително ефикасността и безопасността на селперкатибиб при лечението на пациенти с позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза, ПРУ трябва да представи окончателните данни от проучването LIBRETTO-121	30 юни 2025 г.
За да се потвърди допълнително ефикасността и безопасността на селперкатибиб при лечението на пациенти с позитивен за RET фузия рак на щитовидната жлеза без предшестваща системна терапия, ПРУ трябва да подаде окончателните данни от кохорта 2 на основното проучване LIBRETTO-001.	30 декември 2025 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ПЛАСТМАСОВА БУТИЛКА - КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 40 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retsevmo 40 mg твърди капсули
селперкатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 40 mg селперкатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1527/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retsevmo 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ПЛАСТМАСОВА БУТИЛКА - ЕТИКЕТ ЗА 40 МГ ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retsevmo 40 mg твърди капсули
селперкатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 40 mg селперкатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Пероралноприложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не използвайте, ако е нарушена целостта на вътрешното запечатване.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лого на Lilly

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1527/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕРНА ОПАКОВКА - КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 40 МГ ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retsevmo 40 mg твърди капсули
селперкатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 40 mg селперкатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 твърди капсули
42 твърди капсули
56 твърди капсули
168 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1527/004 (14 твърди капсули)
EU/1/20/1527/005 (42 твърди капсули)
EU/1/20/1527/006 (56 твърди капсули)
EU/1/20/1527/007 (168 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retsevmo 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНА ОПАКОВКА - КАРТА ЗА БЛИСТЕР ЗА 40 МГ ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retsevmo 40 mg твърди капсули
селперкатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

сутрин

вечер

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНА ОПАКОВКА - БЛИСТЕР В КАРТАТА ЗА БЛИСТЕР ЗА 40 МГ ТВЪРДИ
КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retsevmo 40 mg
селперкатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ПЛАСТМАСОВА БУТИЛКА - КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 80 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retsevmo 80 mg твърди капсули
селперкатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 80 mg селперкатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули
120 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте неизползваните количества в съответствие с местните изисквания..

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1527/002 (60 твърди капсули)

EU/1/20/1527/003 (120 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retsevmo 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ПЛАСТМАСОВА БУТИЛКА - ЕТИКЕТ ЗА 80 МГ ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retsevmo 80 mg твърди капсули
селперкатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 80 mg селперкатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули
120 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не използвайте, ако е нарушена целостта на вътрешното запечатване.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лого на Lilly

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1527/002 (60 твърди капсули)

EU/1/20/1527/003 (120 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕРНА ОПАКОВКА - КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 80 МГ ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retsevmo 80 mg твърди капсули
селперкатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 80 mg селперкатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 твърди капсули
28 твърди капсули
56 твърди капсули
112 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1527/008 (14 твърди капсули)
EU/1/20/1527/009 (28 твърди капсули)
EU/1/20/1527/010 (56 твърди капсули)
EU/1/20/1527/011 (112 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retsevmo 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНА ОПАКОВКА - КАРТА ЗА БЛИСТЕР ЗА 80 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retsevmo 80 mg твърди капсули
селперкатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

сутрин

вечер

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНА ОПАКОВКА - БЛИСТЕР В КАРТАТА ЗА БЛИСТЕР ЗА 80 МГ ТВЪРДИ
КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retsevmo 80 mg
селперкатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Retsevmo 40 mg твърди капсули

Retsevmo 80 mg твърди капсули

селперкатиниб (selpercatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Тази листовка е написана така, сякаш чете лицето, което приема лекарството. Ако давате това лекарство на детето си, моля, навсякаде заменете "Вие" с "Вашето дете".

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Retsevmo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Retsevmo
3. Как да приемате Retsevmo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Retsevmo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Retsevmo и за какво се използва

Retsevmo е лекарство за лечение на рак, съдържащо активното вещество селперкатиниб.

Използва се за лечение на следните ракови заболявания, които са причинени от определени неестествени промени в RET гена и които са се разпространили и/или не могат да бъдат отстранени чрез операция:

- вид рак на белия дроб, наречен недребноклетъчен рак на белия дроб, при възрастни, които не са били лекувани преди това с *RET* инхибитор.
- рак на щитовидната жлеза (всякакъв тип) при възрастни и юноши на 12 и повече години, ако с лечение с радиоактивен йод (ако е подходящо) не е постигнат контрол на заболяването.
- рядък тип рак на щитовидната жлеза, наречен медуларен рак на щитовидната жлеза, при възрастни и юноши на 12 и повече години.

Вашият лекар ще направи изследване, за да провери дали при Вас ракът има промяна в RET гена, за да се увери, че Retsevmo е подходящ за Вас.

Как действа Retsevmo

При пациенти, чийто рак има променен RET ген, промяната в гена кара организма да произвежда неестествен RET протеин, което може да доведе до неконтролиран клетъчен растеж и рак. Retsevmo блокира действието на неестествения RET протеин и така може да забави или спре растежа на рака. Може също да помогне за свиване на рака.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Retsevmo или защо това лекарство е предписано на Вас, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Retsevmo

Не приемайте Retsevmo

- ако сте алергични към селперкатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да приемете Retsevmo, говорете с Вашия лекар:

- ако имате белодробни или дихателни проблеми, различни от рак на белия дроб.
- ако имате високо кръвно налягане
- ако след електрокардиограма (ЕКГ) Ви е казано, че имате отклонение в електрическия запис на сърдечната дейност, известно като удължен QT интервал.
- ако имате проблеми с щитовидната жлеза или нивата на хормоните на щитовидната жлеза.
- Retsevmo може да повлияе на фертилитета при жени и мъже, което може да засегне Вашата способност да имате деца. Говорете с Вашия лекар, ако това Ви притеснява.
- ако имате скорозна анамнеза за значително кървене.

Retsevmo може да предизвика реакции на свръхчувствителност като треска, обрив и болка. Ако получите някоя от тези реакции, говорете с Вашия лекар. След проверка на симптомите, Вашият лекар може да Ви каже да приемате кортикостероиди, докато симптомите Ви се подобрят.

Когато приемате Retsevmo може да настъпи бързо разрушаване на раковите клетки (туморлизис синдром, ТЛС). Това може да причини неравномерен пулс, бъбречна недостатъчност или отклонения в резултатите от кръвните изследвания. Говорете с Вашия лекар, ако имате анамнеза за бъбречни проблеми или ниско кръвно налягане, защото това може да увеличи рисковете, свързани с ТЛС.

Вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“ и говорете с Вашия лекар, ако имате някакви симптоми.

Какво ще провери Вашият лекар преди и по време на лечението

- Retsevmo може да причини тежко, животозастрашаващо или фатално възпаление на белите дробове. Вашият лекар ще Ви наблюдава преди и по време на лечението с Retsevmo за симптоми. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някакви симптоми на белодробни проблеми, включително задух, кашлица и повишена температура.
- Retsevmo може да повлияе на кръвното Ви налягане. Ще Ви бъде измерено кръвното налягане преди и по време на лечението с Retsevmo.
- Retsevmo може да повлияе на функцията на черния Ви дроб. Кажете на Вашия лекар веднага, ако развиете симптоми на чернодробни проблеми, включително: жълтеница (пожълтяване на кожата и очите), загуба на апетит, гадене или повръщане или болка в горната дясна част на коремната област.
- Retsevmo може да доведе до промяна в ЕКГ. Ще Ви бъде направена ЕКГ преди и по време на лечението с Retsevmo. Кажете на Вашия лекар, ако сте получили припадък, тъй като това може да е симптом на промяна в ЕКГ.
- Retsevmo може да повлияе на функционирането на щитовидната Ви жлеза. Вашият лекар ще наблюдава функцията на щитовидната Ви жлеза преди и по време на лечението с Retsevmo.
- Ще Ви бъдат правени редовни кръвни изследвания преди и по време на лечението с Retsevmo, за да се проверяват чернодробната функция и електролитите (като натрий, калий, магнезий и калций) в кръвта.

- Ако сте на възраст 12-18 години, Вашият лекар може да наблюдава растежа Ви по време на лечението.

Деца и юноши

Retsevmo не е предназначен за употреба при пациенти под 18-годишна възраст при рак на белия дроб.

Показанието рак на щитовидната жлеза (включително медуларен рак на щитовидната жлеза) не се отнася за деца на възраст под 12 години.

Други лекарства и Retsevmo

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално преди да приемете Retsevmo кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, които могат да повишат концентрацията на Retsevmo в кръвта:
 - кларитромицин (използван за лечение на бактериални инфекции)
 - итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол (използвани за лечение на гъбични инфекции)
 - атазанавир, ритонавир, кобицистат (използвани за лечение на ХИВ инфекции/ СПИН)
- лекарства, които могат да намалят ефективността на Retsevmo:
 - карбамазепин (използван за лечение на епилепсия, болка по хода на нерв, биполярно разстройство)
 - рифампицин (използван за лечение на туберкулоза (ТБ) и някои други инфекции)
 - жълт кантарион (билков продукт, използван за лечение на лека депресия и тревожност)
 - омепразол, лансопризол или други инхибитори на протонната помпа, използвани за лечение на киселини, язви и киселинен рефлукс. Ако приемате някое от тези лекарства, вземайте Retsevmo с основно хранене
 - ранитидин, фамотидин или други H₂ блокери, използвани за лечение на язви и киселинен рефлукс. Ако приемате някое от тези лекарства, трябва да ги вземете 2 часа след приема на Retsevmo.
- лекарства, чиято концентрация в кръвта може да се повиши от Retsevmo:
 - репаглинид (използван за лечение на диабет тип 2 и контрол на кръвната захар)
 - дазабувир (използван за лечение на хепатит С)
 - селексиपाг (използван за лечение на белодробна артериална хипертония)
 - дигоксин (използван за лечение на сърдечни заболявания)
 - ловастатин и симвастатин (използвани за лечение на висок холестерол)
 - дабигатран (използван за предотвратяване и лечение на кръвни съсиреци)
- лекарства, които могат да бъдат по-малко ефективни, когато се приемат с Retsevmo:
 - левотироксин (използван за лечение на хипотиреоидизъм)

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не трябва да използвате Retsevmo по време на бременност, тъй като ефектът на Retsevmo върху плода не е известен.

Кърмене

Не кърмете по време на лечението с Retsevmo, тъй като Retsevmo може да навреди на кърмачето. Не е известно дали Retsevmo преминава в кърмата. Не трябва да кърмите поне една седмица след последната доза Retsevmo.

Контрацепция

Препоръчва се жените да избягват забременяване и мъжете да не създават деца по време на лечението с Retsevmo, тъй като това лекарство може да навреди на бебето. Ако има някаква възможност лицето, което приема това лекарство, да забременее или да стане баща на дете, трябва да използва подходяща контрацепция по време на лечението и поне за една седмица след последната доза Retsevmo.

Фертилитет

Retsevmo може да повлияе на способността Ви да имате деца. Преди лечението говорете с Вашия лекар, за да потърсите съвет относно запазването на фертилитета.

Шофиране и работа с машини

Трябва особено да внимавате при шофиране и работа с машини, тъй като може да се почувствате уморени или замаяни, докато приемате Retsevmo.

3. Как да приемате Retsevmo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт, в предписаната за Вас доза. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Вашият лекар ще Ви предпише подходящата доза. Максималната препоръчителна доза е както следва:

- По-малко от 50 kg телесно тегло: 120 mg два пъти дневно.
- 50 kg телесно тегло или повече: 160 mg два пъти дневно.

Retsevmo се приема два пъти на ден по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин и вечер.

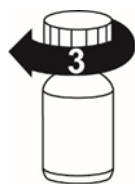
Ако получите определени нежелани реакции, докато приемате Retsevmo, Вашият лекар може да намали Вашата доза или временно или окончателно да спре лечението.

Можете да приемате капсулите със или без храна. Поглъщайте капсулата цяла с чаша вода. Не дъвчете, трошете или разделяйте капсулата преди поглъщане.

Retsevmo се предлага в блистери и в бутилки. Бутилката е защитена с пластмасова капачка на винт:



За да затворите бутилката, завъртете плътно капачката по посока на часовниковата стрелка.



Ако сте приели повече от необходимата доза Retsevmo

Ако сте приели твърде много капсули или ако някой друг приеме Вашето лекарство, свържете се с лекар или болница за съвет. Може да се наложи медицинско лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Retsevmo

Ако повърнете след приема на дозата или забравите доза, вземете следващата си доза в обичайното време. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата или повърнатата доза.

Ако сте спрели приема на Retsevmo

Не спирайте приема на Retsevmo, освен ако не Ви каже Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се незабавно с Вашия лекар в случай на:

- белодробни или дихателни проблеми, различни от рак на белия дроб, със симптоми като задух, кашлица и повишена температура (които могат да засегнат повече от 1 на 100 души)
- чернодробни проблеми (които могат да засегнат повече от 1 на 10 души и могат да бъдат свързани с отклонения в чернодробните показатели при изследване на кръвта, като повишени чернодробни ензими), включително: пожълтяване на кожата и очите (жълтеница), потъмняване на урината, загуба на апетит, гадене или повръщане или болка в горната дясна част на коремната област
- алергична реакция, която обикновено се проявява с висока температура и болки в мускулите и ставите, последвано от обрив (която може да засегне до 1 на 10 души)
- високо кръвно налягане (което може да засегне повече от 1 на 10 души)
- кръвене със симптоми като кашляне на кръв

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Намален брой бели кръвни клетки (напр. лимфоцити, неутрофили и др.)
- Задържане на течности, което може да причини подуване на ръцете или глезените (оток)
- Повишени нива на креатинин в кръвта при изследвания, което може да показва, че бъбреците не работят правилно (бъбречни нарушения)
- Диария
- Умора или умора
- Сухота в устата
- Намален брой тромбоцити в кръвта, което може да причини кръвене и/или посиняване
- Обрив
- Болка в корема
- Ниски нива на магнезий в кръвта
- Запек
- Гадене (позиви за повръщане)
- Ниски нива на хемоглобин, които могат да причинят анемия
- Главоболие
- Повръщане
- Намален апетит

- Световъртеж
- Абнормна ЕКГ
- Треска или висока температура
- Намалена активност на щитовидната жлеза
- Симптоми на кървене

Чести (могат да засегнат повече от 1 на 100 души)

- може да се натрупа лимфа между обвивките на белите дробове или в коремната кухина, което може да причини проблеми с дишането или уголемяване на корема

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [национална система за съобщаване, посочена в Appendix:V](#)

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Retsevmo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката или на блистерната карта и картонената кутия след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите че е нарушена целостта на вътрешното запечатване или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Retsevmo

Активното вещество е селперкатиниб. Всяка твърда капсула съдържа 40 или 80 mg селперкатиниб.

Другите съставки са:

- капсулно съдържимо: колоиден безводен силициев диоксид, микрокристална целулоза
- състав на капсула 40 mg: желатин, титанов диоксид (E171) и железен оксид (E172).
- състав на капсула 80 mg: желатин, титанов диоксид (E171) и брилянтно синьо FCF (E133).
- черно мастило: шеллак, етанол (96%), изопропилов алкохол, бутанол, пропиленгликол, пречистена вода, амонячен разтвор (концентриран), калиев хидроксид, черен железен оксид

Как изглежда Retsevmo и какво съдържа опаковката

Retsevmo 40 mg се предлага под формата на сива, непрозрачна твърда желатинова капсула с черен надпис „Lilly“, „3977“ и „40 mg“.

Retsevmo 80 mg се предлага под формата на синя, непрозрачна твърда желатинова капсула с черен надпис „Lilly“, „2980“ и „80 mg“.

Retsevmo се предлага в бяла непрозрачна бутилка с пластмасова капачка на винт, съдържаща 60 твърди капсули от 40 mg и 60 или 120 твърди капсули от 80 mg. Всяка картонена кутия съдържа една бутилка.

Retsevmo се предлага в блистерни опаковки от 14, 42, 56 или 168 твърди капсули от 40 mg и 14, 28, 56 или 112 твърди капсули от 80 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Нидерландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.