

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Retsevmo 40 mg kemény kapszula

Retsevmo 80 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Retsevmo 40 mg kemény kapszula

40 mg szelpercatinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Retsevmo 80 mg kemény kapszula

80 mg szelpercatinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Retsevmo 40 mg kemény kapszula

Szürke, átlátszatlan, 6×18 mm-es (2-es méretű) kapszula, fekete festékekkel nyomtatott „Lilly”, „3977” és „40 mg” felirattal.

Retsevmo 80 mg kemény kapszula

Kék, átlátszatlan, 8×22 mm-es (0-ás méretű) kapszula, fekete festékekkel nyomtatott „Lilly”, „2980” és „80 mg” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Retsevmo monoterápiaként olyan felnőttek kezelésére javallott, akik:

- előrehaladott, RET-fúzió-pozitív, nem kissejtes tüdőrákban (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) szenvednek, és akiket korábban nem kezeltek RET-inhibitorral.

A Retsevmo monoterápiaként olyan 12 éves vagy annál idősebb gyermekek, serdülők és felnőttek kezelésére javallott, akik:

- előrehaladott RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrákban szenvednek, és akiknek a betegsége refrakter a radioaktív jódkezelésre (ha a radioaktív jódkezelés megfelelő számukra);
- előrehaladott RET-mutáns medulláris pajzsmirigyrákban (*medullary thyroid cancer*, MTC) szenvednek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Retsevmo-kezelést daganatellenes terápiában jártas orvosoknak kell elkezdenie és felügyelnie.

RET-tesztelés

A RET-gén-fúzió (NSCLC és nem medulláris pajzsmirigyrák) vagy a RET-mutáció (MTC) jelenlétét validált teszt segítségével kell igazolni a Retsevmo-kezelés megkezdése előtt.

Adagolás

A Retsevmo ajánlott dózisa a testtömeg alapján a következő:

- 50 kg alatt: naponta kétszer 120 mg.
- 50 kg vagy afelett: naponta kétszer 160 mg.

Ha a beteg kihányja vagy elfelejti bevenni a dózisát, tájékoztatni kell arról, hogy a következő dózist az előírt időpontban kell bevennie; további dózist nem szabad alkalmaznia.

A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell folytatni.

Az aktuális szelpercatinib-dózist 50%-kal csökkenteni kell, ha erős CYP3A-gátlóval együtt alkalmazzák. Ha a CYP3A-gátló alkalmazását leállítják, akkor (miután a gátló felezési idejének 3-5-szöröse eltelt) a szelpercatinib dózisát fel kell emelni arra a dózusra, amit a gátló alkalmazásának megkezdése előtt alkalmaztak.

Dózismódosítások

Egyes mellékhatások kezeléséhez az adagolás felfüggesztésére és/vagy dóziscsökkentésre lehet szükség. A Retsevmo adagolásának módosításait az 1. táblázat és a 2. táblázat foglalja össze.

1 táblázat A Retsevmo mellékhatások esetén ajánlott dózismódosítása a testtömeg alapján

Dózismódosítás	Felnőttek, serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek ≥ 50 kg	Felnőttek, serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek < 50 kg
Kezdő dózis	naponta kétszer 160 mg szájon át	naponta kétszer 120 mg szájon át
Első dóziscsökkentés	naponta kétszer 120 mg szájon át	naponta kétszer 80 mg szájon át
Második dóziscsökkentés	naponta kétszer 80 mg szájon át	naponta kétszer 40 mg szájon át
Harmadik dóziscsökkentés	naponta kétszer 40 mg szájon át	nem értelmezhető

2. táblázat Ajánlott dózismódosítás mellékhatások esetén

Mellékhatások		Dózismódosítás
Megemelkedett GPT- (ALAT) vagy GOT- (ASAT) szint	3. vagy 4. fokú	<ul style="list-style-type: none"> • Fel kell függeszteni az adagolást, amíg a toxicitás vissza nem tér a kiindulási szintre (lásd 4.4 és 4.8 pont). A kezelést 2 szinttel alacsonyabb dózissal kell folytatni. • Ha legalább 2 hét elteltével a beteg a szelpercatinibet a GPT- vagy a GOT-szint visszatérő megemelkedése nélkül jól tolerálja, a dózist 1 dózisszinttel meg kell emelni. • Ha a beteg a szelpercatinibet legalább 4 hétig a toxicitás visszatérése nélkül jól tolerálja, a dózist arra a dózisa kell megemelni, amit a 3. vagy 4. fokú GPT- vagy GOT-szint-emelkedés jelentkezése előtt alkalmaztak. • Ha a dózismódosítások ellenére a 3. vagy 4. fokú GPT- vagy GOT-szint-emelkedés megismétlődik, végleg le kell állítani a szelpercatinib alkalmazását.
Túlérzékenység	minden toxicitási fok esetén	<ul style="list-style-type: none"> • Fel kell függeszteni az adagolást, amíg a toxicitás meg nem szűnik, és 1 mg/ttkg kortikoszteroid adagolását kell elkezdni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A szteroidkezeléssel párhuzamosan vissza kell állítani a napi kétszer 40 mg szelpercatinib-dózist. A túlérzékenység visszatérése esetén le kell állítani a szelpercatinib alkalmazását. • Ha legalább 7 nap elteltével a beteg a szelpercatinibet a túlérzékenység visszatérése nélkül jól tolerálja, akkor fokozatosan, hetenként 1 dózisszinttel növelni kell a szelpercatinib dózisát, amíg a dózis el nem éri a túlérzékenység jelentkezése előtt szedett dózist. Fokozatosan csökkenteni kell a szteroid adagolását, ha a beteg legalább 7 napig jól tolerálta a szelpercatinibet a végleges adagolásban.

Mellékhatások		Dózismódosítás
QT-szakasz megnyúlása	3. fokú	<ul style="list-style-type: none"> • >500 ms QTcF-szakasz esetén fel kell függeszteni az adagolást, amíg a QTcF vissza nem tér <470 ms-ra vagy a kiindulási szintre (lásd 4.4 pont). • Az adagolást a következő alacsonyabb dózisszinttel kell folytatni.
	4. fokú	<ul style="list-style-type: none"> • Végleg le kell állítani a szelpercatinib alkalmazását, ha két dóziscsökkentés után is kontrollálatlan a QT-szakasz megnyúlása, vagy ha a betegnél súlyos arrhythmia jelei vagy tünetei állnak fenn.
Hypertensio	3. fokú	<ul style="list-style-type: none"> • A beteg vérnyomását a kezelés megkezdése előtt kontrollálni kell. • Ha klinikailag jelentős hypertensio jelentkezik, ideiglenesen le kell állítani a szelpercatinib alkalmazását, amíg vérnyomáscsökkentő terápiával azt nem kontrollálják. Az adagolást a következő alacsonyabb dózisszinttel kell folytatni, ha klinikailag indokolt (lásd 4.4 és 4.8 pont).
	4. fokú	<ul style="list-style-type: none"> • Végleg le kell állítani a szelpercatinib alkalmazását, ha a klinikailag jelentős hypertenziót nem sikerül kontrollálni.
Vérzéses események	3. fokú	<ul style="list-style-type: none"> • Fel kell függeszteni a szelpercatinib alkalmazását, amíg a kiindulási állapotot sikerül visszaállítani. A kezelést csökkentett dózissal kell folytatni. • Ha a dózismódosítást követően a 3. fokú események megismétlődnek, végleg le kell állítani a szelpercatinib alkalmazását.
	4. fokú	<ul style="list-style-type: none"> • Végleg le kell állítani a szelpercatinib alkalmazását.
Interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitis	2. fokú	<ul style="list-style-type: none"> • Fel kell függeszteni a szelpercatinib alkalmazását a betegség megszűnéséig. • A kezelést csökkentett dózissal kell folytatni. • Az ILD/pneumonitis visszatérése esetén le kell állítani a szelpercatinib alkalmazását.
	3. vagy 4. fokú	<ul style="list-style-type: none"> • Le kell állítani a szelpercatinib alkalmazását.

Mellékhatások		Dózismódosítás
Egyéb mellékhatások	3. vagy 4. fokú	<ul style="list-style-type: none"> Fel kell függeszteni a szelpercatinib alkalmazását, amíg a kiindulási állapotot sikerül visszaállítani. A kezelést csökkentett dózissal kell folytatni. Ha a dózismódosítást követően a 4. fokú események megisméltődnek, végleg le kell állítani a szelpercatinib alkalmazását.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az életkor alapján dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Összességében nem lehetett eltérést tapasztalni a kezelés által kiváltott nemkívánatos események vagy a szelpercatinib hatásossága tekintetében a 65 éves vagy annál idősebb, illetve a fiatalabb betegek között. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 75 éves vagy annál idősebb betegek esetén.

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő vagy dialíziskezelésben részesülő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre (5.2 pont).

Májkárosodás

Fontos a májkárosodásban szenvedő betegek szoros monitorozása. Az enyhe (Child–Pugh A stádiumú) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. A súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeket naponta kétszeri 80 mg szelpercatinib-dózissal kell beállítani (5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Retsevmo nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok RET-fúzió-pozitív nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő gyermekeknél vagy serdülőknél.

A Retsevmo 12 éves és annál idősebb, RET-mutáns medulláris pajzsmirigyrákban (MTC), illetve RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrákban szenvedő betegek kezelésére szolgál (lásd 5.1 pont). A RET-mutáns MTC és a RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrák esetén csak erősen korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 18 évesnél fiatalabb gyermekekről és serdülőkről. A betegeknél az adagolást a testtömeg alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont). Egy preklinikai vizsgálat eredményei alapján (lásd 5.3 pont) serdülőknél monitorozni kell a nyitott növekedési porcelemezeket. A növekedési porcelemez rendellenességeinek súlyossága és az egyéni előny/kockázat elemzés alapján megfontolandó az adagolás felfüggesztése vagy leállítása.

Az alkalmazás módja

A Retsevmo-t szájon át kell alkalmazni.

A kapszulát egészben kell lenyelni (a betegek nem nyithatják szét, nem törhetik össze és nem rághatják szét a kapszulát a lenyelés előtt). A gyógyszer étkezés közben, vagy attól függetlenül egyaránt bevehető.

A betegeknél a dózisokat minden nap, körülbelül ugyanabban az időben kell bevenniük.

A Retsevmo-t étkezés közben kell bevenni, ha a beteg egyidejűleg protonpumpagátlót is szed (lásd 4.5 pont).

A Retsevmo-t a H₂-receptor-blokkolók alkalmazásánál legalább 2 órával előbb vagy 10 órával később kell bevenni (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitis

A szelpercatinibbel kezelt betegeknél az ILD/pneumonitis súlyos, életveszélyes vagy halálos kimenetelű eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell az ILD-re/pneumonitisre utaló pulmonális tünetek tekintetében. Fel kell függeszteni a szelpercatinib alkalmazását és a beteget haladéktalanul ki kell vizsgálni ILD tekintetében, ha olyan akut vagy súlyosbodó légúti tünetek jelentkeznek, amelyek ILD-re utalhatnak (pl. dyspnoe, köhögés és láz), és a klinikailag szükséges esetekben megfelelő kezelést kell alkalmazni. Az ILD/pneumonitis súlyosságától függően meg kell szakítani a szelpercatinib-kezelést, csökkenteni kell a dózist vagy véglegesen le kell állítani a kezelést (lásd 4.2 pont).

Megemelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT [ALAT]) / glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT [ASAT]) szintek

A szelpercatinibbel kezelt betegeknél ≥ 3 . fokú emelkedett GPT- és ≥ 3 . fokú emelkedett GOT-szintekről számoltak be (lásd 4.8 pont). A szelpercatinib-kezelés megkezdése előtt, az első 3 hónapban kéthetente, a következő 3 hónapban havonta, illetve klinikailag indokolt esetekben ellenőrizni kell a GPT- és GOT-szinteket. A GPT- vagy GOT-szint-emelkedés súlyosságától függően a szelpercatinib dózisának módosítására lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Hypertensio

A szelpercatinibbel kezelt betegeknél hypertenzióról számoltak be (lásd 4.8 pont). A beteg vérnyomását a szelpercatinib-kezelés előtt kontrollálni kell, a szelpercatinib-kezelés alatt monitorozni kell, és szükség szerint kezelni kell szokásos antihipertenzív terápiával. A vérnyomás-emelkedés súlyosságától függően a szelpercatinib dózisának módosítására lehet szükség (lásd 4.2 pont). Végleg le kell állítani a szelpercatinib alkalmazását, ha a klinikailag jelentős hypertenziót az antihipertenzív terápiával nem sikerül kontrollálni.

QT-szakasz megnyúlása

A szelpercatinibbel kezelt betegeknél a QT-szakasz megnyúlásáról számoltak be (lásd 5.1 pont).

Körültekintéssel kell alkalmazni a szelpercatinibet olyan betegeknél, akik kongenitális hosszú-QT-szindrómában vagy szerzett hosszú-QT-szindrómában szenvednek, vagy akiknél más, arrythmiára hajlamosító kórkép áll fenn.

A szelpercatinib-kezelés megkezdése előtt a betegeknél a QTcF-szakasz hossza ≤ 470 ms kell, hogy legyen, és a szérum-elektrolitszinteknek a normál tartományban kell lenniük. Az elektrokardiogramot és a szérum-elektrolitszinteket minden betegnél monitorozni kell a szelpercatinib-kezelés első hete után, majd az első 6 hónapban legalább havonta, és emellett a klinikailag indokolt esetekben, az ellenőrzések gyakoriságát pedig a kockázati tényezők, többek között a hasmenés, a hányás és/vagy hányinger fennállása alapján kell megállapítani. A hypokalaemiát, hypomagnesemiát és hypocalcaemiát a szelpercatinib-kezelés előtt és alatt korrigálni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a QT-szakasz megnyúlását okozó gyógyszerekkel történő egyidejű kezelésre van szükség, gyakrabban kell a QT-szakaszt EKG-val ellenőrizni.

A szelpercatinib adagolásának felfüggesztésére vagy módosítására lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Hypothyreosis

A szelpercatinibbel kezelt betegeknél hypothyreosisról számoltak be (lásd 4.8 pont). Minden betegnél ajánlott a pajzsmirigyműködés laboratóriumi vizsgálata a kezelés megkezdése előtt. A már meglévő

hypothyreosisban szenvedő betegeket a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni a szelpercatinib-kezelés megkezdése előtt. Minden beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani a pajzsmirigyműködési zavar jeleire és tüneteire vonatkozóan. A pajzsmirigyműködést rendszeresen kell monitorozni a szelpercatinib-kezelés alatt. Azokat a betegeket, akiknél pajzsmirigyműködési zavar alakul ki, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni. Előfordulhat azonban, hogy a betegek nem reagálnak megfelelően a levotiroxinnal (T4) végzett szubsztitúciós kezelésre, mivel a szelpercatinib gátolhatja a levotiroxin trijód-tironinná (T3) történő átalakulását, és liotironin-pótlásra lehet szükség (lásd 4.5 pont).

Erős CYP3A4-induktorok

Az erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell a szelpercatinib hatásosságának csökkenésének kockázata miatt (lásd 4.5 pont).

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás nők és férfiak esetében

A fogamzóképes korban levő nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a szelpercatinib-kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább 1 hétig. Fogamzóképes korban levő nők férfi partnereinek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a szelpercatinib-kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább 1 hétig (lásd 4.6 pont).

Termékenység

Nem klinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei alapján a férfiak és nők termékenységét károsíthatja a Retsevmo-kezelés (lásd 4.6 és 5.3 pont). A kezelés előtt mind a férfiaknak, mind a nőknek tanácsot kell kérniük a termékenység megőrzésével kapcsolatban.

Túlérzékenység

A szelpercatinibbel kezelt betegeknél túlérzékenységről számoltak be, többségében a nem kissejtes tüdőrákban szenvedő, előzetesen anti-PD-1/PD-L1 immunterápiában részesült betegeknél (lásd 4.8 pont). A túlérzékenység jelei és tünetei közé tartozott a láz, bőrkiütés, ízületi fájdalom, izomfájdalom, egyidejű thrombocytaszám-csökkenés vagy transzaminázszint-emelkedés mellett. Túlérzékenység kialakulásakor a szelpercatinib alkalmazását fel kell függeszteni, és szteroidkezelést kell elkezdeni. A túlérzékenységi reakciók súlyosságától függően a szelpercatinib dózisének módosítására lehet szükség (lásd 4.2 pont). A szteroidot addig kell alkalmazni, amíg a beteg el nem éri a szelpercatinib céldózisát, majd fokozatosan csökkenteni kell. A túlérzékenység visszatérése esetén a szelpercatinib alkalmazását végleg le kell állítani.

Vérzések

A szelpercatinibbel kezelt betegeknél súlyos, köztük halálos kimenetelű vérzéses eseményekről számoltak be (lásd 4.8 pont).

A szelpercatinib alkalmazását végleg le kell állítani olyan betegeknél, akiknél életveszélyes vagy visszatérő súlyos vérzés alakul ki (lásd 4.2 pont).

Tumorlízis-szindróma (*tumour lysis syndrome, TLS*)

Szelpercatinibbel kezelt betegeknél TLS eseteit figyelték meg. A TLS kockázati tényezői közé tartozik a nagy tumorterhelés, a már meglévő krónikus vesekárosodás, az oliguria, a kiszáradás, a hypotonia és a savas vizelet. Ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, és klinikailag indokolt esetben kezelni kell őket, illetve mérlegelni kell a megfelelő profilaxist, beleértve a folyadékpótlást is.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása a szelpercatinib farmakokinetikájára

A szelpercatinibet a CYP3A4 metabolizálja. Így tehát az olyan gyógyszerek, amelyek befolyásolják a CYP3A4 enzim működését, megváltoztathatják a szelpercatinib farmakokinetikáját.

A szelpercatinib a P-glikoprotein (P-gp) és a BCPR (*Breast Cancer Resistance Protein*, mellrákrezisztencia-fehérje) *in vitro* szubsztrátja, de úgy tűnik, hogy ezek a transzporterek nem korlátozzák a szelpercatinib orális felszívódását, mivel az orális biohasznosulása 73%, és az expozícióját a P-gp-inhibitor rifampicin együttes alkalmazása csak minimális mértékben növelte (kb. 6,5%-os növekedés a szelpercatinib AUC₀₋₂₄, illetve 19%-os növekedés a C_{max} tekintetében).

Gyógyszerek, amelyek növelhetik a szelpercatinib plazmakoncentrációját

Az egyszeri 160 mg szelpercatinib-dózis és az erős CYP3A-gátló itrakonazol együttes alkalmazása 30%-kal megnövelte a szelpercatinib C_{max}- és 130%-kal az AUC-értékét, összehasonlítva a szelpercatinib önmagában való alkalmazásával. Ha erős CYP3A- és/vagy P-gp-gátlót (mint amilyen többek között a ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, pozakonazol és a nefazodon) kell egyidejűleg alkalmazni, akkor a szelpercatinib dózisát csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

Gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a szelpercatinib plazmakoncentrációját

Az erős CYP3A4-induktor rifampicin együttes alkalmazásánál kb. 87%-kal csökkent a szelpercatinib AUC-értéke, illetve 70%-kal a C_{max}-értéke, összehasonlítva a szelpercatinib önmagában való alkalmazásával, ezért kerülni kell a szelpercatinib együttes alkalmazását az erős CYP3A4-induktorokkal, mint amilyen többek között a karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifampicin és a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

A szelpercatinib hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára (a plazmakoncentráció növekedése)

Szenzitív CYP2C8-szubsztrátok

A szelpercatinib kb. 91%-kal növelte a repaglinid (a CYP2C8 egyik szubsztrátja) C_{max}-értékét és 188%-kal az AUC-értékét. Ezért a szenzitív CYP2C8-szubsztrátokkal (pl. amodiakin, cerivasztatin, enzalutamid, paklitaxel, repaglinid, toraszemid, szorafenib, rozigitazon, buprenorfin, szelexipag, dazabuvir és montelukaszt) való együttes alkalmazást kerülni kell.

Szenzitív CYP3A4-szubsztrátok

A szelpercatinib kb. 39%-kal növelte a midazolám (egy CYP3A4-szubsztrát) C_{max}-értékét és 54%-kal az AUC-értékét. Ezért a szenzitív CYP3A4-szubsztrátokkal (pl. alfentanil, avanafil, buspiron, konivaptán, darifenacin, darunavir, ebasztin, lomitapid, lovasztatin, midazolám, naloxegol, nizoldipin, szakvinavir, szimvasztatin, tipranavir, triazolám, vardenafil) való együttes alkalmazást kerülni kell.

A gyógyszer együttes alkalmazása a gyomor pH-értékét befolyásoló gyógyszerekkel

A szelpercatinib oldékonysága pH-függő, az oldékonyság a pH növekedésével csökken. Nem figyeltek meg klinikailag jelentős eltérést a szelpercatinib farmakokinetikájában, amikor napi több dózis ranitidint (H₂-receptor-blokkoló) alkalmaztak 2 órával a szelpercatinib-dózis után.

A gyógyszer együttes alkalmazása protonpumpagátlókkal

A készítmény együttes alkalmazása napi több dózis omeprazollal (protonpumpagátló) csökkentette a szelpercatinib AUC_{0-INF}- és C_{max}-értékeit, amikor a szelpercatinibet éhgyomorral szedték. A gyógyszer együttes alkalmazása napi több dózis omeprazollal nem módosította jelentősen a szelpercatinib AUC_{0-INF}- és C_{max}-értékeit a Retsevmo étkezés közben történő alkalmazásakor.

A gyógyszer együttes alkalmazása transzporterek szubsztrátjaival

A szelpercatinib gátolja a vesében az 1-es típusú multidrug- és toxinextrúziós (MATE1) transzportert. Előfordulhatnak a szelpercatinib *in vivo* interakciói a MATE1 klinikailag releváns szubsztrátjaival, mint pl. a kreatinin (lásd 5.2 pont).

A szelpercatinib a P-gp és a BCRP *in vitro* gátlója. A szelpercatinib *in vivo* 43%-kal növelte a dabigatrán (egy P-gp-szubsztrát) C_{max} -értékét és 38%-kal az AUC-értékét, ezért körültekintéssel kell eljárni szenzitív P-gp-szubsztrátok (pl. fexofenadin, dabigatrán-etexilát, kolhicin, szaxagliptin) egyidejű alkalmazásakor, különösen az alacsony terápiás indexűek (pl. digoxin) esetében (lásd 5.2 pont).

Gyógyszerek, amelyek kevésbé hatékonyak lehetnek a szelpercatinibbel történő együttdáskor

A szelpercatinib gátolhatja a D2-dejodinázt, és ezáltal csökkentheti a levotiroxin (T4) trijód-tironinná (T3) történő átalakulását. Ezért előfordulhat, hogy a betegek nem reagálnak megfelelően a levotiroxinnal végzett szubsztitúciós kezelésre, és liotironin-pótlásra lehet szükség (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők / fogamzásgátlás nők és férfiak esetében

A fogamzóképes korban levő nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a szelpercatinib-kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább 1 hétig. Fogamzóképes korban levő nők férfi partnereinek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a szelpercatinib-kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább 1 hétig.

Terhesség

A szelpercatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Retsevmo alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, illetve olyan fogamzóképes korú nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A gyógyszert csak akkor szabad alkalmazni a terhesség alatt, ha a potenciális előnyök indokolják a potenciális magzati kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szelpercatinib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A szoptatást fel kell függeszteni a Retsevmo-kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább 1 hétig.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a szelpercatinib termékenységre gyakorolt hatására vonatkozóan. Állatkísérletek eredményei alapján a férfiak és nők termékenységét károsíthatja a Retsevmo-kezelés (lásd 5.3 pont). A kezelés előtt mind a férfiaknak, mind a nőknek tanácsot kell kérniük a termékenység megőrzésével kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Retsevmo kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben fáradtságot vagy szédülést

észlelnék a Retseymo-kezelés alatt, akkor óvatosan vezessenek gépjárművet vagy kezeljenek gépeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb ($\geq 1,0\%$) súlyos mellékhatások a pneumonia (6,6%), a vérzés (3,2%), a hasi fájdalom (2,9%), a hasmenés (2,0%), a túlérzékenység (1,9%), a hányás (1,8%), a kreatininszint emelkedése a vérben (1,6%), a GPT-szint emelkedése (1,3%), GOT-szint megemelkedése (1,3%), a láz (1,3%), a fáradtság (1,2%), a hányinger (1,2%), a fejfájás (1,1%), a chylothorax (1,0%) és a hipertensio (1,0%). A betegek 9,6%-ánál állították le véglegesen a Retseymo alkalmazását a kezelés által kiváltott nemkívánatos események miatt, az ok-okozati összefüggés bizonyítottságától függetlenül. A kezelés végleges leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások (3 vagy több beteg) a megemelkedett GPT-szint (0,7%), a fáradtság (0,6%), a megemelkedett GOT-szint (0,5%), a megemelkedett bilirubinszint a vérben (0,4%), a pneumonia (0,4%), a thrombocytopenia (0,4%) és a vérzés (0,4%) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A szelpercatinibbel kezelt betegeknél jelentett mellékhatásokat a 3. táblázat mutatja.

A mellékhatások osztályozása a MedDRA szervrendszeri és gyakorisági kategóriák szerint történt. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő megállapodás alapján történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A szelpercatinib-kezelés medián időtartama 30,09 hónap volt.

3. táblázat Mellékhatások a csak szelpercatinibbel kezelt betegeknél (LIBRETTO-001; n=837)

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA preferált kifejezés	Összes fokozat gyakorisága	≥ 3 . fokozat gyakorisága
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	pneumonia ^a	nagyon gyakori	gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek ^b	túlérzékenység ^c	gyakori	gyakori
Endokrin betegségek és tünetek	hypothyreosis	nagyon gyakori	-
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	étvágycsökkenés	nagyon gyakori	nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás ^d	nagyon gyakori	gyakori
	szédülés ^e	nagyon gyakori	nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	meghosszabbodott QT-szakasz az EKG-n ^f	nagyon gyakori	gyakori
Érbetegségek és tünetek	hypertensio ^g	nagyon gyakori	nagyon gyakori
	vérzés ^h	nagyon gyakori	gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	intersticiális tüdőbetegség/pneumonitis ⁱ	gyakori	nem gyakori
	chylothorax	gyakori	nem gyakori

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés ^j	nagyon gyakori	gyakori
	szájszárazság ^k	nagyon gyakori	-
	hasi fájdalom ^l	nagyon gyakori	gyakori
	székrekedés	nagyon gyakori	nem gyakori
	hányinger	nagyon gyakori	gyakori
	hányás ^m	nagyon gyakori	gyakori
	chylosus ascites ⁿ	gyakori	nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés ^o	nagyon gyakori	nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	ödéma ^p	nagyon gyakori	gyakori
	fáradtság ^q	nagyon gyakori	gyakori
	láz	nagyon gyakori	nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei ^r	GOT-szint emelkedése	nagyon gyakori	nagyon gyakori
	GPT-szint emelkedése	nagyon gyakori	nagyon gyakori
	lymphocytaszám csökkenése	nagyon gyakori	nagyon gyakori
	kreatininszint emelkedése	nagyon gyakori	gyakori
	fehérvérsejtszám csökkenése	nagyon gyakori	gyakori
	alkalikus foszfatáz szintjének emelkedése	nagyon gyakori	gyakori
	thrombocytaszám csökkenése	nagyon gyakori	gyakori
	magnéziumszint csökkenése	nagyon gyakori	nem gyakori
	hemoglobinszint csökkenése	nagyon gyakori	gyakori
	összbilirubinszint emelkedése	nagyon gyakori	gyakori
neutrophilszám csökkenése	nagyon gyakori	gyakori	

^a A pneumonia magában foglalja a pneumóniát, a pulmonalis infekciót, az aspirációs pneumóniát, az empyemát, a tüdő konszolidációját, a pleuralis infekciót, a bakteriális pneumóniát, a Staphylococcus okozta pneumóniát, az atípusos pneumóniát, a tüdőabscessust, a Pneumocystis jirovecii okozta pneumóniát, a Pneumococcus okozta pneumóniát és az RSV (Respiratory Syncytial Virus) okozta pneumóniát.

^b A túlérzékenységi reakciókat maculopapulosus bőrkiütés jellemezte, melyet gyakran ízületi fájdalomhoz/izomfájdalomhoz kapcsolódó láz előzött meg a beteg első kezelési ciklusa során (jellemzően a 7–21. nap között).

^c A túlérzékenység magában foglalja a gyógyszer-túlérzékenységet és a túlérzékenységet.

^d A fejfájás magában foglalja a fejfájást, a sinus fejfájást és a tenziós fejfájást.

^e A szédülés magában foglalja a szédülést, a vertigót, a presyncope-ot és a posturalis szédülést.

^f A meghosszabbodott QT-szakasz az EKG-n magában foglalja a QT-szakasz megnyúlását és a QT-szakasz rendellenességeit az EKG-n.

^g A hypertensio magában foglalja a hypertenziót és a vérnyomás-emelkedést.

^h A vérzés magában foglalja az epistaxist, a haemoptoét, a contusiót, a haematuriát, a rektális vérzést, a hüvelyi vérzést, a cerebralis vérzést, a traumás haematómát, a véres vizeletet, a kötőhártyavérzést, az ecchymosist, a fogínyvérzést, a haematocheziát, a petechiát, a vérhólyagot, a spontán haematómát, a hasfali haematómát, az analis vérzést, az angina bullosa haemorrhagicát, a disszeminált intravascularis koagulációt, a szemvérzést, a gyomorvérzést, a gastrointestinalis vérzést, az intracranialis vérzést, a subcutan vérzést, a haemorrhoidalis vérzést, a máj-haematómát, az intraabdominális vérzést, a szájüregi vérzést, a nyelőcsővérzést, a medencei haematómát, a periorbitalis haematómát, a periorbitalis vérzést, a garatvérzést, a pulmonalis contusiót, a purpurát, a retroperitonealis haematómát, a bőrvérzést, a subarachnoidalis vérzést, az intestinalis diverticulumvérzést, a szem-haematómát, a haematemesist, a haemorrhagiát, a haemorrhagiás stroke-ot, a májvérzést, a laryngealis vérzést, az alsó gastrointestinalis vérzést, a melaenát, a

menorrhagiát, az okkultvérzés-vizsgálat pozitívítását, a beavatkozás után kialakuló vérzést, a posztmenopauzális vérzést, a retinalis vérzést, a scleralis vérzést, a subduralis vérzést, a traumás haemothoraxot, a tumorvérzést, a felső gastrointestinalis vérzést, a méhvérzést és az érszűrés helyén kialakuló haematomát.

ⁱ Az interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis magában foglalja a pneumonitist, az irradiációs pneumonitist, a restriktív tüdőbetegséget, az akut respiratorikus distressz szindrómát, az alveolitist, a bronchiolitist, a Langerhans sejtes histiocytosist és a tüdő sugárkárosodását.

^j A hasmenés magában foglalja a hasmenést, az anális inkontinenciát, a sürgető székelési ingert, a gyakori székletürítést és a gastriontestinalis hipermotilitást.

^k A szájszárazság magában foglalja a szájszárazságot és a nyálkahártya kiszáradását.

^l A hasi fájdalom magában foglalja a hasi fájdalmat, a gyomortáji fájdalmat, a hasi diszkomfortérzést, az alhasi fájdalmat és a gastrointestinalis fájdalmat.

^m A hányás magában foglalja a hányást, az öklendezést és a regurgitációt.

ⁿ A chylosus ascites magában foglalja a chylosus ascitist és a chylous ascites (MedDRA LLTs)-t.

^o A bőrkiütés magában foglalja a bőrkiütést, a maculopapulosus bőrkiütést, a dermatitist, a bőr-exfoliatiót, a maculosus bőrkiütést, az erythemás bőrkiütést, az urticariát, az allergiás dermatitist, az exfoliatív bőrkiütést, a papulosus bőrkiütést és a morbilliform bőrkiütést, a viszkető bőrkiütést, a vesicularis bőrkiütést, a „pillangószárny” kiütést, a follicularis bőrkiütést, a generalizált bőrkiütést és a pustulosus bőrkiütést.

^p Az ödéma magában foglalja a perifériás ödémát, az arcödémát, a periorbitalis ödémát, az arcduzzanatot, a lokalizált ödémát, a perifériás duzzanatot, a generalizált ödémát, a szemhéjödémát, a szemduzzanatot, a lymphoedemát, a genitális ödémát, a herezacskó-duzzanatot, az angioödémát, a szemödémát, az ödémát, a herezacskó-ödémát, bőrödémát, a duzzanatot, az orbitalis ödémát, a hereduzzanatot és a vulvovaginalis duzzanatot.

^q A fáradtság magában foglalja a fáradtságot, a gyengeséget és a rossz közérzetet.

^r Laboratóriumi értékelések alapján. A százalékos arány kiszámításához a nevezőben a kiindulási értékeléssel és legalább egy kiindulási értékelést követő értékeléssel rendelkező betegek számát szerepeltették, ami a lymphocytaszám csökkenése esetében 806, a magnéziumszint csökkenése esetében 830, a neutrophilszám csökkenése esetében 814, a többi mellékhatás esetében 834 volt.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Transzaminázszint-emelkedés (GOT/GPT-szint emelkedése)

A laboratóriumi vizsgálatok alapján a GPT- és a GOT-szint emelkedéséről a betegek 56,7%-ánál, illetve 61,3%-ánál számoltak be. A GPT- vagy GOT-szint 3. vagy 4. fokú emelkedéséről a betegek 12,2%-ánál, illetve 10,4%-ánál számoltak be.

Az első eseményig eltelt medián idő a következő volt: GOT-szint emelkedése 4,7 hét (tartomány: 0,7–227,9), GPT-szint emelkedése 4,4 hét (tartomány: 0,9–186,1).

Azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokú GPT- vagy GOT-szint-emelkedés alakul ki, a dózis módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

QT-szakasz megnyúlása

Annál a 837 betegnél, akiknél EKG-t végeztek, az adatok vizsgálata azt mutatta, hogy a betegek 8,1%-ának volt >500 ms a QTcF kiindulás utáni maximális értéke, és a betegek 21,6%-ánál volt >60 ms a kiinduláshoz viszonyított maximális QTcF-növekedés. A kiindulás utáni utolsó mérésnél a betegek 2,0%-ánál számoltak be >60 ms QTc-érték növekedéséről.

A szelpercatinibbel kapcsolatban nem számoltak be *torsade de pointes*, hirtelen halál, kamrai tachycardia, kamrafibrilláció vagy ventricularis flutter előfordulásáról. A QT-szakasz megnyúlása miatt egy betegnél (0,1%) hagyták abba a kezelést.

A Retsevmo adagolásának felfüggesztésére vagy módosítására lehet szükség (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hypertensio

Annál a 837 betegnél, akiknél vérnyomásmérést végeztek, a kiinduláshoz képest a szisztolés vérnyomás maximális növekedésének mediánja 32 Hgmm volt (tartomány: –15, +100). A kezelés során a betegeknél csupán 10,3%-ánál maradtak meg végig a kiindulási értékek, 40,7%-ánál 1. fokú emelkedés, 38,5%-ánál 2. fokú emelkedés, és 9,8%-ánál 3. fokú emelkedés történt. A kezelés által

kiváltott hypertenziót azon betegek 44,8%-ánál jelentettek, akiknek az anamnézisében szerepelt hypertensio (28,2% esetén 3. és 4. fokú), és azon betegek 41,7%-ánál, akiknek az anamnézisében nem volt hypertensio (14,1% esetén 3. és 4. fokú).

Összességében a betegek 19,8%-ánál mutattak ki a kezelés által kiváltott 3. fokú hypertenziót (a meghatározás szerint a legmagasabb szisztolés vérnyomás 160 Hgmm feletti). A kezelés által kiváltott 4. fokú hypertenziót a betegek 0,1%-ánál jelentettek. A diasztolés vérnyomás tekintetében az eredmények hasonlóak voltak, habár az emelkedés kisebb mértékű volt.

Hypertensio miatt két betegnél (0,2%) állították le véglegesen a szelpercatinib-kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél hypertensio alakul ki, a dózis módosítása javasolt (lásd 4.2 pont). A szelpercatinib alkalmazását végleg le kell állítani, ha a klinikailag jelentős hypertenziót az antihipertenzív kezeléssel nem sikerül kontrollálni. (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

A túlérzékenység jelei és tünetei közé tartozott a láz, bőrkiütés, ízületi fájdalom, izomfájdalom, egyidejű thrombocytaszám-csökkenés vagy transzaminázszint-emelkedés mellett.

A LIBRETTO-001 vizsgálatban a szelpercatinibbel kezelt betegek 24,0%-a (201/837) kapott korábban anti-PD-1/PD-L1 immunterápiát. A szelpercatinibbel kezelt betegek összesen 5,7%-ánál (48/837) alakult ki túlérzékenység, köztük a betegek 1,9%-ánál (16/837) a túlérzékenység 3. fokú volt.

Azon 48 beteg közül, akiknél túlérzékenység alakult ki, 54,2% (26/48) szenvedett nem kissejtes tüdőrákban és kapott korábban anti-PD-1/PD-L1 immunterápiát.

A korábban anti-PD-1/PD-L1 immunterápiában részesült betegek 3,5%-ánál (7/201) alakult ki 3. fokú túlérzékenység.

A kialakulásig eltelt medián idő 1,9 hét volt (időtartomány: 0,7–203,9 hét): 1,7 hét azoknál a betegeknél, akik korábban részesültek anti-PD-1/PD-L1 immunterápiában, és 4,4 hét azoknál, akik korábban nem részesültek anti-PD-1/PD-L1 immunterápiában.

A Retsevmo adagolásának felfüggesztésére vagy módosítására lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Vérzések

A szelpercatinibbel kezelt betegek 3,5%-ánál fordultak elő ≥ 3 . fokú vérzések, köztük 4 betegnél (0,5%) a vérzés halálos kimenetelű volt, közülük kettő cerebrális vérzés, egy a tracheostomia helyén fellépő vérzés, és egy pedig haemoptoe volt. A kialakulásig eltelt medián idő 34,1 hét volt (időtartomány: 0,1–234,6 hét).

A szelpercatinib alkalmazását végleg le kell állítani olyan betegeknél, akiknél életveszélyes vagy visszatérő súlyos vérzés alakul ki (lásd 4.2 pont).

Különleges betegcsoportokra vonatkozó további információk

Gyermekek és serdülők

Három, 18 évesnél fiatalabb (tartomány: 15–17 év), RET-mutáns medulláris pajzsmirigyrákban szenvedő beteg szerepelt a LIBRETTO-001 vizsgálatban. Nyolc, 18 évesnél fiatalabb (tartomány: 12–17 év), RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrákban szenvedő beteg szerepelt a LIBRETTO-121 vizsgálatban. A 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem azonosítottak egyedi gyógyszerbiztonsági megállapításokat.

Idősek

A szelpercatinibbel kezelt betegek 24,7%-a volt ≥ 65 –74 éves, 8,6%-a 75–84 éves, és 1,0%-a ≥ 85 éves. A jelentett súlyos nemkívánatos események gyakorisága magasabb volt a ≥ 65 –74 éveseknél (58,0%), a 75–84 éveseknél (62,5%), és a ≥ 85 éveseknél (100,0%), mint a < 65 éveseknél (46,7%).

A szelpercatinib-kezelés leállításához vezető nemkívánatos események gyakorisága magasabb volt a ≥ 65 –74 éveseknél (10,1%), a 75–84 éveseknél (19,4%), és a ≥ 85 éveseknél (37,5%), mint a < 65 éveseknél (7,6%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolás tüneteit nem állapították meg. A feltételezett túlادagolás esetén szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek és immunmodulátorok, daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC kód: L01EX22

Hatásmechanizmus

A szelpercatinib a RET (rearranged during transfection, transzfekció során történő átrendeződés) tirozinkináz-receptor inhibitora. A szelpercatinib gátolta a RET vad típusát és számos mutálódott RET-izotípust, valamint a VEGFR1-et és VEGFR3-at, 0,92 nM–67,8 nM IC₅₀-értékekkel. Más enzimvizsgálatokban a szelpercatinib gátolta az FGFR 1, 2 és 3-at a klinikailag elérhetőnél magasabb koncentrációban. Egy, 1 μM szelpercatinib-koncentrációjú kötődésvizsgálatban jelentős (>50%) antagonistikus kötődési aktivitást figyeltek meg az 5-HT- (szerotonin) transzporternél (70,2% antagonistikus) és az α₂C-adrenoreceptornál (51,7% antagonistikus). Az 1 μM koncentráció hozzávetőlegesen 7-szer nagyobb, mint a szabad szelpercatinib maximális plazmakoncentrációja a szelpercatinib hatásos dózisánál.

Bizonyos pontmutációk a RET-ben vagy a kromoszóma-átrendeződések, amelyek különböző partnerekkel történő, eltolódást nem okozó (in-frame) RET-fúziókat foglalnak magukba, konstitutívan aktivált kiméra RET-fúziós fehérjék kialakulásához vezethetnek, amelyek onkogén faktorként serkentik a sejtproliferációt a tumorsejtvonalakban. Az *in vitro* és *in vivo* tumormodellekben a szelpercatinib daganatellenes aktivitást mutatott a RET fehérje génfúziók és mutációk – beleértve a CCDC6-RET-et, KIF5B-RET-et, RET V804M-et és RET M918T-et – következtében kialakuló konstitutív aktivációját hordozó sejtekben. Ezenkívül a szelpercatinib tumorellenes aktivitást mutatott olyan egereknél, amelyeknek a koponyájába betegtől származó RET-fúzió-pozitív daganatot ültettek be.

Farmakodinámiás tulajdonságok

A szív elektrofiziológiája

Egy 32 egészséges vizsgálati alanyból álló pozitív kontrollal végzett, mélyreható QT-vizsgálatban nem tapasztaltak nagy változást (vagyis >20 ms) a QTcF-szakaszban az olyan szelpercatinib-koncentrációknál, mint amelyeket a terápiás adagolási sémánál megfigyeltek. Az expozícióra adott válaszok elemzése azt jelzi, hogy a terápiás koncentráció feletti koncentrációk >20 ms-mal meg tudják növelni a QTc értékét.

A szelpercatinibvel kezelt betegeknél a QT-szakasz meghosszabbodásáról számoltak be. Ezért a betegeknél az adagolás felfüggesztésére vagy módosítására lehet szükség (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Retsevmo hatásosságát előrehaladott, RET-fúzió-pozitív nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) és RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrákban szenvedő felnőtt betegeknél, illetve RET-mutáns medulláris

pajzsmirigyrákban (MTC) szenvedő felnőtt és serdülőkorú betegeknél vizsgálták egy I/II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros klinikai vizsgálatban (LIBRETTO-001). A vizsgálat két részből állt: az I. fázis (dózisescaláció) és II. fázis (dózisexpánzió). Az I. fázisú rész elsődleges végpontja a szelpercatinib II. fázishoz ajánlott dózisének meghatározása volt. A II. fázisú rész elsődleges végpontja a szelpercatinib tumorelles aktivitásának értékelése volt az ORR meghatározásával, független felülvizsgáló bizottság értékelése alapján. A vizsgálatba azokat a – RECIST 1.1 szerint mérhető vagy nem mérhető betegségben szenvedő – betegeket vonták be, akiknek bizonyítottan RET-gén-alterációt mutató daganata volt, és akiknél a standard kezelés sikertelen volt vagy nem tolerálták azt. Azon betegek, akiknél központi idegrendszeri metasztázis alakult ki, akkor kerülhettek be a vizsgálatba, ha stabilak voltak, míg a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél tünetekkel járó primer központi idegrendszeri daganatot, metasztázist, leptomeningealis carcinomatosis vagy gerincvelő-kompressziót állapítottak meg. Kizárták azokat a betegeket, akiknél a RET-en kívüli más ismert primer driver génelteráció, klinikailag jelentős aktív cardiovascularis betegség vagy korábbi myocardialis infarctus állt fenn, vagy a QTcF-szakasz >470 ms volt.

A vizsgálat II. fázisú részében a betegek 160 mg Retsevmo-t kaptak orálisan naponta kétszer az elfogadhatatlan toxicitás vagy a betegségprogresszió kialakulásáig. A RET-gén-alteráció azonosítását helyi laboratóriumokban újgenerációs szekvenálással (*next generation sequencing*, NGS), polimeráz láncreakcióval (*polymerase chain reaction*, PCR) vagy fluoreszcens *in situ* hibridizációval (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) előzetesen elvégezték. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes tumorválaszarány (overall response rate, ORR) volt, amint azt egy vakosított, független felügyelő bizottság (*blinded independent review committee*, IRC) állapította meg a RECIST v1.1-nek megfelelően. A másodlagos hatásossági végpontok között szerepelt a tumorválasz időtartama (*duration of response*, DOR), a progressziómentes túlélés (*progression free survival*, PFS), és a teljes túlélés (*overall survival*, OS).

Korábban nem kezelt, RET-füzió-pozitív, nem kissejtes tüdőrák (NSCLC)

A LIBRETTO-001-be bevont 362 RET-füzió-pozitív NSCLC-ben szenvedő beteg közül 69 beteget nem kezeltek korábban. A medián életkor 63 év volt (tartomány 23–92 év). A betegek 62,3%-a volt nő. A betegek 69,6%-a volt fehér bőrű, 18,8%-a ázsiai, 5,8%-a fekete bőrű és 69,6%-uk soha nem dohányzott. A betegek többségének (98,6%) volt metasztatikus betegsége a bevonáskor, és a vizsgáló értékelése alapján kiinduláskor 23,2%-uknak volt központi idegrendszeri metasztázisa. A betegek ECOG performance státusza 0–1 (94,2%) vagy 2 (5,8%) volt. A leggyakoribb füziós partner a KIF5B (69,6%) volt, ezt követte a CCDC6 (14,5%) és az NCOA4 (1,4%). A korábban nem kezelt RET-füzió-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek hatásossági eredményeit a 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat Objektív tumorválasz és a válasz időtartama

	Hatásosságvizsgálatra alkalmas betegek, IRC-értékelés
n	69
Objektív tumorválasz (CR + PR)	
% (95%-os CI)	82,6 (71,6–90,7)
Komplett remisszió (CR) n (%)	5 (7,2)
Parciális remisszió (PR) n (%)	52 (75,4)
A válasz időtartama (hónap)*	
Medián, 95%-os CI	20,23 (15,4–29,5)
Betegek aránya (%) a válasz időtartamával	
≥6 hónap (95%-os CI)	87,5 (75,5–93,8)
≥12 hónap (95%-os CI)	66,7 (52,4–77,6)

*Az utánkövetés medián időtartama 37,09 hónap volt (25. és 75. percentilis: 24,0; 45,1).

Az adatok lezárásának időpontja: 2023. január 13.

Korábban kezelt, RET-füzió-pozitív, nem kissejtes tüdőrák (NSCLC)

Összesen 247 beteg részesült korábban platinaalapú kemoterápiában. A medián életkor 61 év volt (tartomány 23–81 év). A betegek 56,7%-a volt nő. A betegek 43,7%-a volt fehér bőrű, 47,8%-a ázsiai, 4,9%-a fekete bőrű és 66,8%-uk soha nem dohányzott. A betegek többségének (98,8%) volt

metasztatikus betegsége a bevonáskor, és a vizsgáló értékelése alapján kiinduláskor 31,2%-uknak volt központi idegrendszeri metasztázisa. A betegek ECOG performance státusza 0–1 (97,1%) vagy 2 (2,8%) volt. A leggyakoribb fúziós partner a KIF5B (61,9%) volt, ezt követte a CCDC6 (21,5%) és az NCOA4 (2,0%). Az előzetes szisztémás kezelések medián száma 2 volt (tartomány: 1–15), és a betegek 43,3%-a (n=107/247) kapott előzetesen 3 vagy több szisztémás kezelést; az előzetes kezelések között szerepelt az anti-PD1/PD-L1-terápia (58,3%), a multikináz-inhibitor (MKI) (31,6%) és a taxánok (34,8%); a betegek 41,3%-a kapott egyéb szisztémás kezelést. A korábban kezelt RET-fúzió-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek hatásossági eredményeit az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat Objektív tumorválasz és a válasz időtartama

	Hatásosságvizsgálatra alkalmas betegek, IRC-értékelés
n	247
Objektív tumorválasz (CR + PR)	
% (95%-os CI)	61,5 (55,2–67,6)
Komplett remisszió (CR) n (%)	20 (8,1)
Parciális remisszió (PR) n (%)	132 (53,4)
A válasz időtartama (hónap)*	
Medián (95%-os CI)	31,6 (20,4–42,3)
Betegek aránya (%) a válasz időtartamával	
≥6 hónap (95%-os CI)	87,0 (80,4–91,5)
≥12 hónap (95%-os CI)	73,0 (65,0–79,5)

*Az utánkövetés medián időtartama 39,52 hónap volt (25. és 75. percentilis: 24,6; 45,0).
Az adatok lezárásának időpontja: 2023. január 13.

Központi idegrendszeri válasz RET-fúzió-pozitív NSCLC esetén

Az IRC által értékelt központi idegrendszeri ORR 84,6% (22/26; 95%-os CI: 65,1–95,6) volt 26, mérhető betegségben szenvedő betegnél. Komplett remissziót (CR) 7 (26,9%) betegnél, míg parciális remissziót (PR) 15 (57,5%) betegnél figyeltek meg. A medián központi idegrendszeri DOR 9,36 hónap (95%-os CI: 7,4–15,3) volt.

Korábban szisztémás kezelésben nem részesült, RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrák

Az előzőleg a radioaktív jódon kívüli szisztémás kezelésben nem részesült, és a LIBRETTO-001 vizsgálatba bevont, RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrákban szenvedő betegek közül 24 beteg esetében volt lehetőség a legalább 6 hónapig tartó utánkövetésre, és arra, hogy a hatásosság szempontjából kiválaszthatónak minősítsék őket. A medián életkor 60,5 év volt (tartomány 20–84 év). A betegek 58,3%-a volt férfi. A betegek 75%-a volt fehér bőrű. A betegek ECOG performance státusza 0–1 (95,8%) vagy 2 (4,2%) volt. A betegek 100%-ának volt a kórelőzményében metasztatikus betegsége. A 24 beteg közül 22 (91,7%) kapott radioaktív jódot a vizsgálatba történő bevonás előtt, és ezért a radioaktív jódra refrakternek minősültek. A 24 betegnél a következő szövettani típust mutatták ki: papilláris (n=23) és rosszul differenciált (n=1). A leggyakoribb fúziós partner a CCDC6 (45,8%) volt, ezt követte az NCOA4 (20,8%). A korábban szisztémás kezelésben nem részesült, RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrákban szenvedő betegek hatásossági eredményeket a 6. táblázat foglalja össze.

6. táblázat Objektív tumorválasz és a válasz időtartama

	Hatásosságvizsgálatra alkalmas betegek, IRC-értékelés
n	24
Objektív tumorválasz (CR + PR)	
% (95%-os CI)	95,8 (78,9; 99,9)
Komplett remisszió (CR) n (%)	5 (20,8)
Parciális remisszió (PR) n (%)	18 (75,0)
A válasz időtartama (hónap)*	
Medián (95%-os CI)	NE (42,8; NE)
Betegek aránya (%) a válasz időtartalmával	
≥12 hónap (95%-os CI)	100,0 (NE; NE)
≥24 hónap (95%-os CI)	90,9 (50,8; 98,7)

NE = nem becsülhető

*Az utánkövetés medián időtartama 17,81 hónap volt (25. és 75. percentilis: 9,2; 42,3).

Az adatok lezárásának időpontja: 2023. január 13.

Korábban kezelt, RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrák

Az előzőleg a radioaktív jódon kívüli szisztémás kezelésben részesült, és a LIBRETTO-001 vizsgálatba bevont RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrákban szenvedő betegek közül 41 beteg esetében volt lehetőség a legalább 6 hónapig tartó utánkövetésre, és arra, hogy a hatásosság szempontjából kiválaszthatónak minősítsék őket. A medián életkor 58 év volt (tartomány 25–88 év). A betegek 43,9%-a volt férfi. A betegek 58,5%-a volt fehér bőrű, 29,3%-a ázsiai és 7,3%-a fekete bőrű. A betegek ECOG performance státusza 0–1 (92,7%) vagy 2 (7,3%) volt. A betegek 100%-ának volt metasztatikus betegsége. A betegek előzetesen szisztémás kezelést kaptak (medián 3, tartomány 1–7). A leggyakoribb előzetes kezelésekként szerepelt a radioaktív jód (73,2%) és a multikináz-inhibitor (MKI) (85,4%). A betegek 9,8%-a más szisztémás kezelést kapott. A 41 betegnél a következő szövettani típust mutatták ki: papilláris (n=31), rosszul differenciált (n=5), anaplasztikus (n=4), és Hürthle-sejtes (n=1). A leggyakoribb fúziós partner a CCDC6 (61,0%) volt, ezt követte az NCOA4 (19,5%).

A korábban kezelt, RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrákra vonatkozó hatásossági eredményeket a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat Objektív tumorválasz és a válasz időtartama

	Hatásosságvizsgálatra alkalmas betegek, IRC-értékelés
n	41
Objektív tumorválasz (CR + PR)	
% (95%-os CI)	85,4 (70,8–94,4)
Komplett remisszió (CR) n (%)	5 (12,2)
Parciális remisszió (PR) n (%)	30 (73,2)
A válasz időtartama (hónap)*	
Medián (95%-os CI)	26,7 (12,1; NE)
Betegek aránya (%) a válasz időtartamával	
≥12 hónap (95%-os CI)	71,7 (52,4–84,2)
≥24 hónap (95%-os CI)	50,7 (30,4–67,8)

NE = nem becsülhető

*Az utánkövetés medián időtartama 33,87 hónap volt (25. és 75. percentilis: 12,9; 44,8).

Az adatok lezárásának időpontja: 2023. január 13.

Korábban vandetanibbal, illetve kabozantinibbal nem kezelt, RET-mutáns medulláris pajzsmirigyrák

A LIBRETTO-001 vizsgálatba bevont 324 RET-mutáns, medulláris pajzsmirigyrákban (*medullary thyroid cancer*, MTC) szenvedő-beteg közül 143 korábban nem részesült kabozantinib-, illetve

vandetanib-kezelésben. Közülük 116 beteg korábban egyáltalán nem részesült más szisztémás kezelésben, 27 beteg pedig korábban más szisztémás kezelésben részesült. A kabozantinibbel, illetve vandetanibbal korábban nem kezelt betegek medián életkora 57 év volt (tartomány 15–87 év). 2 beteg (1,4%) volt 18 évesnél fiatalabb. A betegek 58,0%-a volt férfi. A betegek 86,7%-a volt fehér bőrű, 5,6%-a ázsiai, 1,4%-a fekete bőrű. A betegek többségének (97,9%) volt metasztatikus betegsége a bevonáskor. A betegek ECOG performance-státusza 0–1 (95,9%) vagy 2 (4,2%) volt. A leggyakoribb mutáció az M918T (60,1%) volt, ezt követték az extracelluláris ciszteinmutációk (23,8%). A korábban kabozantinibbel és vandetanibbal nem kezelt, RET-mutáns MTC-ben szenvedő betegekre vonatkozó hatásossági eredményeket a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat Objektív tumorválasz és a válasz időtartama

	Hatásosságvizsgálatra alkalmas betegek, IRC-értékelés
n	143
Objektív tumorválasz (CR + PR)	
% (95%-os CI)	82,5 (75,3–88,4)
Komplett remisszió (CR) n (%)	34 (23,8)
Parciális remisszió (PR) n (%)	84 (58,7)
A válasz időtartama (hónap)*	
Medián, 95%-os CI	NE (51,3; NE)
A válasz időtartamának aránya (%)	
≥12 hónap (95%-os CI)	91,4 (84,6–95,3)
≥24 hónap (95%-os CI)	84,1 (75,9–89,7)

NE = nem becsülhető

*Az utánkövetés medián időtartama 39,4 hónap volt (25. és 75. percentilis: 32,3; 45,4).

Az adatok lezárásának időpontja: 2023. január 13.

Korábban kezelt, RET-mutáns, medulláris pajzsmirigyrák

A LIBRETTO-001 vizsgálatba bevont RET-mutáns, medulláris pajzsmirigyrákban (MTC) szenvedő betegek közül 152 beteget kezeltek korábban kabozantinibbel és/vagy vandetanibbal, illetve alkalmasnak tartottak a hatásossági vizsgálatra. A medián életkor 58 év volt (tartomány 17–90 év). 1 beteg (0,7%) volt 18 évesnél fiatalabb. A betegek 63,8%-a volt férfi. A betegek 90,1%-a volt fehér bőrű, 1,3%-a ázsiai, 1,3%-a fekete bőrű. A betegek ECOG performance státusza 0–1 (92,7%) vagy 2 (7,2%) volt. A betegek 98,0%-ának volt metasztatikus betegsége. A leggyakoribb mutáció az M918T (65,1%) volt, ezt követték az extracelluláris ciszteinmutációk (15,8%). A betegek 100%-a (n=152) kapott előzetesen szisztémás kezelést (medián 2), míg 27,6%-uk (n=42) korábban 3 vagy több szisztémás kezelést kapott.

A korábban kezelt, RET-mutáns MTC-re vonatkozó hatásossági eredményeket a 9. táblázat foglalja össze.

9. táblázat Objektív tumorválasz és a válasz időtartama

	Hatásosságvizsgálatra alkalmas betegek, IRC-értékelés
n	152
Objektív tumorválasz (CR + PR)	
% (95%-os CI)	77,6 (70,2–84,0)
Komplett remisszió (CR) n (%)	19 (12,5)
Parciális remisszió (PR) n (%)	99 (65,1)
A válasz időtartama (hónap)*	
Medián (95%-os CI)	45,3 (33,6; NE)
A válasz időtartamának aránya (%)	
≥12 hónap (95%-os CI)	83,0 (74,6–88,8)
≥24 hónap (95%-os CI)	66,4 (56,3–74,7)

NE = nem becsülhető

*Az utánkövetés medián időtartama 38,3 hónap volt (25. és 75. percentilis: 23,0; 46,1).

Az adatok lezárásának időpontja: 2023. január 13.

Gyermekek és serdülők

A 2023. január 13-án lezárt adatok alapján a RET-alterációt aktiváló mutációt hordozó, előrehaladott szolid tumoros vagy primer központi idegrendszeri daganatban szenvedő gyermekek és serdülők körében végzett, folyamatban lévő, I/II. fázisú LIBRETTO 121 vizsgálatban 10, RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrákban szenvedő, 12 éves vagy annál idősebb és 21 éves vagy annál fiatalabb beteget kezeltek. A 10 betegből 8 beteg volt 18 évesnél fiatalabb. A 10 betegből 4 beteget korábban csak radioaktív jóddal kezeltek, 2 beteg kapott korábban olyan szisztémás kezelést, ami nem tartalmazott radioaktív jódot, és 4 beteget korábban nem kezeltek semmilyen szisztémás terápiával. Mind a 10 betegnél, az IRC szerint, az objektív tumorválaszarány 60,0% (95%-os CI: 26,2; 87,8) volt. 3 betegnél komplett remissziót, míg 3 másik betegnél parciális remissziót igazoltak.

Az Európai Gyógyszerügynökség a 6 hónapos vagy annál fiatalabb gyermekeknél eltekint a szelpercatinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a szolid tumorok esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a szelpercatinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a kiújult/refrakter szolid tumorok – beleértve a RET-fúzió-pozitív szolid tumorokat, a RET-mutáns medulláris pajzsmirigyrákot és egyéb, RET-alterációt/aktiváló mutációt hordozó tumorokat – esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Ha a szövegben másképp nincs jelezve, a szelpercatinib farmakokinetikai tulajdonságait olyan betegeknél vizsgálták, akiknek lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló tumora volt, és naponta kétszer 160 mg szelpercatinibet kaptak. A szelpercatinib dinamikus egyensúlyi állapotú AUC- és C_{max} -értéke az adagolással egyenes vagy afeletti arányban nőtt a napi egyszeri 20 mg és napi kétszeri 240 mg közti dózistartományban.

A dinamikus egyensúlyi állapot hozzávetőlegesen 7 nap alatt következett be, és a napi kétszeri 160 mg szelpercatinib alkalmazását követő medián akkumulációs arány 3,4-szeres volt. A szelpercatinib dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos C_{max} -értéke (relatív szórás [CV%]) 2980 (53%) ng/ml volt és AUC_{0-24h}-értéke pedig 51600 (58%) ng×óra/ml volt.

Az *in vivo* vizsgálatok azt mutatják, hogy a szelpercatinib a P-gp gyenge inhibitora.

Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a szelpercatinib nem gátolja vagy indukálja klinikailag releváns koncentrációban a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP2D6 enzimeket. Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a szelpercatinib gátolja a MATE1 és a BCRP transzportereket, de nem gátolja az OAT1, az OAT3, az OCT1, az OCT2, az OATP1B1, az OATP1B3, a BSEP és a MATE2 transzportereket klinikailag releváns koncentrációban. A szelpercatinib megemelheti a szérum-kreatininszintet azzal, hogy gátolja a MATE1-et és így csökkenti a kreatinin renális tubularis szekrécióját.

Felszívódás

160 mg orális dózis esetén a Retsevmo gyorsan felszívódott, a t_{max} hozzávetőlegesen 2 óra volt. Az abszolút orális biohasznosulás mértani átlaga 73,2% volt (tartomány: 60,2–81,5%).

Ételek hatása

Az éhgyomorral alkalmazott szelpercatinib AUC- és C_{max} -értékeihez képest a szelpercatinib AUC-értéke 9%-kal növekedett és a C_{max} 14%-kal csökkent, ha az egészséges vizsgálati alanyok a 160 mg dózis orális alkalmazását követően nagy zsirtartalmú ételt fogyasztottak. Ezek a változások nem voltak klinikailag relevánsnak tekinthetők. Ezért a szelpercatinib étkezés közben, vagy attól függetlenül egyaránt bevehető.

Eloszlás

A szelpercatinib átlagos (CV%) eloszlási térfogata (V_{ss}/F), amit a populációs farmakokinetikai elemzés alapján becsültek meg, 191 l (69%) a szelpercatinib orális alkalmazása után, felnött betegeknél. A szelpercatinib *in vitro* 96%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez, és ez a kötődés a koncentrációtól független. A szelpercatinib vér-plazmakoncentráció aránya 0,7.

Biotranszformáció

A szelpercatinibet túlnyomórészt a CYP3A4 metabolizálja. Az egészséges vizsgálati alanyoknak adott egyszeri 160 mg radioaktívan [^{14}C] jelölt szelpercatinib-dózis orális alkalmazása után a változatlan szelpercatinib a vérplazma mért radioaktív összetevőinek 86%-át tette ki.

Elimináció

Felnött betegeknél, szájon át történő alkalmazásnál a szelpercatinib átlagos (CV%) clearance-e (CL/F) 6,0 l/óra (49%), illetve a felezési ideje 22 óra. Az egészséges vizsgálati alanyoknak adott egyszeri 160 mg radioaktívan [^{14}C] jelölt szelpercatinib-dózis orális alkalmazása után a bejuttatott radioaktivitás 69%-át (14% változatlan formában) a székletből, 24%-át (11,5% változatlan formában) a vizeletből nyerték vissza.

Különleges betegcsoportok

Életkor, nem és testtömeg

A Retsevmo farmakokinetikai jellemzőire nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást az életkor (tartomány: 15 év–90 év) vagy a nem. A Retsevmo-kezelést az 50 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél napi kétszer 120 mg-mal, míg az 50 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél napi kétszer 160 mg-mal kell kezdeni.

Májkárosodás

A szelpercatinib $AUC_{0-\infty}$ értéke 7%-kal nőtt a Child–Pugh stádiumbeosztás szerinti enyhe májkárosodásban, 32%-kal a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Így tehát 160 mg szelpercatinib alkalmazásakor az expozíció (AUC) az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A és B stádiumú) hasonló az egészséges alanyoknál megfigyelthez.

A szelpercatinib $AUC_{0-\infty}$ -értéke 77%-kal nőtt a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádiumú). Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a szelpercatinib biztonságosságára vonatkozóan súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása ajánlott (4.2 pont).

Vesekárosodás

Az egyszeri 160 mg szelpercatinib adagolással végzett klinikai farmakológiai vizsgálatban az expozíció (AUC) nem változott az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő

betegeknél. A vizsgálatban végstádiumú vesebetegségben szenvedő (eGFR <15 ml/perc) és dialíziskezelésben részesülő betegek nem vettek részt.

Gyermekek és serdülők

Korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adatok alapján a C_{max} és az AUC hasonló volt a 12–18 éves gyermekeknél és serdülőknél, valamint a felnőtteknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Juvenilis és serdülő/felnőtt patkányokon és serdülő/felnőtt törpesertéseken végeztek ismételt adagolású vizsgálatokat a toxicitás jellemzésére. A toxicitás szempontjából a célszervek a patkányoknál és a törpesertéseknél egyaránt a vérképzőrendszer, a lymphoid szövetek, a nyelv, a hasnyálmirigy, a gastrointestinalis traktus, a növekedési porclemez és a hím reprodukciós szövetek voltak. A toxicitás általában reverzibilis volt ezekben a szervekben; kivételt képeztek a testicularis toxicitás a serdülő/felnőtt és juvenilis állatoknál, illetve a növekedési porclemez változása a juvenilis patkányoknál. Csak a törpesertéseknél figyeltek meg reverzibilis toxicitást a petefészkekben. Nagy dózisonál, törpesertéseknél a gastrointestinalis toxicitás okozta morbiditást általánosságban alacsonyabb expozíció mellett észlelték, mint az embernél az ajánlott dózis esetén mért expozíció. A törpesertésekkel végzett egyik vizsgálatban a nőstényeknél kismértékben, reverzibilisen, a kontrollhoz képest kb. 12%-kal és az adagolás előtti értékekhez képest 7%-kal megnövekedett a QTc megnyúlása. A toxicitásra vizsgált célszervek között csak a patkányoknál szerepeltek a metszőfogak, a máj, vagina, tüdő, Brunner-mirigy, és a hyperphosphataemiához köthető, több szövetet érintő mineralizáció. Az ezen szervekben előforduló, csak patkányoknál megfigyelt toxicitások reverzibilisek voltak.

Juvenilis toxicitás

A felnőtt humán expozíció körülbelül 0,5–2-szeresének megfelelő szelpercatinib-expozíció a 21 napnál fiatalabb patkányoknál mortalitást okozott. Az ehhez hasonló expozíciót a 21 napos vagy annál idősebb patkányok tolerálták.

A szelpercatinibbel kezelt, nyitott növekedési porclemezzel rendelkező juvenilis és serdülő/felnőtt patkányoknál, valamint serdülő/felnőtt törpesertéseknél a növekedési porc (physis) mikroszkópos hypertrophiás, hyperplasiás és dysplasiás elváltozásokat mutatott. Juvenilis patkányoknál a növekedési porclemez dysplasiája irreverzibilis volt, és a femur-hossz és a csontsűrűség csökkenésével járt. Az ajánlott, napi kétszer 160 mg-os dózist szedő felnőtt betegeknek megfigyelttel egyenértékű expozíciós szinteken csontrendszeri elváltozásokat figyeltek meg.

Kezeletlen nőstény patkányokkal párosítva csökkent reprodukciós teljesítményt figyeltek meg azoknál a szelpercatinibbel kezelt juvenilis hím patkányoknál, amelyeknél a kezelés leállítását után hagyták, hogy elérjék a szaporodóképes kort. Csökkentett fertilitási és párosodási mutatókat, megnövekedett pre- és posztimplantációs veszteségeket, és az életképes embriók számának csökkenését figyelték meg a felnőtteknél hatásos expozíció körülbelül 3,4-szeresének megfelelő expozíciónál.

Genotoxicitás

A szelpercatinib terápiás dózisban nem genotoxikus. Egy *in vivo* patkánymicronucleus-vizsgálatban a szelpercatinib pozitív volt a napi kétszeri 160 mg humán dózis C_{max} -értékéhez képest >7-szeres koncentrációban. Egy *in vitro*, humán perifériásvér-limfocitákon végzett micronucleus teszt során nem egyértelmű választ figyeltek meg a humán dózis C_{max} értékéhez képest kb. 485-szörös koncentrációban.

Mutagenézis

A szelpercatinib nem idézett elő mutációkat egy bakteriális mutagenitási vizsgálatban.

Karcinogenezis

Nem végeztek hosszú távú vizsgálatokat a szelpercatinib karcinogén potenciáljának tanulmányozására.

Embriotoxicitás / Teratogenitás

Állati reprodukciós vizsgálatok adatai és hatásmechanizmusa alapján a szelpercatinib terhesség alatt alkalmazva magzati károsodást okozhat. A szelpercatinib alkalmazása vemhes patkányokon a szervképződés időszakában, a napi kétszeri 160 mg-os ajánlott humán dózisonál megfigyelhető expozícióval megközelítőleg megegyező mennyiség mellett embrióelhalást és malformációkat okozott.

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

A patkányokkal és törpesertésekkel végzett vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a szelpercatinib károsíthatja a nők és a férfiak fertilitását.

Egy, hím patkányokon végzett fertilitási vizsgálat során dóziszfüggő csírasejtpusztulást és spermátidá-visszatartást figyeltek meg szubklinikai, AUC-alapú expozíciós szintek (az ajánlott humán dózisonál mérhető klinikai expozíció 0,2-szerese) mellett. Az ajánlott humán dózisonál mérhető klinikai expozíció megközelítőleg kétszeresének megfelelő AUC-alapú expozíciós szinteknél ezek a hatások csökkent szervtömeeggel, alacsonyabb spermium-motilitással és az abnormális spermiumok megnövekedett számával társultak. A fertilitási vizsgálatok mikroszkópos megfigyelései összhangban voltak a patkányokkal és törpesertésekkel végzett ismételt adagolású vizsgálatokban leírt hatásokkal, amikor dóziszfüggő, irreverzibilis testicularis degenerációt és ehhez társulva a mellékherében csökkent lúminális spermiumszámot figyeltek meg szubklinikai AUC-alapú expozíciós szinteken (az ajánlott humán dózisonál mérhető klinikai expozíció 0,1-0,4-szerese).

A nőstény patkányokkal végzett fertilitási és korai embrionális vizsgálatban az ösztrozciklusok számának csökkenését és embrióelhalást figyeltek meg az ajánlott humán dózisonál mérhető klinikai expozícióval megközelítőleg egyenlő AUC-alapú expozíciós szinteknél. Patkányokkal végzett ismételt adagolású vizsgálatoknál a vagina epithelialis sejteinek nyáktermelő sejtekké való reverzibilis átalakulását, egyes sejtek elszarusodását és megváltozott ösztrozciklusokat figyeltek meg klinikailag releváns AUC-alapú expozíciós szinteken. Egy törpesertésen végzett vizsgálat során csökkent sárgatestszámot és/vagy sárgatestcisztákat figyeltek meg szubklinikai AUC-alapú expozíciós szinteken (az ajánlott humán dózisonál mérhető klinikai expozíció 0,07-0,3-szorosa).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

mikrokristályos cellulóz
vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Kapszulahéj

Retsevmo 40 mg kemény kapszula
zselatin
titán-dioxid (E171)
vas-oxid (E172)

Retsevmo 80 mg kemény kapszula
zselatin
titán-dioxid (E171)
brillantkék FCF (E133)

A kapszula fekete tintafeliratának összetétele

sellak
etanol (96%-os)
izopropil-alkohol
butanol
propilénglikol
tisztított víz
koncentrált ammóniaoldat
kálium-hidroxid
fekete vas-oxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Műanyag tartály

1 db, csavaros műanyag kupakkal ellátott, HDPE tartályt tartalmaz dobozonként.

Retsevmo 40 mg kemény kapszula

A Retsevmo 40 mg kemény kapszula 60 darab kapszulát tartalmazó HDPE tartályban kerül forgalomba.

Retsevmo 80 mg kemény kapszula

A Retsevmo 80 mg kemény kapszula 60 darab kapszulát vagy 120 darab kapszulát tartalmazó HDPE tartályban kerül forgalomba.

Buboréksomagolás

Retsevmo 40 mg kemény kapszula

Alumíniumfóliával lezárt, PCTFE/PVC buboréksomagolásban, 14 db, 42 db, 56 db vagy 168 db kemény kapszulát tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

Retsevmo 80 mg kemény kapszula

Alumíniumfóliával lezárt, PCTFE/PVC buboréksomagolásban, 14 db, 28 db, 56 db vagy 112 db kemény kapszulát tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. február 11.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. január 5.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14a cikkének (4) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Határidő
A RET-fúzió-pozitív, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek kezelésére alkalmazott szelpercatinib hatásosságának és biztonságosságának további megerősítése érdekében, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló, RET-fúzió-pozitív, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél alkalmazott szelpercatinibet a platinaalapú és pemetrexed-terápiával – pembrolizumab alkalmazásával vagy anélkül – összehasonlító, III. fázisú J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) vizsgálat klinikai vizsgálati jelentését. A klinikai vizsgálati jelentést a következő időpontig kell beadni:	2024. december 31.
A RET-mutáns, medulláris pajzsmirigyrákban (MTC) szenvedő betegek kezelésére alkalmazott szelpercatinib hatásosságának és biztonságosságának további megerősítése érdekében, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a progresszív, előrehaladott, korábban kinázzgatókkal nem kezelt, RET-mutáns MTC-ben szenvedő betegeknél alkalmazott szelpercatinibet az orvos választása szerint a kabozantinibbel vagy vandetanibbal összehasonlító, III. fázisú J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) vizsgálat klinikai vizsgálati jelentését. A klinikai vizsgálati jelentést a következő időpontig kell beadni:	2025. szeptember 30.
A RET-fúzió-pozitív pajzsmirigyrákban szenvedő betegek kezelésére alkalmazott szelpercatinib hatásosságának és biztonságosságának további megerősítése érdekében, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a LIBRETTO-121 vizsgálat végleges adatait.	2025. június 30.
A korábban szisztémás kezelésben nem részesült, RET-fúzió pozitív pajzsmirigyrákban szenvedő betegek kezelésére alkalmazott szelpercatinib hatásosságának és biztonságosságának további megerősítése érdekében, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a kulcsfontosságú (pivotális) LIBRETTO-001 vizsgálat 2-es kohorszának végleges adatait.	2025. december 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MŰANYAG TARTÁLY DOBOZA - 40 MG KEMÉNY KAPSZULA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Retsevmo 40 mg kemény kapszula
szelpercatinib

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

40 mg szelpercatinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMA(I)

EU/1/20/1527/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Retsevmo 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MŰANYAG TARTÁLY CÍMKÉJE - 40 MG KEMÉNY KAPSZULA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Retsevmo 40 mg kemény kapszula
szelpercatinib

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

40 mg szelpercatinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne alkalmazza, ha a belső zárófólia sérült.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Lilly logo

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMA(I)

EU/1/20/1527/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA – 40 MG KEMÉNY KAPSZULA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Retsevmo 40 mg kemény kapszula
szelpercatinib

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

40 mg szelpercatinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 db kemény kapszula
42 db kemény kapszula
56 db kemény kapszula
168 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMA(I)

EU/1/20/1527/004 (14 kemény kapszula)
EU/1/20/1527/005 (42 kemény kapszula)
EU/1/20/1527/006 (56 kemény kapszula)
EU/1/20/1527/007 (168 kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Retsevmo 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS – A 40 MG KEMÉNY KAPSZULA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Retsevmo 40 mg kemény kapszula
szelpercatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

reggel

este

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKSOMAGOLÁS – A 40 MG KEMÉNY KAPSZULA
BUBORÉKSOMAGOLÁSÁN BELÜL HASZNÁLANDÓ BUBORÉKSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Retsevmo 40 mg
szelpercatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MŰANYAG TARTÁLY DOBOZA - 80 MG KEMÉNY KAPSZULA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Retsevmo 80 mg kemény kapszula
szelpercatinib

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

80 mg szelpercatinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db kemény kapszula
120 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMA(I)

EU/1/20/1527/002 (60 db kemény kapszula)
EU/1/20/1527/003 (120 db kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Retsevmo 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MŰANYAG TARTÁLY CÍMKÉJE - 80 MG KEMÉNY KAPSZULA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Retsevmo 80 mg kemény kapszula
szelpercatinib

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

80 mg szelpercatinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db kemény kapszula
120 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne alkalmazza, ha a belső zárófólia sérült.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Lilly logo

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMA(I)

EU/1/20/1527/002 (60 db kemény kapszula)
EU/1/20/1527/003 (120 db kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA – 80 MG KEMÉNY KAPSZULA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Retsevmo 80 mg kemény kapszula
szelpercatinib

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

80 mg szelpercatinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 db kemény kapszula
28 db kemény kapszula
56 db kemény kapszula
112 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMA(I)

EU/1/20/1527/008 (14 kemény kapszula)
EU/1/20/1527/009 (28 kemény kapszula)
EU/1/20/1527/010 (56 kemény kapszula)
EU/1/20/1527/011 (112 kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Retsevmo 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS – A 80 MG KEMÉNY KAPSZULA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Retsevmo 80 mg kemény kapszula
szelpercatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

reggel

este

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKSOMAGOLÁS – A 80 MG KEMÉNY KAPSZULA
BUBORÉKSOMAGOLÁSÁN BELÜL HASZNÁLANDÓ BUBORÉKSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Retsevmo 80 mg
szelpercatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Retsevmo 40 mg kemény kapszula
Retsevmo 80 mg kemény kapszula
szelpercatinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Ez a betegtájékoztató úgy van megfogalmazva, mintha a gyógyszert szedő személy olvasná. Ha gyermekének adja ezt a gyógyszert, az „Ön” helyett „az Ön gyermeke” értendő.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Retsevmo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Retsevmo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Retsevmo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Retsevmo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Retsevmo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Retsevmo egy szelpercatinib nevű hatóanyagot tartalmazó daganatellenes gyógyszer.

Olyan daganatos megbetegedések kezelésére alkalmazzák, amelyeket az úgynevezett RET-gén kóros elváltozása okoz, és amelyek szétterjedtek és/vagy amelyeket nem lehet műtéti úton eltávolítani, mint például:

- a tüdőrák egyik típusa, melyet nem kissejtes tüdőráknak hívnak, felnőttek esetén, akiket korábban nem kezeltek RET-gátló gyógyszerrel;
- a pajzsmirigyrák (bármely típusa), felnőttek, serdülők és 12 éves vagy annál idősebb gyermekek esetén, ha az radioaktív jódkézeléssel (amennyiben az megfelelő számukra) nem volt kontrollálható;
- a pajzsmirigyrák egy ritka formája, melyet medulláris pajzsmirigyráknak hívnak, felnőttek, serdülők és 12 éves vagy annál idősebb gyermekek esetén.

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy a daganatának van-e RET-gén-elváltozása, hogy meggyőződhessen arról, hogy a Retsevmo megfelelő Önnek.

Hogyan fejti ki a hatását a Retsevmo?

Azoknál a betegeknél, akiknél a daganat megváltozott RET-gént hordoz, a génaváltozás a szervezetet egy rendellenes RET-fehérje előállítására serkenti, amely kontrollálatlan sejtnövekedéshez és rákos daganat kialakulásához vezethet. A Retsevmo gátolja a rendellenes RET-fehérje működését, és így

lelassíthatja vagy megállíthatja a rákos daganat növekedését. A rákos daganat visszahúzódásában/összezsugorításában is segíthet.

Ha bármilyen kérdése van a Retsevmo hatásával vagy azzal kapcsolatban, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, forduljon kezelőorvosához!

2. Tudnivalók a Retsevmo szedése előtt

Ne szedje a Retsevmo-t

- ha allergiás a szelpercatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Retsevmo alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha a tüdőrákon kívül egyéb tüdőproblémái vagy légzési problémái vannak;
- ha magasvérnyomás-betegsége van;
- ha a QT-szakasz megnyúlása nevű rendellenességet mutatták ki elektrokardiográfiás (EKG) vizsgálat során;
- ha a pajzsmirigyével vagy a pajzsmirigyhormon-szintjével problémái vannak;
- a Retsevmo hatással lehet a termékenységre nők és férfiak esetében is, vagyis hatással lehet arra, hogy lehet-e Önnek gyermeke. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy ez vonatkozik-e Önre;
- ha a közelmúltban jelentős vérzéssel járó betegség volt.

A Retsevmo túlérzékenységi reakciókat válthat ki, mint például lázat, bőrkiütést és fájdalmat. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az előbbi tünetek bármelyikét észleli. A tünetek vizsgálatát követően a kezelőorvosa megkérheti, hogy szedjen kortikoszteroidokat, amíg a tünetei nem enyhülnek.

A daganatos sejtek gyors szétesése (tumorlízis-szindróma, TLS) fordulhat elő, ha Ön Retsevmo-t szed, ami szabálytalan szívverést, veseelégtelenséget vagy rendellenes vérvizsgálati eredményeket okozhat. Beszéljen kezelőorvosával, ha az Ön kórtörténetében szerepel veseprobléma vagy alacsony vérnyomás, mert ez növelheti a TLS-sel összefüggő kockázatokat.

Bármilyen tünet észlelése esetén olvassa el a 4. pont „Lehetséges mellékhatások” című részt és beszéljen kezelőorvosával.

Mit fog ellenőrizni a kezelőorvosa a kezelés előtt és közben

- A Retsevmo súlyos, életveszélyes vagy halálos kimenetelű tüdőgyulladást okozhat. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a tüneteket a Retsevmo-kezelés előtt és alatt. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha tüdőproblémákra utaló tüneteket észlel, beleértve a légszomjat, a köhögést és a testhőmérséklet-emelkedést.
- A Retsevmo hatással lehet a vérnyomására. A Retsevmo-val való kezelés előtt és alatt is vérnyomásmérésre kerül sor.
- A Retsevmo hatással lehet a májműködésére. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a májműködésével kapcsolatos tünetei lépnek fel, mint például sárgaság (a bőr és szemek sárga színűvé válása), étvágytalanság, hányinger vagy hányás, illetve fájdalom a has jobb felső területén.
- A Retsevmo rendellenes EKG-eredményeket okozhat. A Retsevmo-val való kezelés előtt és alatt is EKG-vizsgálatra kerül sor. Ájulás esetén értesítse kezelőorvosát, mivel ez a rendellenes EKG jele lehet.
- A Retsevmo befolyásolhatja a pajzsmirigyműködését. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a pajzsmirigyműködést a Retsevmo-kezelés előtt és alatt.
- A Retsevmo-val való kezelés előtt és alatt is vérvételre kerül sor, hogy megvizsgálhassák a májfunkcióját és az elektrolitok (mint például a nátrium, kálium, magnézium és kalcium) szintjét a vérben.
- Amennyiben Ön 12 és 18 év közötti életkorú, kezelőorvosa a kezelés során ellenőrizheti a növekedését.

Gyermekek és serdülők

A Retsevmo nem javallott 18 évesnél fiatalabb betegeknek tüdőrák kezelésére.

A pajzsmirigyrákra (beleértve a medulláris pajzsmirigyrákot) vonatkozó javallatai nem terjednek ki a 12 évesnél fiatalabb gyermekekre.

Egyéb gyógyszerek és a Retsevmo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Retsevmo-kezelés megkezdése előtt, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- gyógyszerek, amelyek megnövelhetik a Retsevmo vérszintjét:
 - o klaritromicin (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - o itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol (a gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
 - o atazanavir, ritonavir, kobicisztát (HIV-fertőzés és AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a Retsevmo hatásosságát:
 - o karbamazepin (epilepszia, idegfájdalom, bipoláris zavar kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - o rifampicin (tuberkulózis [tbc] és egyes fertőző betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - o közönséges orbáncfüvet (az enyhe depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott gyógynövényt) tartalmazó készítmények;
 - o omeprazol, lansoprazol és más protonpumpagátlók: a gyomorégés, fekélyek és savas reflux kezelésére alkalmazott gyógyszerek. Ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, a Retsevmo-t egy főétkezés során vegye be.
 - o ranitidin, famotidin vagy más H₂-receptor-blokkolók, amelyeket a fekélyek és a savas reflux kezelésére alkalmaznak. Ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, a Retsevmo alkalmazása után 2 órával vegye be őket.
- gyógyszerek, amelyek vérszintjét megnövelheti a Retsevmo:
 - o repaglinid (2-es típusú cukorbetegség kezelésére és a vércukorszint szabályozására alkalmazott gyógyszer);
 - o dazabuvir (hepatitisz C kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - o szelexipag (pulmonális artériás hipertenzió kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - o digoxin (szívbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer);
 - o lovasztatin és szimvasztatin (magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
 - o dabigatrán (vérrögzépződés megelőzésére és kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- gyógyszerek, amelyek kevésbé hatékonyak lehetnek a Retsevmo-val történő együttes alkalmazkor:
 - o levotiroxin (a pajzsmirigy-alulműködés [hipotireózis] kezelésére alkalmazott gyógyszer).

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem alkalmazhatja a Retsevmo-t a terhesség alatt, mivel a Retsevmo magzatra kifejtett hatásai nem ismertek.

Szoptatás

Ne szoptasson a Retsevmo-val folytatott kezelés alatt, mivel a Retsevmo káros lehet a szoptatott csecsemőre. Nem ismert, hogy a Retsevmo kiválasztódik-e az anyatejbe. Ne szoptasson legalább egy hétig az utolsó adag Retsevmo bevétele után.

Fogamzásgátlás

Nem ajánlatos a nőknek teherbe esni vagy a férfiaknak gyermeket nemzeni a Retsevmo-val való kezelés ideje alatt, mivel a gyógyszer károsíthatja a magzatot. Ha fennáll a lehetősége, hogy a gyógyszert szedő személy gyermeket nemzhet vagy teherbe eshet, mindenképp megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés alatt és a Retsevmo utolsó adagjának bevétele után még legalább egy hétig.

Termékenység

A Retsevmo hatással lehet a termékenységre. A Retsevmo alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával a termékenység megőrzésének lehetőségeiről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Legyen fokozottan óvatos, mielőtt gépjárművet vezetne vagy és gépeket kezelne, mivel fáradnak érezheti magát, vagy szédülhet a Retsevmo szedése alatt.

3. Hogyan kell szedni a Retsevmo-t?

A gyógyszert mindig kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje, a felírt adagolásnak megfelelően. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie

Kezelőorvosa fogja felírni az Önnek megfelelő adagot. A maximális ajánlott adag a következő:

- 50 kg alatti testtömeg: naponta kétszer 120 mg;
- 50 kg vagy afeletti testtömeg: naponta kétszer 160 mg.

A Retsevmo-t naponta kétszer, mindig körülbelül ugyanabban az időpontban, lehetőleg reggel és este kell bevenni.

Ha a Retsevmo alkalmazása során bármilyen mellékhatás jelentkezik, kezelőorvosa csökkentheti az adagot, illetve átmenetileg vagy véglegesen leállíthatja a kezelést.

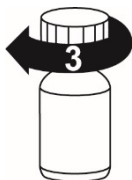
A kapszulákat beveheti étkezés közben, de étkezéstől függetlenül is. A kapszulát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne rágja szét, ne törje össze és ne vágja el a kapszulákat a lenyelés előtt.

A Retsevmo buboréksomagolásban és tartályban kerül forgalomba. A tartály biztonsági záras műanyag kupakkal van ellátva:

Kinyitáshoz nyomja lefelé a műanyag kupakot és csavarja az óramutató járásával ellentétes irányba, ahogy az ábra mutatja.



A tartály visszazárásához szorosan tekerje az óramutató járásával megegyező irányba a kupakot.



Ha az előírtnál több Retsevmo-t vett be

Ha túl sok kapszulát vett be, vagy valaki más vette be a gyógyszert, kérjen tanácsot orvostól vagy menjen kórházba. Orvosi kezelésre lehet szükség.

Ha elfelejtette bevenni a Retsevmo-t

Ha az adag bevétele után hányt, vagy elfelejtett bevenni egy adagot, a szokásos időpontban vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott vagy kihányt adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Retsevmo szedését

A Retsevmo szedését ne hagyja abba, kivéve, ha erre kezelőorvosa utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- a tüdőráktól eltérő tüdőproblémák vagy légzési problémák olyan tünetekkel, mint például a légszomj, köhögés és az emelkedett testhőmérséklet (amely 10-ből több mint 1 beteget érinthet);
- májprobléma (amely 10-ből több mint 1 beteget érinthet, és a májjal kapcsolatos rendellenes vérvizsgálati eredményekkel járhat, mint például megnövekedett májenzimszintek), például sárgaság (a bőr és a szemek sárga elszíneződése), étvágytalanság, hányinger vagy hányás, illetve fájdalom a has jobb felső területén;
- allergiás reakció, amely jellemzően lázzal, illetve izomfájdalommal és ízületi fájdalommal, majd bőrkiütés kialakulásával jár (amely 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet);
- magas vérnyomás (amely 10-ből több mint 1 beteget érinthet);
- vérzés, olyan tünetekkel, mint például a vér felköhögése.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- csökkent fehérvérsejtszám (például limfociták, neutrofilek, stb.);
- folyadék-visszatartás, ami dagadást okozhat a kezén vagy a bokáján (ödéma);
- megnövekedett kreatininszint a vérvizsgálati eredményben, ami a vesék rendellenes működésére utalhat (vesebetegségek);
- hasmenés;
- kimerültség vagy fáradtság;
- szájszárazság;
- csökkent vérlemezkeszám, ami vérzést és véraláfutást okozhat;
- bőrkiütés;
- hasi fájdalom;
- alacsony magnéziumszint a vérben;
- székrekedés;
- hányinger;
- alacsony hemoglobinszint, ami vérszegénységet (anémiát) okozhat;
- fejfájás;
- hányás;
- étvágycsökkenés;
- szédülés;
- rendellenes EKG;
- láz vagy magas testhőmérséklet;
- csökkent pajzsmirigyműködés;

- vérzéses tünetek.

Gyakori (100-ból több mint 1 beteget érinthet):

- nyiroknedv halmozódhat fel a tüdőt borító mellhártyában vagy a hasüregben, ami légzési problémákat vagy a has megnagyobbodását okozhatja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Retsevmo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén, a buborékcsomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha úgy látja, hogy a belső zárófólia sérült, vagy a megbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Retsevmo?

A készítmény hatóanyaga a szelpercatinib. 40 mg vagy 80 mg szelpercatinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Egyéb összetevők:

- Kapszula tartalma: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, mikrokristályos cellulóz.
- Kapszulahéj, 40 mg: zselatin, titán-dioxid (E171) és vas-oxid (E172).
- Kapszulahéj, 80 mg: zselatin, titán-dioxid (E171) és brillantkék FCF (E133).
- Fekete tinta: sellak, etanol (96%-os), izopropil-alkohol, butanol, propilén-glikol, tisztított víz, koncentrált ammóniaoldat, kálium-hidroxid, fekete vas-oxid.

Milyen a Retsevmo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Retsevmo 40 mg kemény kapszula szürke, átlátszatlan, fekete „Lilly”, „3977” és „40 mg” feliratokkal ellátott kemény zselatin kapszula.

A Retsevmo 80 mg kemény kapszula kék, átlátszatlan, fekete „Lilly”, „2980” és „80 mg” feliratokkal ellátott kemény zselatin kapszula.

A Retsevmo 60 db 40 mg hatóanyag-tartalmú kemény kapszulát, illetve 60 db vagy 120 db 80 mg hatóanyag-tartalmú kemény kapszulát tartalmazó fehér, átlátszatlan, műanyag csavaros kupakkal ellátott tartályban kerül forgalomba. Minden dobozban egy darab tartály található.

A Retsevmo 14 db, 42 db, 56 db vagy 168 db 40 mg hatóanyagtartalmú kemény kapszulát, illetve 14 db, 28 db, 56 db vagy 112 db 80 mg hatóanyagtartalmú kemény kapszulát tartalmazó buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.