

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Retsevmo 40 mg harde kapsler

Retsevmo 80 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Retsevmo 40 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 40 mg selperkatinib

Retsevmo 80 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 80 mg selperkatinib

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Retsevmo 40 mg harde kapsler

Grå, ugjennomsiktig kapsel, 6 x 18 mm (str. 2), merket med «Lilly», «3977» og «40 mg» i sort blekk.

Retsevmo 80 mg harde kapsler

Blå, ugjennomsiktig kapsel, 8 x 22 m (str. 0), merket med «Lilly», «2980» og «80 mg» i sort blekk.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Retsevmo er indisert som monoterapi til behandling av voksne med:

- avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer.

Retsevmo som monoterapi er indisert til behandling av voksne og ungdom over 12 år med:

- avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som er radioaktivt jod-refraktær (dersom radioaktivt jod er aktuelt)
- avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC).

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Retsevmo behandling skal startes opp og overvåkes av leger med erfaring i kreftbehandling.

### RET-testing

Tilstedeværelsen av et RET-fusjonsgen (NSCLC og ikke-medullær skjoldbruskkjertelkreft) eller mutasjon (MTC) skal bekreftes av en validert test før oppstart av behandling med Retsevmo.

### Dosering

Den anbefalte dosen av Retsevmo basert på kroppsvekt er:

- Mindre enn 50 kg: 120 mg to ganger daglig.
- 50 kg eller mer: 160 mg to ganger daglig.

Ved oppkast eller glemt dose skal pasienten instrueres i å ta neste dose ved vanlig tidspunkt. Det skal ikke tas en ekstra dose.

Behandling skal fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Den gjeldende selperkatinihdosen skal reduseres med 50 % ved samtidig administrering med en sterk CYP3A4-hemmer. Dersom CYP3A4-hemmeren seponeres, skal selperkatinihdosen økes (etter 3-5 halveringstider for hemmeren) til dosen som ble brukt før oppstart med hemmeren.

### *Dosejusteringer*

Håndtering av noen bivirkninger kan kreve opphold i behandling og/eller dosereduksjon.

Dosejusteringer for Retsevmo er oppsummert i tabell 1 og 2.

**Tabell 1 Anbefalte dosejusteringer for Retsevmo ved bivirkninger**

<b>Dosejustering</b>	<b>Voksne og ungdom <math>\geq</math> 50 kg</b>	<b>Voksne og ungdom <math>&lt;</math> 50 kg</b>
<b>Startdose</b>	160 mg oralt to ganger daglig	120 mg oralt to ganger daglig
<b>Første dosereduksjon</b>	120 mg oralt to ganger daglig	80 mg oralt to ganger daglig
<b>Andre dosereduksjon</b>	80 mg oralt to ganger daglig	40 mg oralt to ganger daglig
<b>Tredje dosereduksjon</b>	40 mg oralt to ganger daglig	Ikke relevant

**Tabell 2 Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger**

Bivirkninger		Dosejustering
Økt ALAT eller ASAT	Grad 3 eller grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utsett dose inntil toksisitet går tilbake til baseline (se pkt. 4.4 og 4.8). Fortsett behandlingen ved en dose redusert med 2 nivåer.</li> <li>• Dersom selperkatiniib tolereres etter minst 2 uker uten tilbakevendende økning av ALAT og ASAT, økes dosen med 1 dosenivå.</li> <li>• Dersom selperkatiniib tolereres uten tilbakefall i minst 4 uker, økes dosen til dosen som ble tatt før økt ALAT eller ASAT grad 3 eller 4.</li> <li>• Seponer selperkatiniib permanent dersom økt ALAT eller ASAT grad 3 eller 4 oppstår på tross av dosejusteringer.</li> </ul>
Overfølsomhet	Alle grader	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utsett dosering inntil toksisitet opphører og start kortikosteriodbehandling med 1 mg/kg (se pkt. 4.4 og 4.8). Gjenoppta selperkatiniibbehandling med 40 mg to ganger daglig sammen med kortikosteroidbehandling. Seponer selperkatiniib ved tilbakevendende overfølsomhet.</li> <li>• Dersom selperkatiniib tolereres uten tilbakevendende overfølsomhet etter minst 7 dager, øk selperkatiniibdosen gradvis med 1 dosenivå per uke inntil dosen som ble tatt før overfølsomhet oppsto nås. Trapp ned steroiddosen etter at selperkatiniib ved måldose er tolerert i minst 7 dager.</li> </ul>
Forlenget QT intervall	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utsett dose for QTcF-intervaller &gt; 500 ms inntil QTcF vender tilbake til &lt; 470 ms eller baseline (se pkt. 4.4).</li> <li>• Gjenoppta selperkatiniibbehandling ved neste lavere dosenivå.</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seponer selperkatiniib permanent dersom QT-forlengelse fortsetter ukontrollert etter to dosereduksjoner, eller dersom pasienten viser tegn eller symptomer på alvorlig arytmi.</li> </ul>
Hypertensjon	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasientens blodtrykk skal kontrolleres før behandlingsstart.</li> <li>• Selperkatiniib skal utsettes midlertidig ved medisinsk signifikant hypertensjon inntil den kan kontrolleres med blodtrykksenkende behandling. Dosering skal fortsettes ved neste lavere dose dersom det er klinisk indisert (se pkt. 4.4 og 4.8).</li> </ul>

	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selperkatinib skal seponeres permanent dersom medisinsk signifikant hypertensjon ikke kan kontrolleres.</li> </ul>
Blødninger	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selperkatinib skal seponeres inntil bedring til baseline. Gjenoppta behandling ved et lavere dosenivå.</li> <li>Hvis grad 3 hendelser oppstår igjen etter doseendring, seponer selperkatinib permanent.</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selperkatinib skal seponeres permanent.</li> </ul>
Interstitiell lungesykdom (ILD)/Pneumoni	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hold tilbake selperkatinib inntil bedring.</li> <li>Gjenoppta behandling ved et lavere dosenivå.</li> <li>Seponer selperkatinib ved tilbakevendende ILD/pneumoni</li> </ul>
	Grad 3 eller grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seponer selperkatinib.</li> </ul>
Andre bivirkninger	Grad 3 eller grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selperkatinib skal utsettes inntil bedring til baseline. Gjenoppta behandling ved et lavere dosenivå.</li> <li>Hvis grad 4 hendelser oppstår igjen etter doseendring, seponer selperkatinib permanent.</li> </ul>

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Dosejustering er ikke nødvendig basert på alder (se pkt. 5.2).

Ingen generelle forskjeller ble observert i behandlingsrelaterte bivirkninger, eller i effekt av selperkatinib mellom pasienter  $\geq 65$  år eller yngre pasienter. Det er begrenset tilgjengelig data for pasienter  $\geq 75$  år.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett, moderat, eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen data for pasienter med terminal nyresykdom, eller hos pasienter som får dialyse (pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Nøye overvåking av pasienter med nedsatt leverfunksjon er viktig. Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon skal doseres med 80 mg selperkatinib to ganger daglig (pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Retsevmo skal ikke brukes av barn under 12 år.

Det finnes ingen data for barn eller ungdom med RET-fusjonspositiv NSCLC. Retsevmo er beregnet for bruk fra 12 år til behandling av pasienter med RET-mutert MTC og RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (se pkt. 5.1). Det er svært begrensede data tilgjengelig for barn eller ungdom under 18 år med RET-mutert MTC og RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft. Pasienter skal doseres etter kroppsvekt (pkt. 4.2). Basert på resultater fra en preklinisk studie (se pkt. 5.3), bør åpne vekstplater hos ungdomspasienter overvåkes. Doseopphold eller seponering bør vurderes basert på alvorlighetsgraden av eventuell vekstplateabnormalitet og en individuell nytte/risikovurdering.

## Administrasjonsmåte

Retsevmo er til oral bruk.

Kapslene skal svelges hele (pasienter skal ikke åpne, knuse, eller tygge kapselen før svelging). Kan tas med eller uten mat. Pasienter skal ta dosen ved omtrent samme tid hver dag. Retsevmo skal tas sammen med et måltid dersom det tas sammen med en protonpumpehemmer (se pkt. 4.5). Retsevmo skal administreres 2 timer før, eller 10 timer etter, inntak av H<sub>2</sub>-reseptorantagonister (se pkt. 4.5).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Interstitiell lungesykdom (ILD)/Pneumoni

Alvorlige, livstruende eller fatale tilfeller av ILD/pneumoni er rapportert hos pasienter behandlet med selperkatinib (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for lungesykdommer som indikerer ILD/pneumoni. Selperkatinib bør holdes tilbake og pasienter bør undersøkes umiddelbart for ILD dersom det oppstår akutte eller forverrede luftveissymptomer som kan være indikasjon på ILD (f.eks. dyspné, hoste og feber), og behandles som medisinsk passende. Basert på alvorlighetsgraden av ILD/pneumoni, bør dosen av selperkatinib avbrytes, reduseres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

#### Økt alaninaminotransferase (ALAT)/aspartataminotransferase (ASAT)

Økt ALAT grad  $\geq 3$  og økt ASAT grad  $\geq 3$  ble rapportert hos pasienter som fikk selperkatinib (se pkt. 4.8). ALAT og ASAT skal overvåkes før oppstart av selperkatinib-behandling, hver 2. uke i de første 3 månedene med behandling, månedlig de neste 3 månedene med behandling, og ellers som klinisk indisert. Basert på nivå av ALAT og ASAT-økning kan dosejustering av selperkatinib være nødvendig (se pkt. 4.2).

#### Hypertensjon

Hypertensjon ble rapportert hos pasienter som fikk selperkatinib (se pkt. 4.8). Pasientenes blodtrykk skal kontrolleres før oppstart med selperkatinib-behandling, overvåkes under selperkatinib-behandling og behandles ved behov med standard blodtrykksenkende behandling. Justering av selperkatinibdosen kan være nødvendig basert på nivå av blodtrykksøkning (se pkt. 4.2). Selperkatinib skal seponeres permanent dersom medisinsk signifikant hypertensjon ikke kan kontrolleres med blodtrykksenkende behandling.

#### Forlengt QT

Forlengt QT-intervall ble rapportert hos pasienter som fikk selperkatinib (se pkt. 5.1). Selperkatinib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfødt langt QT-syndrom eller ervervet langt QT-syndrom eller andre kliniske tilstander som predisponerer for arytmier. Pasienter skal ha et QTcF-intervall på  $\leq 470$  ms og serumelektrolytter innen normale verdier før oppstart med selperkatinib-behandling. EKG og serumelektrolytter skal overvåkes hos alle pasienter etter 1 uke med selperkatinib-behandling, minst månedlig de første 6 månedene og ellers som klinisk indisert med jevnlig justering av frekvens basert på risikofaktorer inkludert diaré, oppkast og/eller kvalme. Hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi skal korrigeres før oppstart med selperkatinib og under behandling. QT-intervall skal overvåkes med EKG hyppigere hos pasienter der samtidig behandling med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet er påkrevet. Doseopphold eller -justering av selperkatinib-behandlingen kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

## Hypotyreose

Hypotyreose er rapportert hos pasienter som fikk selperkatiniib (se pkt. 4.8). Grunnleggende laboratoriemåling av skjoldbruskkjertelens funksjon anbefales hos alle pasienter. Pasienter med eksisterende hypotyreose bør behandles i henhold til standard medisinsk praksis før oppstart av behandling med selperkatiniib. Alle pasienter bør observeres nøye for tegn og symptomer på forstyrrelser i funksjonen til skjoldbruskkjertelen under behandling med selperkatiniib. Skjoldbruskkjertelfunksjonen bør overvåkes periodisk under behandlingen med selperkatiniib. Pasienter som utvikler forstyrrelser i skjoldbruskkjertelfunksjonen, bør behandles i henhold til standard medisinsk praksis, men pasienter kan ha utilstrekkelig respons på substitusjon med levotyroksin (T4), da selperkatiniib kan hemme omdannelsen av levotyroksin til trijodtyronin (T3), og tilskudd med liotyronin kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

## Sterke CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk med sterke CYP3A4-induktorer skal unngås på grunn av risiko for redusert effekt av selperkatiniib (se pkt. 4.5).

## Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner og menn

Fertile kvinner må bruke svært sikker prevensjon under behandling og i minst én uke etter den siste selperkatiniibdosen. Menn med kvinnelige, fertile partnere må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst én uke etter den siste selperkatiniibdosen (se pkt. 4.6).

## Fertilitet

Basert på prekliniske sikkerhetsdata kan mannlig og kvinnelig fertilitet påvirkes av behandling med Retsevmo (se pkt. 4.6 og 5.3). Både menn og kvinner bør søke råd om fertilitetsbevaring før behandling.

## Overfølsomhet

Overfølsomhet ble rapportert hos pasienter som fikk selperkatiniib. De fleste hendelsene ble sett hos pasienter med NSCLC og som tidligere var behandlet med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer på overfølsomhet inkluderte feber, utslett og artralgi eller myalgi med sammenfallende lave platetall eller forhøyede aminotransferaser. Utsett selperkatiniib dersom overfølsomhet forekommer og start steroidbehandling. Basert på graden av overfølsomhetsreaksjoner, kan dosejustering av selperkatiniib være nødvendig (se pkt. 4.2). Pasienter skal fortsette med steroider inntil måldosen nås og deretter trappes ned. Seponer selperkatiniib permanent ved tilbakevendende overfølsomhet.

## Blødninger

Alvorlige, inkludert fatale, blødningshendelser er rapportert hos pasienter som fikk selperkatiniib (se pkt. 4.8). Seponer selperkatiniib permanent hos pasienter med livstruende eller gjentakende alvorlig blødning (se pkt. 4.2).

## Tumorlysesyndrom (TLS)

Tilfeller av TLS ble observert hos pasienter behandlet med selperkatiniib. Risikofaktorer for TLS inkluderer høy tumorbyrde, eksisterende kronisk nyreinsuffisiens, oliguri, dehydrering, hypotensjon og sur urin. Disse pasientene bør overvåkes nøye og behandles som klinisk indisert, og passende profylakse inkludert hydrering bør vurderes.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

### Andre legemidlers effekt på farmakokinetikken til selperkatiniib

Selperkatiniib metaboliseres via CYP3A4. Legemidler som kan påvirke CYP3A4 enzymaktivitet kan derfor endre farmakokinetikken av selperkatiniib.

Selperkatiniib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og «Breast Cancer Resistance Protein» (BCRP) *in vitro*. Disse transportørene synes imidlertid ikke å begrense oral absorpsjon av selperkatiniib, ettersom dets orale biotilgjengelighet er 73 % og eksponeringen økte minimalt ved samtidig administrering med P-gp-hemmeren rifampicin (økning med henholdsvis omtrent 6,5 % og 19 % i selperkatiniib AUC<sub>0-24</sub> og C<sub>max</sub>).

#### *Midler som kan øke selperkatiniib plasmakonsentrasjoner*

Samtidig administrering av en enkelt 160 mg selperkatiniibdose med itraconazol, en sterk CYP3A4-hemmer, økte C<sub>max</sub> og AUC for selperkatiniib med henholdsvis 30 % og 130 %, sammenliknet med selperkatiniib gitt alene. Dersom en sterk CYP3A4 og/eller P-gp-hemmer, inkludert, men ikke begrenset til ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, ritonavir, sakonavir, telitromycin, posakonazol og nefazodon, skal administreres samtidig, skal selperkatiniibdosen reduseres (se pkt. 4.2).

#### *Midler som kan redusere selperkatiniib plasmakonsentrasjoner*

Samtidig administrering med rifampicin, en sterk CYP3A4 induktor resulterte i en reduksjon av selperkatiniib AUC og C<sub>max</sub> på henholdsvis omtrent 87 % og 70 %, sammenliknet med selperkatiniib alene. Samtidig administrering med en sterk CYP3A4-induktor, inkludert, men ikke begrenset til karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin og johannesurt (*Hypericum perforatum*) skal derfor unngås.

### Selperkatiniibs effekt på farmakokinetikken til andre legemidler (økning av plasmakonsentrasjon)

#### *Følsomme CYP2C8-substrater*

Selperkatiniib økte C<sub>max</sub> og AUC for repaglinid (et substrat av CYP2C8) med henholdsvis omtrent 91 % og 188 %. Samtidig administrering med følsomme CYP2C8-substrater (f.eks. odiakin, cerivastatin, enzalutamid, paklitaksel, repaglinid, torasemid, sorafenib, rosiglitazon, buprenorfin, seleksipag, dasabuvir og montelukast), skal derfor unngås.

#### *Følsomme CYP3A4-substrater*

Selperkatiniib økte C<sub>max</sub> og AUC for midazolam (et CYP3A4-substrat) med henholdsvis omtrent 39 % og 54 %. Samtidig bruk med følsomme CYP3A4-substrater (f.eks. alfentanil, avanafil, buspiron, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastin, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloksegol, nisoldipin, sakonavir, simvastatin, tipranavir, triazolam, vardenafil), skal derfor unngås.

### Samtidig administrering med legemidler som påvirker gastrisk pH

Selperkatiniib har pH-avhengig oppløselighet med redusert oppløselighet ved høyere pH. Ingen klinisk signifikant forskjell i selperkatiniibs farmakokinetikk ble observert ved samtidig administrering med flere daglige doser av ranitidin (H<sub>2</sub>-reseptorantagonist) gitt 2 timer etter selperkatiniibdosen.

### Samtidig administrering med protonpumpehemmere

Samtidig administrering med flere daglige doser av omeprazol (en protompumpehemmer) reduserte selperkatiniib AUC<sub>0-INF</sub> og C<sub>max</sub> når selperkatiniib ble administrert fastende. Samtidig administrering med flere daglige doser av omeprazol endret ikke AUC<sub>0-INF</sub> og C<sub>max</sub> signifikant når Retsevmo ble administrert med mat.



### Samtidig administrering med legemidler som er substrater for transportører

Selperkatinib hemmer multidrug- og toksin ekstrusjonstransportøren (MATE1). *In vivo* interaksjoner med selperkatinib og klinisk relevante substrater av MATE1, som kreatinin, kan oppstå (se pkt. 5.2).

Selperkatinib er en *in vitro*-hemmer av P-gp og BCRP. *In vivo* økte selperkatinib  $C_{max}$  og AUC for dabigatran, et P-gp-substrat, med henholdsvis 43 % og 38 %. Derfor skal det utvises forsiktighet ved bruk av et følsomt P-gp-substrat (f.eks. feksofenadin, dabigatraneteksilat, kolkisin, saksagliptin), og spesielt de med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. digoksin) (se pkt. 5.2).

### Legemidler som kan være mindre effektive når de gis sammen med selperkatinib

Selperkatinib kan hemme D2 deiodinase og dermed redusere omdannelsen av levotyrosin (T4) til trijodtyronin (T3). Pasienter kan derfor ha utilstrekkelig respons på substitusjon med levotyrosin og tilskudd med liotyronin kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

### Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner og menn

Fertile kvinner skal bruke svært sikker prevensjon under behandling og i minst én uke etter siste dose med selperkatinib. Menn med kvinnelige, fertile partnere skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst én uke etter siste dose med selperkatinib.

### Graviditet

Det finnes ingen tilgjengelig data på bruk av selperkatinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Retsevmo anbefales ikke under graviditet og hos fertile kvinner uten bruk av prevensjon. Det skal kun brukes under graviditet dersom potensiell nytte oppveier potensiell risiko hos fosteret.

### Amming

Det er ikke kjent om selperkatinib utskilles i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spebarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal avbrytes under behandling med Retsevmo og i minst én uke etter siste dose.

### Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelig data om effekten av selperkatinib på fertilitet hos mennesker. Basert på funn fra dyrestudier, kan mannlig og kvinnelig fertilitet påvirkes av behandling med Retsevmo (se pkt. 5.3). Både menn og kvinner bør søke råd om fertilitetsbevaring før behandling.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Retsevmo kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal rådes til å vise forsiktighet ved kjøring eller bruke maskiner i tilfelle de opplever fatigue eller svimmelhet under behandling med Retsevmo (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste ( $\geq 1,0\%$ ) alvorlige bivirkningene er lungebetennelse (6,6 %), blødning (3,2 %), abdominalsmerter (2,9 %), diaré (2,0 %), overfølsomhet (1,9 %), oppkast (1,8 %), økt kreatinin i blodet (1,6 %), økt ALAT (1,3 %), økt ASAT (1,3 %), feber (1,3 %), fatigue (1,2 %), kvalme (1,2 %), hodepine (1,1 %), kylothorax (1,0 %) og hypertensjon (1,0 %). Permanent seponering av Retsevmo på grunn av akutte bivirkninger under behandling, uavhengig av årsak, oppsto hos 9,6 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering (3 eller flere pasienter) var økt ALAT (0,7 %), fatigue (0,6 %), økt ASAT (0,5 %), økt bilirubin i blodet (0,4 %), lungebetennelse (0,4 %), trombocytopeni (0,4 %) og blødning (0,4 %).

### Bivirkningstabell

Bivirkningene rapportert hos pasienter behandlet med selperkatiniib vises i tabell 3.

Bivirkningene er klassifisert etter MedDRA organklassesystem og frekvens. Frekvensgrupper er definert som følger: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Mediantiden for behandling med selperkatiniib var 30,09 måneder.

**Tabell 3 Bivirkninger hos pasienter som fikk kun selperkatiniib (LIBRETTO-001; n=837)**

MedDRA organklassesystem	MedDRA foretrukket begrep	Hyppighet ved alle grader	Hyppighet ved grad $\geq 3$
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Lungebetennelse <sup>a</sup>	Svært vanlige	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet <sup>b</sup>	Overfølsomhet <sup>c</sup>	Vanlige	Vanlige
Endokrine sykdommer	Hypotyreose	Svært vanlige	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Svært vanlige	Mindre vanlige

Nevrologiske sykdommer	Hodepine <sup>d</sup>	Svært vanlige	Vanlige
	Svimmelhet <sup>e</sup>	Svært vanlige	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	QT-forlengelse på elektrokardiogram <sup>f</sup>	Svært vanlige	Vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon <sup>g</sup>	Svært vanlige	Svært vanlige
	Blødning <sup>h</sup>	Svært vanlige	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Interstitiell lunge- sykdom/pneumoni <sup>i</sup>	Vanlige	Mindre vanlige
	Kylothorax	Vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diare <sup>j</sup>	Svært vanlige	Vanlige
	Munntørret <sup>k</sup>	Svært vanlige	-
	Abdominalsmerte <sup>l</sup>	Svært vanlige	Vanlige
	Forstoppelse	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Kvalme	Svært vanlige	Vanlige
	Oppkast <sup>m</sup>	Svært vanlige	Vanlige
	Chylous ascites <sup>n</sup>	Vanlige	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett <sup>o</sup>	Svært vanlige	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ødem <sup>p</sup>	Svært vanlige	Vanlige
	Fatigue <sup>q</sup>	Svært vanlige	Vanlige
	Feber	Svært vanlige	Mindre vanlige
Undersøkelser <sup>r</sup>	Økt ASAT	Svært vanlige	Svært vanlige
	Økt ALAT	Svært vanlige	Svært vanlige
	Redusert lymfocytall	Svært vanlige	Svært vanlige
	Økt kreatinin	Svært vanlige	Vanlige
	Redusert antall hvite blodceller	Svært vanlige	Vanlige
	Økt alkalisk fosfatase	Svært vanlige	Vanlige
	Redusert platetall	Svært vanlige	Vanlige
	Redusert magnesium	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Redusert hemoglobin	Svært vanlige	Vanlige
	Økt totalbilirubin	Svært vanlige	Vanlige
	Redusert nøytrofiltall	Svært vanlige	Vanlige

<sup>a</sup>Lungebetennelse inkluderer lungebetennelse, lungeinfeksjon, aspirasjonspneumoni, empyem, lungekonsolidering, pleurainfeksjon, bakteriell lungebetennelse, stafylokokk-lungebetennelse, atypisk lungebetennelse, lungeabscess, pneumocystose, pneumokokk-lungebetennelse og respiratorisk syncytial-virus-lungebetennelse.

<sup>b</sup>Overfølsomhetsreaksjoner ble karakterisert av et makulopapulært utslett, ofte innledet av feber sammen med artralgi/myalgi under pasientens første behandlingssyklus (vanligvis mellom dag 7-21).

<sup>c</sup>Overfølsomhet omfatter overfølsomhet og overfølsomhet overfor legemidlet.

<sup>d</sup>Hodepine omfatter hodepine, bihulehodepine og spenningshodepine.

<sup>e</sup>Svimmelhet inkluderer svimmelhet, vertigo, presynkope og svimmelhet postural.

<sup>f</sup>Forlenget QT-elektrokardiogram inkluderer forlenget QT-elektrokardiogram og unormalt QT-intervall ved elektrokardiogram.

<sup>g</sup>Hypertensjon inkluderer hypertensjon og økt blodtrykk.

<sup>h</sup>Blødning omfatter neseblødning, hemoptyse, kontusjon, hematuri, rektal blødning, vaginal blødning, hjerneblødning, traumatisk hematoma, blod i urin, konjunktival blødning, ekkymose, gingivalblødning, hematochezi, petekkier, blodblommer, spontant hematoma, bukveggshematoma, analblødning, angina bullosa

hemoragika, disseminert intravaskulær koagulasjon, øyeblikning, gastrisk blødning, gastrointestinal blødning, intrakraniell blødning, blødning subkutant, hemoroideblødning, leverhematom, intraabdominalblødning, munnblødning, øsofagusblødning, bekkenhematom, periorbitalt hematom, periorbital blødning, faryngeal blødning, lungekontusjon, purpura, retroperitonealt hematom, hudblødning, subaraknoidalblødning, divertikulum intestinal blødning, øyehematom, hematemes, hjerneblødning, leverblødning, larynxblødning, nedre gastrointestinal blødning, melena, menoragi, okkult blodpositiv, postprosedyreblødning, postmenopausal blødning, retinal blødning, skleral blødning, subdural blødning, traumatisk hemothorax, tumorblødning, øvre gastrointestinal blødning, livmorblødning og hematom på et karpunksjonssted.

<sup>i</sup> Interstitiell lungesykdom/pneumonitt omfatter pneumonitt, strålingspneumonitt, restriktiv lungesykdom, akutt lungesviktsyndrom, alveolitt, bronkiolitt, langerhanscellehistiocytose og lungestråleskade.

<sup>j</sup> Diaré inkluderer diaré, anal inkontinens, avføringstrang, hyppige tarmbevegelser og gastrointestinal hypermotilitet.

<sup>k</sup> Munntørhet inkluderer munntørhet og slimhinnetørhet.

<sup>l</sup> Abdominalsmerter inkluderer magesmerter, smerter øvre del av magen, abdominalt ubehag, nedre magesmerter og gastrointestinale smerter.

<sup>m</sup> Oppkast inkluderer brekning, oppkast og oppstøt.

<sup>n</sup> Chylous ascites inkluderer chylous ascites og ascites chylous (MedDRA LLTs).

<sup>o</sup> Utslett omfatter utslett, makulopapulært utslett, dermatitt, hudeksfoliering, makulært utslett, erytematøst utslett, urtikaria, allergisk dermatitt, eksfoliativt utslett, papulært utslett, morbilliformt utslett, kløende utslett, vesikulært utslett, sommerfuglutslett, follikulært utslett, generalisert utslett og pustuløst utslett.

<sup>p</sup> Ødem inkluderer perifert ødem, ansiktsødem, periorbitalt ødem, hevelse i ansiktet, lokalisert ødem, perifer hevelse, generalisert ødem, øyelokkødem, hevelse i øyet, lymfødem, ødem genitalt, hevelse i pungen, angioødem, øyeødem, ødem, pungødem, hudødem, hevelse, orbitalt ødem, testikkelhevelse og vulvovaginal hevelse.

<sup>q</sup> Fatigue inkluderer fatigue, asteni og ubehag.

<sup>r</sup> Basert på laboratoriemålinger. Prosentandelen beregnes basert på antall pasienter med baseline-vurdering og minst én post-baseline-vurdering som nevner, som var 806 for redusert antall lymfocytter, 830 for redusert magnesium, 814 for redusert nøytrofittall og 834 for de andre.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Forhøyede aminotransferaser (økt ASAT/ALAT)*

Basert på laboratoriefunn ble økt ALAT og ASAT rapportert hos henholdsvis 56,7 % og 61,3 % av pasientene. Grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-økninger ble rapportert hos henholdsvis 12,2 % og 10,4 % pasienter. Mediantiden til første hendelse var: ASAT-økning 4,7 uker (variasjon: 0,7, 227,9), ALAT-økning 4,4 uker (variasjon: 0,9, 186,1). Dosejustering anbefales hos pasienter som utvikler grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-økning (se pkt. 4.2).

### *Forlengt QT-intervall*

Vurdering av EKG-data fra 837 pasienter, viste at 8,1 % av pasientene hadde > 500 ms maksimal post-baseline QTcF-verdi og 21,6 % av pasientene hadde > 60 ms maksimal økning fra baseline i QTcF intervaller. Økning av QTc-verdi > 60 ms ble rapportert hos 2,0 % av pasientene ved siste post-baseline måling.

Det var ingen rapporterte tilfeller av *Torsade de pointes*, plutselig død, ventrikkeltakykardi, ventrikkelflimmer eller ventrikkelflutter relatert til selperkatidinib. En pasient (0,1 %) seponerte behandling på bakgrunn av QT-forlengelse. Doseopphold eller -justering av Retsevmo kan være nødvendig (se pkt. 4.2. og 4.4).

### *Hypertensjon*

Av de 837 pasientene som fikk blodtrykkmålinger, var maksimal median økning fra baseline systolisk trykk 32 mm Hg (variasjon: - 15, + 100). Kun 10,3 % av pasientene gikk tilbake til deres baseline grad under behandling, 40,7 % hadde et økende skifte til 1 grad, 38,5 % til 2 grader, og 9,8 % til 3 grader. Behandlingsfremkalt bivirkning med hypertensjon, ble rapportert hos 44,8 % av pasienter med tidligere forekomst av hypertensjon (28,2 % med grad 3, 4) og 41,7 % av pasienter uten tidligere forekomst av hypertensjon (14,1 % med grad 3, 4).

Totalt viste 19,8 % behandlingsfremkalt grad 3 hypertensjon (definert som maksimalt systolisk blodtrykk høyere enn 160 mm Hg). Grad 4 behandlingsfremkalt hypertensjon ble rapportert hos 0,1 % av pasientene. Diastoliske blodtrykkresultater var tilsvarende, men økningene var mindre.

To pasienter (0,2 %) stanset behandlingen permanent på grunn av hypertensjon. Dosejustering er anbefalt hos pasienter som utvikler hypertensjon (se pkt. 4.2). Selperkatiniib skal seponeres permanent dersom medisinsk signifikant hypertensjon ikke kan kontrolleres med blodtrykkssenkende behandling (se pkt. 4.4).

#### *Overfølsomhet*

Tegn og symptomer på overfølsomhet inkluderte feber, utslett og artralgi eller myalgi med samtidig redusert platetall eller økt aminotransferase. I studien LIBRETTO-001 hadde 24,0 % (201/837) av pasientene behandlet med selperkatiniib tidligere fått anti-PD 1/PD L1-immunterapi. Overfølsomhet forekom hos 5,7 % (48/837) av pasientene som fikk selperkatiniib; dette inkluderte overfølsomhet grad 3 hos 1,9 % (16/837) av pasientene.

Av de 48 pasientene med overfølsomhet hadde 54,2 % (26/48) NSCLC og hadde fått tidligere anti-PD 1/PD L1-immunterapi.

Overfølsomhet grad 3 forekom hos 3,5 % (7/201) av pasientene som tidligere var behandlet med anti-PD 1/PD L1-immunterapi.

Median tid til forekomst var 1,9 uker (variasjon: 0,7 til 203,9 uker): 1,7 uker hos pasienter med tidligere anti-PD 1/PD L1-immunterapi og 4,4 uker hos pasienter som var anti-PD 1/PD L1 immunterapi-naive.

Doseopphold eller -justering av Retsevmo kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

#### *Blødninger*

Grad  $\geq 3$  blødninger forekom hos 3,5 % av pasientene behandlet med selperkatiniib. Dette inkluderte 4 (0,5 %) pasienter med fatale blødninger, to tilfeller av cerebralblødning, og ett tilfelle av henholdsvis trakeostomiblødning og haemoptysis. Mediantiden til førstegangshendelse var 34,1 uker (variasjon: 0,1 uke til 234,6 uker). Selperkatiniib skal seponeres permanent hos pasienter med livstruende eller gjentakende alvorlig blødning (se pkt. 4.2).

#### Tilleggsinformasjon for spesielle populasjoner

##### *Pediatrik populasjon*

Tre pasienter < 18 år (variasjon: 15-17) med RET-mutert MTC deltok i LIBRETTO-001. Det var 8 pasienter < 18 år (variasjon: 12-17) med RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft deltok i LIBRETTO-121. Ingen unike sikkerhetsfunns hos barn under 18 år har blitt fastslått.

##### *Eldre*

Hos pasienter som fikk selperkatiniib var 24,7 %  $\geq 65$ -74 år, 8,6 % var 75-84 år og 1,0 % var  $\geq 85$  år. Frekvensen av rapporterte alvorlige bivirkninger var høyere hos pasienter  $\geq 65$ -74 år (58,0 %), 75-84 år (62,5 %) og  $\geq 85$  år (100,0 %), enn hos pasienter < 65 år (46,7 %). Frekvensen av bivirkninger som førte til seponering av selperkatiniib var høyere hos pasienter  $\geq 65$ -74 år (10,1 %), 75-84 år (19,4 %) og  $\geq 85$  år (37,5 %), enn hos pasienter < 65 år (7,6 %).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)

## **4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering er ikke blitt fastslått. Ved mistanke om overdosering skal egnet behandling settes i gang.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX22

#### Virkningsmekanisme

Selperkatinib er en hemmer av RET («rearranged during transfection») reseptortyrosinkinase. Selperkatinib hemmer villtype RET og multiple muterte RET isoformer, i tillegg til VEGFR1 og VEGFR3 med IC<sub>50</sub>-verdier med variasjon fra 0,92 nm til 67,8 nm. I andre enzymanalyser hemmet selperkatinib også FGFR1, 2 og 3 ved høyere konsentrasjoner som fremdeles var klinisk oppnåelige. I en bindingsanalyse ved konsentrasjonen 1 mikrom selperkatinib ble signifikant antagonistbindingsaktivitet (> 50%) observert for 5-HT (serotonin) transportør (70,2 % antagonist) og  $\alpha$ 2C adrenoeseptor (51,7 % antagonist). Konsentrasjonen 1 mikrom er ca. 7 ganger høyere enn maksimal ubundet plasmakonsentrasjon ved den effektive dosen av selperkatinib. Visse punktmutasjoner i RET, eller kromosomale forandringer som involverer RET-fusjoner med ulike partnere som kan resultere i konstitutivt, aktiverte, kimeriske RET-fusjonsproteiner, kan virke som onkogene drivere ved å fremme celleproliferasjon av tumorcellelinjer. I *in vitro* og *in vivo* tumormodeller demonstrerte selperkatinib anti-tumoraktivitet i celler som inneholdt konstitutiv aktivering av RET-protein, som resultat av genfusjoner og -mutasjoner, inkludert CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M, og RET M918T. I tillegg viste selperkatinib anti-tumor aktivitet i intrakranielt implanterte mus med pasientderivert RET-fusjonspositiv tumor.

#### Farmakodynamiske effekter

##### *Kardiologisk elektrofysiologi*

I en grundig QT-studie med positiv kontroll hos 32 friske personer, ble det ikke funnet noen store endringer (det vil si > 20ms) i QTcF-intervall ved selperkatinibkonsentrasjoner tilsvarende de observert med en terapeutisk doseplan. En eksponering-respons analyse indikerte at supratherapeutiske konsentrasjoner kunne føre til en økning i QTc > 20 ms. Forlenget QT-intervall ble rapportert hos pasienter som fikk selperkatinib. Doseopphold eller -justering kan derfor være nødvendig hos pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Retsevmo ble vurdert hos voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv NSCLC og RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft, og hos voksne og ungdom med RET-mutert MTC i en fase 1/2, multisenter, åpen, enkeltarmet klinisk studie: LIBRETTO-001. Denne studien besto av to deler: fase 1 (opptrapping av dose) og fase 2 (utvidelse av dose). Det primære målet med fase 1-delen var å bestemme den anbefalte fase 2-dosen av selperkatinib. Det primære målet med fase 2 var å vurdere anti-tumor aktiviteten til selperkatinib ved å bestemme ORR, evaluert av en uavhengig vurderingskomite. Pasienter med målbar eller ikke målbar sykdom fastsatt ved RECIST 1.1 med påvist endring i RET-tumorgenet, og som hadde feilet eller var intolerante mot standardbehandling ble inkludert i studien. Pasienter med CNS-metastaser var kvalifiserte dersom de var stabile, mens pasienter med symptomatisk primær CNS-tumor, metastaser, leptomeningeal karsinomatose eller ryggmargskompresjon ble ekskludert. Pasienter med kjent primær driver-alterasjon annen enn RET, klinisk signifikant aktiv kardiovaskulær sykdom eller tidligere hjerteinfarkt, QTcF intervall > 470 ms, ble ekskludert.

Pasienter i fase 2-delen av studien fikk Retsevmo 160 mg oralt to ganger daglig inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Identifisering av en RET-genalterasjon ble bestemt i forkant på lokale laboratorier ved bruk dypsekvensering (NGS), polymerase kjedereaksjon (PCR), eller fluorescerende *in situ* hybridisering (FISH). Det primære effektendepunktet var total responsrate (ORR) i henhold til RECIST v1.1 som evaluert av en blindet uavhengig granskingskomité (IRC).

Sekundære effektendepunkt inkluderte responsvarighet (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS).

#### Behandlingsnaiv RET fusjonspositiv NSCLC

Av de 362 RET-fusjonspositive NSCLC-pasientene som ble inkludert i LIBRETTO-001, var 69 behandlingsnaive. Medianalderen var 63 år (variasjon 23 år til 92 år). 62,3 % av pasientene var kvinner. 69,6 % av pasientene var hvite, 18,8 % var av asiatisk opprinnelse, 5,8 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 69,6 % hadde aldri røykt. De fleste pasientene (98,6 %) hadde metastatisk sykdom ved inkludering og 23,2 % hadde CNS-metastaser ved baseline som vurdert av utprøver. ECOG-funksjonsstatus ble rapportert som 0-1 (94,2 %) eller 2 (5,8 %). Den vanligste fusjonspartneren var KIF5B (69,6 %), etterfulgt av CCDC6 (14,5 %) og deretter NCOA4 (1,4 %). Effekteresultater for behandlingsnaive RET-fusjonspositive NSCLC-pasienter er oppsummert i tabell 4.

**Tabell 4 Objektiv respons og responsvarighet**

	<b>Pasienter kvalifisert for effektvurdering IRC-vurdering</b>
N	69
<b>Objektiv respons (CR + PR)</b>	
% (95 % KI)	82,6 (71,6, 90,7)
Komplett respons n (%)	5 (7,2)
Partiell respons n (%)	52 (75,4)
<b>Responsvarighet (måneder)*</b>	
Median, 95 % KI	20,23 (15,4, 29,5)
<b>Andel (%) av pasienter med responsvarighet</b>	
≥ 6 måneder (95 % KI)	87,5 (75,5, 93,8)
≥ 12 måneder (95 % KI)	66,7 (52,4, 77,6)

\*Median oppfølgingstid var 37,09 måneder (25., 75. persentil: 24,0, 45,1)

Dataskjæringsdato: 13. januar 2023.

#### Tidligere behandlet RET fusjonspositiv NSCLC

Totalt 247 pasienter hadde tidligere fått platinabasert kjemoterapi. Medianalderen var 61 år (variasjon 23 år til 81 år). 56,7 % av pasientene var kvinner. 43,7 % av pasientene var hvite, 47,8 % var av asiatisk opprinnelse, 4,9 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 66,8 % hadde aldri røykt. De fleste pasientene (98,8 %) hadde metastatisk sykdom ved inkludering og 31,2 % hadde CNS-metastaser ved baseline som vurdert av utprøver. ECOG-funksjonsstatus ble rapportert som 0-1 (97,1 %) eller 2 (2,8 %). Den vanligste fusjonspartneren var KIF5B (61,9 %), etterfulgt av CCDC6 (21,5 %) og deretter NCOA4 (2,0 %). Median antall tidligere systemiske behandlinger var 2 (variasjon 1–15) og 43,3 % (n = 107/247) mottok 3 eller flere tidligere systemiske behandlingsregimer; tidligere behandlinger inkluderte anti-PD 1/PD L1-terapi (58,3 %), multikinasehemmer (MKI) (31,6 %) og taxaner (34,8 %); 41,3 % hadde annen systemisk behandling. Effekteresultater for tidligere behandlede RET-fusjonspositive NSCLC-pasienter er oppsummert i tabell 5.

**Tabell 5 Objektiv respons og responsvarighet**

	<b>Pasienter kvalifisert for effektvurdering IRC-vurdering</b>
N	247
<b>Objektiv respons (CR + PR)</b>	
% (95 % KI)	61,5 (55,2, 67,6)
Komplett respons n (%)	20 (8,1)
Partiell respons n (%)	132 (53,4)
<b>Responsvarighet (måneder)*</b>	
Median (95 % KI)	31,6 (20,4, 42,3)
<b>Andel (%) av pasienter med responsvarighet</b>	
≥ 6 måneder (95 % KI)	87,0 (80,4, 91,5)
≥ 12 måneder (95 % KI)	73,0 (65,0, 79,5)

\*Median oppfølgingstid var 39,52 måneder (25., 75. persentil: 24,6, 45,0)

Dataskjæringsdato: 13. januar 2023.

#### *CNS respons i RET-fusjonspositiv NSCLC*

CNS ORR vurdert av IRC var 84,6 % (22/26; 95 % KI: 65,1, 95,6) hos 26 pasienter med målbar sykdom. CR ble observert hos 7 (26,9 %) pasienter og PR hos 15 (57,5 %) pasienter. Median CNS DOR var 9,36 måneder (95 % KI: 7,4, 15,3).

#### *Systemisk behandlings-naiv RET-fusjons-positiv skjoldbruskkjertelkreft*

Av de RET-fusjonspositive skjoldbruskkjertelkreft-pasientene som var naive til annen systemisk behandling enn radioaktivt jod, og registrert i LIBRETTO-001, hadde 24 pasienter muligheten til å bli fulgt i minst 6 måneder og ble vurdert å være kvalifiserte for effektvurdering Medianalderen var 60,5 år (variasjon 20 til 84 år). 58,3 % av pasientene var menn. 75 % av pasientene var hvite. ECOG-funksjonsstatus ble rapportert som 0-1 (95,8 %) eller 2 (4,2 %). 100% av pasientene hadde en historie med metastatisk sykdom. 22 av de 24 pasientene (91,7 %) fikk radioaktivt jod før inklusjon og ble derfor ansett som radioaktivt jod-refraktær. De ulike histologiene representert hos de 24 pasientene inkluderte: papillær (n = 23) og dårlig differensiert (n = 1). Den vanligste fusjonspartneren var CCDC6 (45,8 %) etterfulgt av NCOA4 (20,8 %). Effekterresultater for systemisk behandlingsnaive RET-fusjonspositive pasienter med skjoldbruskkjertelkreft er oppsummert i tabell 6.

**Tabell 6 Objektiv respons og responsvarighet**

	<b>Pasienter kvalifisert for effektvurdering IRC-vurdering</b>
N	24
<b>Objektiv respons (CR + PR)</b>	
% (95 % KI)	95,8 (78,9, 99,9)
Komplett respons n (%)	5 (20,8)
Partiell respons n (%)	18 (75,0)
<b>Responsvarighet (måneder)*</b>	
Median (95 % KI)	NE (42,8, NE)
<b>Hypighet (%) av pasienter med responsvarighet</b>	
≥ 12 måneder (95% KI)	100,0 (NE, NE)
≥ 24 måneder (95% KI)	90,9 (50,8, 98,7)



NE = ikke vurderbart

\*Median oppfølgingstid var 17,81 måneder (25., 75. persentil: 9,2, 42,3)

Dataskjæringsdato: 13. januar 2023.

#### Tidligere behandlet RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft

Blant de RET-fusjonspositive skjoldbruskkjertelkreftpasientene tidligere behandlet med annen systemisk behandling enn radioaktiv jod og registrert i LIBRETTO-001, hadde 41 pasienter muligheten til å bli fulgt opp i minst 6 måneder og ble vurdert å være kvalifiserte for effektvurdering. Median alder var 58 år (variasjon 25 til 88 år). 43,9 % av pasientene var menn. 58,5 % av pasientene var hvite, 29,3 % var av asiatisk opprinnelse, og 7,3 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse. ECOG-funksjonsstatus ble rapportert som 0-1 (92,7 %) eller 2 (7,3 %). 100 % av pasientene hadde metastatisk sykdom. Pasientene hadde fått en median av 3 tidligere systemiske behandlinger (variasjon: 1-7). De vanligste tidligere behandlinger inkluderte radioaktiv jod (73,2 %), MKI (85,4 %). 9,8 % hadde fått annen systemisk behandling. De ulike histologiene representert hos de 41 pasientene inkluderte: papillær (n = 31), dårlig differensiert (n = 5), anaplastisk (n = 4) og Hürthle celle (n = 1). Den vanligste fusjonspartneren var CCDC6 (61,0 %) etterfulgt av NCOA4 (19,56 %). Effekteresultater for tidligere behandlet RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft er oppsummert i tabell 7.

**Tabell 7 Objektiv respons og responsvarighet**

	<b>Pasienter kvalifisert for effektvurdering IRC-vurdering</b>
N	41
<b>Objektiv respons (CR + PR)</b>	
% (95 % KI)	85,4 (70,8, 94,4)
Komplett respons n (%)	5 (12,2)
Partiell respons n (%)	30 (73,2)
<b>Responsvarighet (måneder)*</b>	
Median (95 % KI)	26,7 (12,1, NE)
<b>Hyppighet (%) av pasienter med responsvarighet</b>	
≥ 12 måneder (95% KI)	71,7 (52,4, 84,2)
≥ 24 måneder (95% KI)	50,7 (30,4, 67,8)

NE = ikke vurderbart

\*Median oppfølgingstid var 33,87 måneder (25., 75. persentil: 12,9, 44,8)

Dataskjæringsdato: 13. januar 2023.

#### Vandetanib og kabozantinib naiv RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft

Av de 324 RET-muterte MTC-pasientene som ble inkludert i LIBRETTO-001, var 143 naive til behandling med kabozantinib og vandetanib. Av disse var 116 behandlingsnaive til annen systemisk behandling og 27 hadde tidligere mottatt annen systemisk behandling. Blant pasienter som var naive for kabozantinib og vandetanib, var medianalderen 57 år (variasjon 15 til 87 år). 2 pasienter (1,4 %) var < 18 år. 58,0 % av pasientene var menn. 86,7 % av pasientene var hvite, 5,6 % var av asiatisk opprinnelse, 1,4 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse. De fleste pasientene (97,9 %) hadde metastatisk sykdom ved inkludering. ECOG-funksjonsstatus ble rapportert som 0-1 (95,9 %) eller 2 (4,2 %). Den vanligste mutasjonen var M918T (60,1 %), etterfulgt av ekstracellulære cysteinmutasjoner (23,8 %). Effekteresultater for kabozantinib- og vandetanib-behandlingsnaive RET-muterte MTC-pasienter er oppsummert i tabell 8.

**Tabell 8 Objektiv respons og responsvarighet**

	<b>Pasienter kvalifisert for effektvurdering IRC -vurdering</b>
N	143
<b>Objektiv respons (CR + PR)</b>	
% (95 % KI)	82,5 (75,3, 88,4)
Komplett respons n (%)	34 (23,8)
Partiell respons n (%)	84 (58,7)
<b>Responsvarighet (måneder)*</b>	
Median, 95 % KI	NE (51,3, NE)
<b>Andel (%) av responsvarighet</b>	
≥ 12 måneder (95 % KI)	91,4 (84,6, 95,3)
≥ 24 måneder (95 % KI)	84,1 (75,9, 89,7)

NE = ikke vurderbart,

\*Median oppfølgingstid var 39,4 måneder (25., 75. persentil: 32,3, 45,4).

Dataskjæringsdato: 13. januar 2023.

#### Tidligere behandlet RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft

Av de RET-muterte MTC-pasientene inkludert i LIBRETTO-001, var 152 tidligere behandlet med kaboantinib og/eller vandetanib, og ble vurdert å være kvalifisert for effektvurdering. Medianalder for den primære analysepopulasjonen var 58 år (variasjon: 17 år til 90 år); én pasient (0,7 %) var < 18 år. 63,8 % av pasientene var menn. 90,1 % av pasienter var hvite, 1,3 % var av asiatisk opprinnelse og 1,3 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse. ECOG-funksjonsstatus ble rapportert som 0-1 (92,7 %) eller 2 (7,2 %). 98,0 % av pasientene hadde metastatisk sykdom. Den vanligste mutasjonen var M918T (65,1 %), etterfulgt av ekstracellulære cysteinmutasjoner (15,8 %). 100 % (n = 152) av pasientene hadde fått tidligere systemisk behandling med en median på 2 tidligere systemiske behandlingsregimer og 27,6 % (n = 42) fikk 3 eller flere systemiske behandlingsregimer. Effekteresultater for tidligere behandlet RET-mutert MTC er oppsummert i tabell 9.

**Tabell 9 Objektiv respons og responsvarighet**

	<b>Pasienter kvalifisert for effektvurdering IRC-vurdering</b>
N	152
<b>Objektiv respons (CR + PR)</b>	
% (95 % KI)	77,6 (70,2, 84,0)
Komplett respons n (%)	19 (12,5)
Partiell respons n (%)	99 (65,1)
<b>Responsvarighet (måneder)*</b>	
Median (95 % KI)	45,3 (33,6, NE)
<b>Andel (%) av responsvarighet</b>	
≥ 12 måneder (95 % KI)	83,0 (74,6, 88,8)
≥ 24 måneder (95 % KI)	66,4 (56,3, 74,7)

NE = ikke vurderbart

\*Median oppfølgingstid var 38,3 måneder (25., 75. persentil: 23,0, 46,1).

Dataskjæringsdato: 13. januar 2023.

#### Pediatrik populasjon

Per 13. januar 2023 har 10 pasienter med RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft i alderen 12 til ≤ 21 år blitt behandlet i LIBRETTO-121, en pågående fase 1/2-studie hos pediatrike pasienter med en avansert solid tumor eller primær CNS-tumor med en aktiverende RET-endering. Av disse 10 pasientene var 8 pasienter under 18 år. Av de 10 pasientene var 4 tidligere behandlet med kun radioaktivt jod, 2 hadde tidligere fått systemisk behandling som ikke inkluderte radioaktivt jod, og 4 var ikke tidligere behandlet med systemisk behandling. For alle 10 pasienter, per IRC, var objektiv

responsrate 60,0 % (95 % KI: 26,2; 87,8). 3 pasienter hadde bekreftet komplett respons, mens 3 pasienter hadde bekreftet partiell respons.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med selperkatinib 6 måneder og yngre for solide tumorer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med selperkatinib i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved recidiverende/resistente solide tumorer, inkludert RET-fusjonspositive solide, RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft og andre tumorer med RET-alterasjon/aktivering (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

### Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Selperkatinib farmakokinetikk ble evaluert hos pasienter med lokalt avanserte eller metastatiske solide tumorer; pasientene fikk 160 mg to ganger daglig med mindre annet var spesifisert. Steady-state selperkatinib AUC og  $C_{max}$  økte lineært til supralineært proporsjonalt med dosen ved doser fra 20 mg en gang daglig til 240 mg to ganger daglig.

Steady-state ble oppnådd etter omtrent 7 dager og median akkumulert ratio etter administrering av 160 mg to ganger daglig var 3,4 ganger. Gjennomsnittlig steady-state for selperkatinib [variasjonskoeffisient (CV %)]  $C_{max}$  var 2980 (53 %) ng/ml og  $AUC_{0-24h}$  var 51600 (58 %) ng\*t/ml.

*In vivo*-studier indikerer at selperkatinib er en mild hemmer av P-gp.

*In vitro* studier indikerer at selperkatinib ikke hemmer eller induserer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante konsentrasjoner. *In vitro* studier indikerer at selperkatinib hemmer MATE1, og BCRP, men ikke OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, og MATE2-K ved klinisk relevante konsentrasjoner. Selperkatinib kan øke serumkreatinin ved å senke nyretubulær sekresjon av kreatinin ved hemming av MATE1.

### Absorpsjon

Retsevmo ble raskt absorbert etter en oral dose på 160 mg, med  $T_{max}$  på omtrent 2 timer. Geometrisk gjennomsnitt absolutt oral biotilgjengelighet var 73,2 % (variasjon: 60,2-81,5 %).

#### *Påvikning av mat*

Sammenliknet med selperkatinib AUC og  $C_{max}$  i fastende tilstand, økte selperkatinib AUC med 9 % og  $C_{max}$  ble redusert med 14 % etter oral administrering av en enkelt 160 mg dose sammen med et fettrikt måltid til friske personer. Disse endringene ble ikke ansett klinisk relevante og selperkatinib kan derfor tas med eller uten mat.

### Distribusjon

Gjennomsnittlig (CV %) selperkatinib distribusjonsvolum ( $V_{ss}/F$ ) estimert av en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er 191 (69 %) l etter oral administrering av selperkatinib hos voksne pasienter. Selperkatinib er 96 % bundet til humane plasmaproteiner *in vitro* og binding er uavhengig av konsentrasjon. Blod-til-plasma konsentrasjonsratio er 0,7.

## Biotransformasjon

Selperkatinib metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4. Etter oral administrering av en enkelt [<sup>14</sup>C] radiomerket 160 mg dose med selperkatinib til friske personer, besto 86 % av de målte radioaktive komponentene i plasma av uforandret selperkatinib.

## Eliminasjon

Gjennomsnittlig (CV %) selperkatinib clearance (CL/F) er 6,0 (49 %) l/t og halveringstiden er 22 timer etter oral administrering av selperkatinib hos voksne pasienter. Etter oral administrering av en enkelt [<sup>14</sup>C] radiomerket 160 mg dose med selperkatinib til friske personer, ble 69 % (14 % uforandret) av den administrerte radioaktiviteten gjenfunnet i avføring og 24 % (11,5 % uforandret) gjenfunnet i urin.

## Spesielle populasjoner

### *Alder, kjønn og kroppsvekt*

Alder (variasjon: 15 år til 90 år) eller kjønn hadde ingen betydningsfull klinisk effekt på farmakokinetikken til Retsevmo. Pasienter med kroppsvekt < 50 kg skal starte Retsevmo-behandling med en dose på 120 mg to ganger daglig, mens pasienter ≥ 50 kg skal starte Retsevmo-behandling med en dose på 160 mg to ganger daglig.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Selperkatinib AUC<sub>0-∞</sub> økte med 7 % hos personer med lett nedsatt leverfunksjon, 32 % hos personer med moderat Child-Pugh klassifisering. Selperkatinib eksponering (AUC) hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er derfor sammenliknbar med eksponering hos friske personer ved administrering av en dose på 160 mg. Selperkatinib AUC<sub>0-∞</sub> økte med 77 % hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Det finnes begrensede kliniske data på sikkerhet av selperkatinib hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering er derfor anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

I en klinisk farmakologisk studie som brukte enkeltdose selperkatinib 160 mg var eksponering (AUC) uforandret hos personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Slutfase nyresykdom (eGFR < 15ml/min) og dialysepasienter er ikke studert.

### *Pediatrik populasjon*

Basert på begrenset farmakokinetisk data var C<sub>max</sub> og AUC lik hos ungdom på 12-18 år og voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Gjentatte dosestudier ble utført hos juvenile og unge/voksne rotter og unge/voksne minigris for å karakterisere toksisitet. Målorganer for toksisitet felles for rotte og minigris var det hematopoetiske system, lymfevev, tunge, bukspyttkjertelen, magetarmkanalen, epifysevekstskive og mannlig reproduksjonsvev. Toksisitet i disse vevene var generelt reversibel, med unntak av toksisitet i testikkel hos unge/voksne og juvenile dyr, og endringer i vekstplater hos juvenile rotter. Reversibel toksisitet ble observert i ovarier kun hos minigris. Ved høye doser førte toksisitet i magetarmkanalen til morbiditet ved eksponering hos minigris, som var generelt lavere enn eksponering fastsatt hos menneske ved anbefalt dose. I én minigrisstudie hadde hunngrisene en liten, reversibel økning i QTc-forlengelse med omtrent 12 % sammenliknet med kontroll, og 7 % sammenliknet med pre-doseverdier. Målorganer for toksisitet observert kun hos rotter var fortann, lever, vagina, lunger, Brunners kjertel og mineralisering i flere vev assosiert med hyperfosfatemi. Disse forgiftningene som kun forekom i disse organene hos rotter var reversible.

## Juvenil toksisitet

Eksposering for selperkatiniib omtrent 0,5-2 ganger eksposeringen hos voksne mennesker forårsaket dødelighet hos rotter yngre enn 21 dager. Sammenlignbar eksposering ble tolerert hos rotter eldre enn 21 dager.

Juvenile og unge/voksne rotter og unge/voksne minigriser med åpne vekstplater som fikk administrert selperkatiniib viste mikroskopiske endringer av hypertrofi, hyperplasi og dysplasi av vekstplatebrusk. Hos juvenile rotter var dysplasien ved vekstplatene irreversibel og assosiert med redusert lårbenslengde og reduksjoner i beinmineralitet. Skjelettforandringer ble observert ved eksposeringsnivåer tilsvarende de som ble sett hos voksne pasienter som tok den anbefalte dosen på 160 mg to ganger daglig.

Juvenile hannrotter som fikk administrert selperkatiniib og som fikk nå reproduktiv alder etter avsluttet administrering, viste redusert reproduksjonsevne når de paret med ubehandlede hunnrotter. Reduserte fertilitets- og kopulasjonsindekser, økte tap før og etter implantasjon og redusert antall levedyktige embryoer, ble observert ved en eksposering på omtrent 3,4 ganger den effektive eksposeringen hos voksne.

### Gentoksisitet

Selperkatiniib er ikke gentoksisk ved terapeutiske doser. I en *in vivo* mikronukleusanalyse hos rotter, var selperkatiniib positiv ved konsentrasjoner > 7 ganger  $C_{max}$  ved human dose på 160 mg to ganger daglig. I en *in vitro* mikronukleusanalyse i humane perifert blodlymfocytter, ble en tvetydig respons observert ved en konsentrasjon på omtrent 485 ganger  $C_{max}$  ved human dose.

### *Mutagenese*

Selperkatiniib forårsaket ikke mutasjoner i en bakteriell mutageneseanalyse.

### Karsinogenitet

Langtidsstudier for å vurdere karsinogent potensiale av selperkatiniib er ikke blitt utført.

### Embryotoksisitet/Teratogenitet

Basert på data fra reproduksjonsstudier i dyr og dets virkningsmekanisme, kan selperkatiniib forårsake fosterskader ved administrering til gravide. Administrering av selperkatiniib til drektige rotter under organogenese ved maternelle eksposeringer som var tilsvarende den anbefalte humandose på 160 mg to ganger daglig, resulterte i embryoletalitet og misdannelser.

### Reproduksjonstoksisitet

Resultater fra studier utført hos rotter og minigris antyder at selperkatiniib kan svekke fertilitet hos menn og kvinner.

I en fertilitetsstudie hos hannrotter ble det observert doseavhengig uttømming av kimceller og spermatid retensjon ved subklinisk AUC-basert eksposeringsnivå (0,2 ganger den kliniske eksposeringen ved anbefalt human dose). Disse effektene ble assosiert med redusert organvekt, redusert spermobiliteit, og økning i antall unormale spermier ved AUC-baserte eksposeringsnivåer på omtrent det dobbelte av klinisk eksposering ved anbefalt human dose. Mikroskopiske funn i fertilitetsstudien hos hannrotter var konsistente med effektene ved gjentatte dosestudier hos rotter og minigris, der doseavhengig, ikke-reversibel testikkeldegenerering ble assosiert med nedsatt luminal sperm i bitestikkel ved subklinisk AUC-baserte eksposeringsnivåer (0,1 til 0,4 ganger den kliniske eksposeringen ved den anbefalte humane dosen).

I en fertilitets- og tidlig embryonisk studie hos hunnrotter, ble det observert en reduksjon i antall brunstsykluser i tillegg til embryoletalitet ved AUC-baserte eksposeringsnivåer omtrent likeverdige klinisk eksposering ved anbefalt human dose. Ved gjentatte dosestudier hos rotter, ble det lagt merke til reversibel, økt vaginal slimdannelse med individuell forhorning av celler og endret brunstsyklus

ved klinisk relevante AUC-baserte eksponeringsnivåer. Hos minigris ble det observert redusert corpus luteum og/eller corpus luteumcyster ved subkliniske AUC-baserte kliniske eksponeringsnivåer (0,07 til 0,3 ganger klinisk eksponering ved anbefalt human dose).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Silika, kolloidal vannfri

#### Kapselskall

*Retsevmo 40 mg hard kapsel*

Gelatin  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid (E172)

*Retsevmo 80 mg hard kapsel*

Gelatin  
Titandioksid (E171)  
Briljantblå FCF (E133)

#### Sammensetning av kapsel med sort blekk

Skjellakk  
Etanol (96 %)  
Isopropanol  
Butanol  
Propylenglykol  
Vann, rensset  
Ammoniakkoppløsning, konsentrert  
Kaliumhydroksid  
Jernoksid, sort

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Plastboks

Hver pakning inneholder 1 HDPE-boks med skrulokk av plast.

*Retsevmo 40 mg harde kapsler*

Retsevmo 40 mg harde kapsler leveres i HDPE-bokser med 60 stk.

*Retsevmo 80 mg harde kapsler*

Retsevmo 80 mg harde kapsler leveres i HDPE-bokser med 60 eller 120 stk.

#### Blisterpakning

*Retsevmo 40 mg harde kapsler*

Leveres som PCTFE/PVC-blistere forseget med aluminiumsfolie i blisterkort i pakninger med 14, 42, 56 eller 168 harde kapsler.

*Retsevmo 80 mg harde kapsler*

Leveres som PCTFE/PVC-blistere forseget med aluminiumsfolie i blisterkort i pakninger med 14, 28, 56 eller 112 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. februar 2021

Dato for siste fornyelse: 05. januar 2024

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK  
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**



## A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Lilly, S.A  
Avda. De la Industria, 30  
28108 Alcobendas, Madrid  
Spania

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg 1, Preparatomtale, pkt. 4.2)

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

## E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14a(4) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å videre bekrefte effekt og sikkerhet av selperkatinib i behandling av pasienter med RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn den kliniske studierapporten fra	31. desember 2024

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
fase 3-studien J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) som sammenlikner selperkatiniib med platinabasert og pemtreksedbehandling med eller uten pembrolizumab hos pasienter med lokal avansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv ikke-epitelcelle NSCLC innen	
For å videre bekrefte effekt og sikkerhet av selperkatiniib i behandling av pasienter med RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn den kliniske rapporten fra fase 3-studien J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) som sammenlikner selperkatiniib med legenes valg av kabozantinib eller vandetanib hos pasienter med progressiv, avansert, kinasehemmer-naiv, RET-mutert MTC innen	30.september 2025
For ytterligere å bekrefte effekt og sikkerhet av selperkatiniib ved behandling av pasienter med RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige dataene fra studien LIBRETTO-121.	30. juni 2025
For ytterligere å bekrefte effekt og sikkerhet av selpekcatiniib ved behandling av pasienter med systemisk behandlingsnaiv RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn endelige data fra kohort 2 i den pivotale studien LIBRETTO-001.	31. desember 2025

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**PLASTBOKS - ESKER FOR 40 MG HARDE KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 40 mg harde kapsler  
selperkatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver harde kapsel inneholder 40 mg selperkatinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

60 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast ubrukt innhold på riktig måte.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1527/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Retsevmo 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**PLASTBOKSETIKETT FOR 40 MG HARDE KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 40 mg harde kapsler  
selperkatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver harde kapsel inneholder 40 mg selperkatinib

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

60 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Brukes ikke ved brudd på indre emballasje.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast ubrukt innhold på riktig måte.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly logo

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1527/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**BLISTERPAKNING - ESKER FOR 40 MG HARDE KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 40 mg harde kapsler  
selperkatiniib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver harde kapsel inneholder 40 mg selperkatiniib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

14 harde kapsler  
42 harde kapsler  
56 harde kapsler  
168 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast ubrukt innhold på riktig måte.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1527/004 (14 harde kapsler)  
EU/1/20/1527/005 (42 harde kapsler)  
EU/1/20/1527/006 (56 harde kapsler)  
EU/1/20/1527/007 (168 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Retsevmo 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING – BLISTERKORT FOR 40 MG HARDE KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 40 mg harde kapsler  
selperkatiniib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ANNET**

morgen

kveld

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**BLISTERPAKNING – BLISTER TIL BRUK INNE I BLISTERKORT FOR 40 MG HARDE**  
**KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 40 mg  
selperkatinib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**PLASTBOKS - ESKER FOR 80 MG HARDE KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 80 mg harde kapsler  
selperkatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver harde kapsel inneholder 80 mg selperkatinib

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

60 harde kapsler  
120 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast ubrukt innhold på riktig måte.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1527/002 (60 kapsler, harde)

EU/1/20/1527/003 (120 kapsler, harde)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Retsevmo 80 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**PLASTBOKSETIKETT FOR 80 MG HARDE KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 80 mg harde kapsler  
selperkatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver harde kapsel inneholder 80 mg selperkatinib

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

60 harde kapsler  
120 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Brukes ikke ved brudd på indre emballasje.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast ubrukt innhold på riktig måte.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly logo

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1527/002 (60 harde kapsler)

EU/1/20/1527/003 (120 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**BLISTERPAKNING - ESKER FOR 80 MG HARDE KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 80 mg harde kapsler  
selperkatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver harde kapsel inneholder 80 mg selperkatinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

14 harde kapsler  
28 harde kapsler  
56 harde kapsler  
112 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast ubrukt innhold på riktig måte.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1527/008 (14 harde kapsler)  
EU/1/20/1527/009 (28 harde kapsler)  
EU/1/20/1527/010 (56 harde kapsler)  
EU/1/20/1527/011 (112 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Retsevmo 80 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**BLISTERPAKNING – BLISTERKORT FOR 80 MG HARDE KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 80 mg harde kapsler  
selperkatinib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

morgen

kveld

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**BLISTERPAKNING – BLISTER TIL BRUK INNE I BLISTERKORT FOR 80 MG HARDE**  
**KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 80 mg  
selperkatiniib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Retsevmo 40 mg harde kapsler**

**Retsevmo 80 mg harde kapsler**  
selperkatiniib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Dette pakningsvedlegget har blitt skrevet til personen som tar legemidlet. Dersom du gir dette legemidlet til barnet ditt, erstatt i hvert tilfelle «du» med «ditt barn».

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Retsevmo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Retsevmo
3. Hvordan du bruker Retsevmo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Retsevmo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Retsevmo er og hva det brukes mot**

Retsevmo er et legemiddel mot kreft. Det inneholder virkestoffet selperkatiniib.

Det brukes for å behandle følgende krefttyper som forårsakes av visse unormale endringer i RET-genet, og som har spredd seg og/eller ikke kan fjernes med kirurgi:

- En type lungekreft, som kalles ikke-småcellet lungekreft, hos voksne som ikke tidligere har mottatt behandling med RET-hemmer legemiddel.
- Skjoldbruskkjertelkreft (alle typer) hos voksne og ungdom over 12 år, dersom behandling med radioaktivt jod, når det er aktuelt, ikke har klart å kontrollere kreften din.
- En sjelden type skjoldbruskkjertelkreft som kalles medullær skjoldbruskkjertelkreft, hos voksne og ungdom over 12 år.

Legen vil ta en test for å sjekke om din krefttype har en endring i RET-genet for å forsikre seg om at Retsevmo er riktig for deg.

### **Hvordan Retsevmo virker**

Hos pasienter som har en krefttype med et endret RET-gen, vil endringen i genet føre til at kroppen lager et unormalt RET-protein. Dette kan føre til ukontrollert cellevekst og kreft. Retsevmo blokkerer virkningen av det unormale RET-proteinet og kan dermed forsinke eller stoppe veksten av kreften. Den kan også hjelpe med å krympe svulsten.

Snakk med legen dersom du har noen spørsmål om hvordan Retsevmo virker og hvorfor dette legemidlet er forskrevet til deg.

## 2. Hva du må vite før du bruker Retsevmo

### Bruk ikke Retsevmo

- dersom du er allergisk overfor selperkatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Retsevmo:

- Dersom du har andre lunge- eller pusteproblemer enn lungekreft.
- Dersom du har høyt blodtrykk.
- Dersom du har blitt fortalt at du har en unormalitet i elektrokardiogrammet etter at det har blitt foretatt elektrokardiogram (EKG), kjent som forlenget QT-intervall.
- Dersom du har problemer med skjoldbruskkjertelen eller nivåene av skjoldbruskkjertelhormon.
- Retsevmo kan påvirke fertilitet hos kvinner og menn, noe som kan påvirke din evne til å få barn. Snakk med legen dersom dette er en bekymring for deg.
- Dersom du nylig har hatt en stor blødning.

Retsevmo kan føre til overfølsomhetsreaksjoner, som feber, utslett og smerte. Snakk med lege dersom du opplever noen av disse reaksjonene. Etter en sjekk av symptomene dine, kan legen be deg om å ta kortikosteroider inntil bedring av symptomene dine.

En rask nedbrytning av kreftceller (tumorlysesyndrom, TLS) kan oppstå når du tar Retsevmo. Dette kan forårsake uregelmessig hjerterytme, nyresvikt eller unormale blodprøveresultater. Snakk med legen din dersom du tidligere har hatt nyreproblemer eller lavt blodtrykk, fordi dette kan øke risikoen forbundet med TLS.

Se avsnitt 4, «mulige bivirkninger» og snakk med legen dersom du har noen symptomer.

### Hva legen vil sjekke før og under din behandling

- Retsevmo kan forårsake alvorlig, livstruende eller dødelig betennelse i lungene. Legen din vil overvåke deg før og under behandling med Retsevmo for symptomer. Fortell legen din umiddelbart hvis du merker noen symptomer på lungeproblemer, inkludert pustevansker, hoste og økt temperatur.
- Retsevmo kan påvirke blodtrykket ditt. Du vil få blodtrykket ditt målt før og under behandlingen med Retsevmo.
- Retsevmo kan påvirke hvordan leveren din virker. Fortell legen umiddelbart dersom du får symptomer på leverproblemer inkludert: gulsott (gulaktig misfarging av huden og øynene), appetittløshet, kvalme og oppkast eller smerter i øvre høyre side av magen.
- Retsevmo kan resultere i unormale EKG-er. Du vil få utført et EKG før og under behandlingen med Retsevmo. Fortell legen dersom du opplever å besvime, fordi det kan være symptom på unormal EKG.
- Retsevmo kan påvirke hvordan skjoldbruskkjertelen din fungerer. Legen din vil overvåke skjoldbruskkjertelfunksjonen din før og under behandling med Retsevmo.
- Det vil tas jevnlig blodprøver av deg før og under behandlingen med Retsevmo for å sjekke leverfunksjonen og elektrolytter (som natrium, kalium, magnesium og kalsium) i blodet ditt.
- Hvis du er i alderen 12-18 år, kan legen overvåke veksten din under behandlingen.

### Barn og ungdom

Retsevmo er ikke ment for bruk hos pasienter under 18 år for å behandle lungekreft.

Indikasjonene skjoldbruskkjertelkreft (inkludert medullær skjoldbruskkjertelkreft) omfatter ikke barn yngre enn 12 år.

### Andre legemidler og Retsevmo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell lege eller apotek spesielt før du tar Retsevmo dersom du tar følgende:

- legemidler som kan øke konsentrasjonen av Retsevmo i blodet:
  - o Klaritromycin (brukes mot bakterieinfeksjoner)
  - o Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (brukes for å behandle soppinfeksjoner)
  - o Atazanavir, ritonavir, kobicistat (brukes til å behandle hivinfeksjoner/aids)
- legemidler som kan redusere effekten av Retsevmo:
  - o Karbamazepin (brukes til å behandle epilepsi, nervesmerter, bipolar lidelse))
  - o Rifampicin (brukes til å behandle tuberkulose (TB) og visse andre infeksjoner)
  - o Johannesurt (et plantebasert legemiddel som brukes for å behandle mild depresjon og angst)
  - o Omeprazol, lanzoprazol og andre protonpumpehemmere, brukes til å behandle «halsbrann», magesår og refluks. Ta Retsevmo sammen med et måltid dersom du bruker noen av disse legemidlene.
  - o Ranitidin, famotidin eller andre H2-blokkere som brukes til å behandle magesår og sure oppstøt. Disse legemidlene skal tas 2 timer etter inntak av Retsevmo.
- legemidler hvor konsentrasjonen i blodet kan øke av Retsevmo:
  - o Repaglinid (brukes til å behandle type 2-diabetes og til å kontrollere blodsukkeret)
  - o Dasabuvir (brukes til å behandle hepatitt C)
  - o Seleksipag (brukes til å behandle høyt blodtrykk i lungearterien)
  - o Digoksin (brukes til å behandle hjertesykdommer)
  - o Lovastatin og simvastatin (brukes til å behandle høyt kolesterol)
  - o Dabigatran (brukes til å forebygge og behandle blodpropp)
- legemidler som kan være mindre effektive når de tas sammen med Retsevmo:
  - o Levotyrosin (brukes til å behandle lavt stoffskifte (hypotyreose))

## **Graviditet, amming og fertilitet**

### Graviditet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke bruke Retsevmo under graviditet fordi Retsevmos effekt på fosteret ikke er kjent.

### Amming

Du skal ikke amme under behandlingen med Retsevmo fordi Retsevmo kan skade det diende barnet. Det er ikke kjent om Retsevmo går over i morsmelk. Du skal ikke amme i minst én uke etter din siste dose med Retsevmo.

### Prevensjon

Det anbefales at kvinner unngår å bli gravide og at menn ikke får barn under behandlingen med Retsevmo. Dette er fordi dette legemidlet kan skade babyen. Dersom det er noen mulighet for at personen som tar dette legemidlet kan bli gravid eller kan gjøre noen gravide, skal sikker prevensjon brukes under behandlingen og i minst én uke etter siste dose med Retsevmo.

### Fertilitet

Retsevmo kan påvirke din evne til å få barn. Snakk med legen din for å få råd om bevaring av fertilitet før behandlingen.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Du må være ekstra forsiktig når du kjører eller bruker maskiner, fordi du kan føle deg uvanlig trøtt eller svimmel under behandlingen med Retsevmo.



### 3. Hvordan du bruker Retsevmo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg, med dosen som er forskrevet til deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Hvor mye skal du ta

Legen din vil forskrive den riktige dosen for deg. Høyeste anbefalte dose er:

- Kroppsvekt lavere enn 50 kg: 120 mg to ganger daglig.
- Kroppsvekt 50 kg eller høyere: 160 mg to ganger daglig.

Retsevmo tas to ganger daglig til omtrent samme tid hver dag, helst morgen og kveld. Dersom du får visse bivirkninger mens du tar Retsevmo, kan legen redusere dosen din eller stoppe behandlingen midlertidig eller permanent.

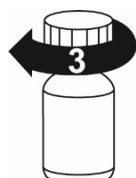
Du kan ta kapslene med eller uten mat. Kapselen skal svelges hel med ett glass vann. Ikke tygg, knus eller del kapselen før svelging.

Retsevmo er tilgjengelig i blisterpakninger og i bokser. Boksen er beskyttet med et skrulokk i plast.

For å åpne boksen, trykk ned skrulokket mens du vrir det mot klokken som vist på bildet.



For å lukke boksen, vri lokket hardt med klokken.



#### Dersom du tar for mye av Retsevmo

Dersom du tar for mange kapsler eller dersom noen andre tar legemidlet ditt, kontakt lege eller sykehus for råd. Medisinsk behandling kan være nødvendig.

#### Dersom du har glemt å ta Retsevmo

Dersom du kaster opp etter at du har tatt en dose eller glemmer å ta en dose, ta din neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose eller dersom du har kastet opp.

#### Dersom du avbryter behandling med Retsevmo

Ikke avslutt Retsevmobehandling med mindre legen ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

- Lunge- eller pusteproblemer annet enn lungekreft med symptomer som åndenød, hoste og økt temperatur (som kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Leverproblemer (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer og kan være forbundet med unormale leververdier i blodet, som økte leverenzymmer) inkludert: gulfarget hud og øyne (gulsoth), mørk urin, appetittløshet, kvalme eller oppkast, eller smerte i øvre høyre side av mageregionen.
- Allergisk reaksjon kjennetegnet av feber, og muskel- og leddsmerter etterfulgt av utslett (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
- Høyt blodtrykk (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
- Blødning med symptomer som å hoste opp blod.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

**Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):**

- Redusert antall hvite blodceller (f.eks. lymfocytter, nøytrofiler osv.)
- Væskeansamling som kan forårsake hevelse i hender eller ankler (ødem)
- Økte blodverdier av kreatinin i tester, noe som kan tyde på at nyrene ikke fungerer som de skal (nyresykdom)
- Diaré
- Utmattelse (fatigue) eller tretthet
- Munntørret
- Redusert antall blodplater, som kan forårsake blødning og/eller blåmerker
- Utslett
- Magesmerter
- Lave nivåer av magnesium i blodet
- Forstoppelse
- Kvalme
- Lave nivåer av hemoglobin, som kan forårsake blodmangel
- Hodepine
- Oppkast
- Nedsatt appetitt
- Svimmelhet
- Unormal EKG
- Feber eller høy temperatur
- Redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen
- Symptomer på blødning

**Vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 100 personer)**

- Lymfevæske kan bygge seg opp i slimhinnen i lungene eller magehulen, noe som kan forårsake pusteproblemer eller utvidelse av magen

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Retsevmo**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksens etikett eller på blisterkortet og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen speiselle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet dersom du oppdager at forseglingen på indre emballasje er brutt eller ser ut til å være tuklet med.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Retsevmo

Virkestoff er selperkatiniib. Hver harde kapsel inneholder 40 eller 80 mg selperkatiniib.

Andre innholdsstoffer er:

- Kapselinnhold: kolloidal, vannfri silika, mikrokrystallinsk cellulose.
- Kapselskall 40 mg: gelatin, titandioksid (E171) og jernoksid (E172)
- Kapselskall 80 mg: gelatin, titandioksid (E171) og briljantblå FCF (E133).
- Sort blekk: skjellakk, etanol (96 prosent), isopropanol, butanol, propylenglykol, rensed vann, ammoniakoppopløsning (konsentrert), kaliumhydroksid, sort jernoksid.

### Hvordan Retsevmo ser ut og innholdet i pakningen

Retsevmo 40 mg er grå, ugjennomsiktige harde gelatinkapsler, med sort «Lilly», «3977» og «40 mg» inskripsjon.

Retsevmo 80 mg er blå, ugjennomsiktige harde gelatinkapsler, med sort «Lilly», «2980» og «80 mg» inskripsjon.

Retsevmo er tilgjengelig i hvit ugjennomsiktig boks med plast skrulokk som inneholder 60 harde kapsler á 40 mg, og 60 eller 120 harde kapsler á 80 mg. Hver eske inneholder en boks.

Retsevmo er tilgjengelig i blisterpakning med 14, 42, 56 eller 168 harde kapsler á 40 mg og 14, 28, 56 eller 112 harde kapsler á 80 mg.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Lilly S.A., Avda. De la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### Belgique/België/Belgien

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

#### България

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

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Lietuva

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### Malta

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).