

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Retsevmo 40 mg kõvakapslid

Retsevmo 80 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Retsevmo 40 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 40 mg selperkatiniibi.

Retsevmo 80 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 80 mg selperkatiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Retsevmo 40 mg kõvakapslid

Hall läbipaistmatu kapsel mõõtmetega 6 x 18 mm (suurus 2), millele on musta tindiga trükitud „Lilly“, „3977“ ja „40 mg“.

Retsevmo 80 mg kõvakapslid

Sinine läbipaistmatu kapsel mõõtmetega 8 x 22 mm (suurus 0), millele on musta tindiga trükitud „Lilly“, „2980“ ja „80 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Retsevmo monoteeraapiana on näidustatud täiskasvanutele, kellel on:

- kaugelearenenud *RET*-fusioonpositiivne mitteväikerakk-kopsuvähk, mida ei ole eelnevalt *RET*-inhibiitoriga ravitud. Patsientide biomarkeripõhise valiku kohta vt lõik 4.2.

Retsevmo monoteeraapiana on näidustatud täiskasvanutele ning lastele alates 2 aasta vanusest, kellel on:

- kaugelearenenud *RET*-fusioonpositiivne kilpnäärmevähk, mis ei allu ravile radioaktiivse joodiga (kui radioaktiivne jood on sobiv ravi). Patsientide biomarkeripõhise valiku kohta vt lõik 4.2;
- kaugelearenenud *RET*-mutantne medullaarne kilpnäärmevähk. Patsientide biomarkeripõhise valiku kohta vt lõik 4.2;
- kaugelearenenud *RET*-fusioonpositiivsed soliidtuumorid, mille puhul ravivõimalused, mille sihtmärk ei ole *RET*, annavad vähest kliinilist kasu või on ammendunud (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Patsientide biomarkeripõhise valiku kohta vt lõik 4.2.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Retsevmoga peab alustama ja juhtima vähiravi kogemusega arst.

Patsientide valik

Enne Retsevmoga ravi alustamist tuleb CE-märgisega *in vitro* diagnostikaseadme (IVD) abil, mis on selleks otstarbeks ette nähtud, hinnata *RET* geeni mutatsiooni (medullaarne kilpnäärmevähk, *medullary thyroid cancer* MTC) või fusiooni (kõik teised kasvajatüübid) olemasolu. Kui CE-märgisega IVD-meetod ei ole kättesaadav, tuleb hindamiseks kasutada alternatiivset valideeritud testi.

Annustamine

12-aastastele ja vanematele patsientidele soovitatav kehakaalul põhinev Retsevmo annus on:

- alla 50 kg: 120 mg kaks korda ööpäevas.
- 50 kg või üle selle: 160 mg kaks korda ööpäevas.

Retsevmo soovitatav annus 2-aastastele kuni 12-aastastele pediaatrilistele patsientidele põhineb järgmistel kehapindala (BSA) kategooriatel (tabel 1).

Tabel 1. Soovitatav annus lastele vanuses 2 kuni 12 aastat

Kehapindala	Soovitatav annus
0,45...0,65 m ²	40 mg kolm korda ööpäevas
0,66...1,08 m ²	80 mg kaks korda ööpäevas
1,09...1,52 m ²	120 mg kaks korda ööpäevas
≥ 1,53 m ²	160 mg kaks korda ööpäevas

Retsevmo ei ole soovitatav lastele, kelle kehapindala on väiksem kui 0,45 m².

Lastele, kes ei ole võimelised kapsleid alla neelama, on saadaval tabletid (vt tableti ravimi omaduste kokkuvõtet).

Kui patsient oksendab või unustab annuse võtmata, tuleb teda juhendada, et ta võtaks järgmise annuse selleks ettenähtud ajal; lisaannust võtta ei tohi.

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitoriga tuleb selperkatiniibi annust 50% võrra vähendada. Kui ravi CYP3A inhibiitoriga lõpetatakse, tuleb selperkatiniibi annust suurendada (pärast inhibiitori 3...5 poolväärtusaja pikkuse aja möödumist) annuseni, mida kasutati enne inhibiitoriga ravi alustamist.

Annuse kohandamine

Teatud kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vaja ravi katkestada ja/või annust vähendada. Retsevmo annuse muutmise soovitusel on kokku võetud tabelis 2 ja tabelis 3.

Tabel 2. Retsevmuut annuse muutmise soovitusel kõrvaltoimete korral lähtuvalt kehakaalust ja kehapindalast

Annuse muutmine	Täiskasvanud ja noorukid ≥ 50 kg	Täiskasvanud ja noorukid < 50 kg	Lapsed vanuses 2 kuni < 12 aastat, kehapindalaga $\geq 1,53$ m²	Lapsed vanuses 2 kuni < 12 aastat, kehapindalaga 1,09...1,52 m²	Lapsed vanuses 2 kuni < 12 aastat, kehapindalaga 0,66...1,08 m²	Lapsed vanuses 2 kuni < 12 aastat, kehapindalaga 0,45...0,65 m²
Algannus	160 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	120 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	160 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	120 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	80 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt kolm korda ööpäevas
Esimene annuse vähendamine	120 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	80 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	120 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	80 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas
Teine annuse vähendamine	80 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	80 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas
Kolmas annuse vähendamine*	40 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	Ei kohaldata	40 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	Lõpetada lõplikult	Lõpetada lõplikult

* Patsientidel, kes ei talu ravi ka pärast kolme annuse vähendamist, tuleb selperkatiniibiga ravi lõplikult lõpetada.

Lastel tuleb kõrvaltoimete tõttu vajalikud annuse kohandamised määrata senise annuse alusel, kasutades astmelist annusetaseme muutmise meetodikat, nagu on allpool kirjeldatud täiskasvanute kõrvaltoimete korral (tabel 3), kui ei ole märgitud teisiti.

Tabel 3. Annuse muutmise soovitused kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime		Annuse muutmine
Alaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine	3. või 4. aste	- Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime on taandunud ravieelse tasemeni (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Taasalustada ravi 2 annusetaseme võrra vähendatud annusega. - Kui pärast vähemalt 2 nädalat on selperkatiniib talutav ilma ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse korduva suurenemiseta, suurendada annust 1 annusetaseme võrra. - Kui selperkatiniib on talutav ilma kõrvaltoime kordumiseta vähemalt 4 nädalat, suurendada annust tasemeni, mida kasutati enne 3. või 4. astme ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemise teket. - Kui 3. või 4. astme ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemine kordub hoolimata annuse muutmisest, tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada.
Ülitundlikkus	Kõik astmed	- Katkestada ravi kuni kõrvaltoime taandumiseni ja alustada kortikosteroidide manustamist annuses 1 mg/kg (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Taasalustada ravi selperkatiniibiga annuses 40 mg kaks korda ööpäevas, jätkates samal ajal steroidravi. Ülitundlikkuse kordumisel tuleb ravi selperkatiniibiga lõpetada. - Kui pärast vähemalt 7 päeva on ravi selperkatiniibiga talutav ilma korduva ülitundlikkuse tekketa, suurendada astmeliselt selperkatiniibi annust 1 annusetaseme võrra nädalas, kuni on saavutatud enne ülitundlikkuse teket kasutatud annus. Kui ravi selperkatiniibi lõpliku annusega on olnud talutav vähemalt 7 päeva, vähendada järk-järgult steroidi annust.
QT-intervalli pikenemine	3. aste	- QTcF-intervalli >500 ms puhul katkestada ravi, kuni QTcF taandub väärtuseni <470 ms (või alla 12-aastastel patsientidel ≤ 440 ms) või ravieelse tasemeni (vt lõik 4.4). - Taasalustada ravi selperkatiniibiga järgmisel madalamal annusetasemel.

	4. aste	Kui QT pikenedamine püsib pärast kahte annuse vähendamist või kui patsiendil tekivad tõsise rütmihäire nähud või sümptomid, lõpetada alaliselt ravi selperkatiniibiga.
Hüpertensioon	3. aste	- Enne ravi alustamist peab patsiendi vererõhk olema kontrolli all. - Ravi selperkatiniibiga tuleb ajutiselt katkestada meditsiiniliselt olulise hüpertensiooni tekkimisel, kuni see on saadud antihüpertensiivse raviga kontrolli alla. Kliinilise näidustuse korral taaslustada ravi järgmisel madalamal annusetasemel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
	4. aste	Kui meditsiiniliselt olulist hüpertensiooni ei saada kontrolli alla, tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada.
Hemorraagilised tüsistused	3. aste	- Ravi selperkatiniibiga tuleb katkestada, kuni patsient on paranenud ravigeelse seisundini. Taasalustada ravi vähendatud annusega. - Kui 3. astme juhud tekivad pärast annuse muutmist uuesti, tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada.
	4. aste	Lõpetada alaliselt ravi selperkatiniibiga.
Interstitsiaalne kopsuhaigus (<i>interstitial lung disease, ILD</i>)/pneumoniit	2. aste	- Katkestada ravi selperkatiniibiga kuni kõrvaltoime taandumiseni. - Taasalustada ravi vähendatud annusega. - Korduva ILD/pneumoniidi tekkimisel lõpetada ravi selperkatiniibiga.
	3. või 4. aste	Lõpetada ravi selperkatiniibiga.
Muud kõrvaltoimed	3. või 4. aste	- Ravi selperkatiniibiga tuleb katkestada, kuni patsient on paranenud ravigeelse seisundini. Taasalustada ravi vähendatud annusega. - Kui 4. astme juhud tekivad pärast annuse muutmist uuesti, tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanuse põhjal ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

≥65-aastaste ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud üldisi erinevusi ravist tingitud kõrvaltoimetes või selperkatiniibi efektiivsuses. ≥75-aastaste patsientide kohta on saadud piiratud hulgal andmeid.

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide või dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Tähtis on maksafunktsiooni häirega patsiente hoolikalt jälgida. Kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel kasutatav selperkatiniibi annus on 80 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2). Selperkatiniibi kasutamist alla 18 aasta vanustel maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Alla 18-aastastel raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi alustades olla ettevaatlik ning annuse kohandamisel lähtuda kliinilisest hinnangust ja patsiendi individuaalsest taluvusest. Alla 12-aastastele raske maksakahjustusega lastele soovitatav algannus on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Alla 12-aastastele raske maksakahjustusega lastele soovitatav algannus

Kehapindala	Soovitatav algannus
0,45...0,65 m ²	40 mg üks kord ööpäevas
0,66...1,08 m ²	40 mg kaks korda ööpäevas
1,09...1,52 m ²	40 mg kaks korda ööpäevas
≥ 1,53 m ²	80 mg kaks korda ööpäevas

Lapsed

Retsevmot ei tohi kasutada alla 2 aasta vanustel lastel, sest andmed puuduvad.

RET-mutantse MTC, RET-fusioonpositiivse kilpnäärmehüga ja RET-fusioonpositiivsete soliidtuumoritega patsientidel on Retsevmo ette nähtud kasutamiseks alates 2 aasta vanusest (vt lõigud 4.4 ja 5.1). 12-aastastele ja vanematele patsientidele tuleb ravimit annustada vastavalt kehakaalule (vt lõik 4.2). Patsientidele vanuses 2 kuni 12 aastat tuleb annus määrata kehapindala järgi (vt lõik 4.2). Prekliinilise uuringu tulemuste põhjal (vt lõik 5.3) tuleb noorukitel jälgida avatud kasvuplaate. Ükskõik milliste kasvuplaadi häirete raskuse ja individuaalse riski/kasu hinnangu põhjal tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Manustamisviis

Retsevmo on suukaudseks manustamiseks.

Kapslid tuleb neelata tervelt (patsient ei tohi kapslit enne neelamist avada, purustada ega närida) ning neid võib võtta koos toiduga või ilma. Lastele, kes ei ole võimelised kapsleid alla neelama, on saadaval tabletid (vt tableti ravimi omaduste kokkuvõtet).

Patsiendid peavad annused sisse võtma iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Prootonpumba inhibiitori samaaegsel kasutamisel peab Retsevmot võtma söögi ajal (vt lõik 4.5).

Retsevmot tuleb manustada 2 tundi enne või 10 tundi pärast H₂-retseptori antagonistide (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Efektiivsus erinevate kasvajatüüpide korral

Selperkatiniibist saadav kasu on kindlaks tehtud üheharulistes uuringutes, mis hõlmavad suhteliselt väikest patsientide valimit, kelle kasvajatel on avaldunud RET geen'i fusioonid. Selperkatiniibi soodsat toimet on näidatud objektiivse ravivastuse määra ja ravivastuse kestuse põhjal piiratud arvu kasvajatüüpide puhul. Toime võib olla kvantitatiivselt erinev sõltuvalt kasvaja tüübist ning samuti samaaegselt esinevatest genoomi muutustest (vt lõik 5.1). Nimetatud põhjustel tuleb selperkatiniibi

kasutada ainult juhul, kui puuduvad ravivõimalused, mille puhul kliiniline kasu on tõestatud, või kui sellised ravivõimalused on ammendunud (st puuduvad piisavad ravivõimalused).

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)/pneumoniit

Selperkatiniibiga ravitud patsientidel on teatatud rasketest, eluohtlikest või surmlõppega ILD/pneumoniidi juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida ILD-le/pneumoniidile viitavate pulmonaalsete sümptomite suhtes. Kui tekivad ägedad või süvenevad respiratoorsed sümptomid, mis võivad viidata ILD-le (nt hingeldus, köha ja palavik), tuleb ravi selperkatiniibiga katkestada ning uurida patsienti koheselt ILD suhtes ja ravida vastavalt meditsiinilisele vajadusele. ILD/pneumoniidi raskusest lähtuvalt tuleb ravi selperkatiniibiga katkestada, annust vähendada või ravi alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Alaniini aminotransferaasi (ALAT)/ aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine

Selperkatiniibi saavatel patsientidel on teatatud ≥ 3 . astme ALAT-i ja ≥ 3 . astme ASAT-i aktiivsuse suurenemisest (vt lõik 4.8). ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust tuleb kontrollida enne selperkatiniibiga ravi alustamist, esimese 3 ravikuu jooksul iga 2 nädala järel, järgmise 3 ravikuu jooksul kord kuus ja muidu vastavalt kliinilisele vajadusele. Sõltuvalt ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemise astmest võib olla vaja selperkatiniibi annust muuta (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon

Selperkatiniibi saavatel patsientidel on teatatud hüpertensiooni tekkest (vt lõik 4.8). Enne selperkatiniibiga ravi alustamist peab patsiendi vererõhk olema kontrolli all, seda tuleb kontrollida selperkatiniibiga ravi ajal ja vajaduse korral ravida standardse antihüpertensiivse raviga. Sõltuvalt vererõhu tõusu astmest võib olla vaja selperkatiniibi annust muuta (vt lõik 4.2). Kui meditsiiniliselt olulist hüpertensiooni ei saada antihüpertensiivse raviga kontrolli alla, tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada.

QT-intervalli pikenedamine

Selperkatiniibi saavatel patsientidel on teatatud QT-intervalli pikenedamisest (vt lõik 5.1). Selperkatiniibi tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad sellised seisundid nagu kaasasündinud pika QT sündroom või omandatud pika QT sündroom või muud kliinilised seisundid, mille puhul esineb eelsoodumus südame rütmihäirete tekkeks. Enne selperkatiniibiga ravi alustamist peab QTcF-intervall olema ≤ 470 ms (alla 12-aastastel patsientidel ≤ 440 ms) ja seerumi elektrolüütide sisaldus peab jääma normivahemiku piiridesse. Elektrokardiogramm ja seerumi elektrolüütide määramine tuleb teha kõigile patsientidele pärast 1 nädala kestnud ravi selperkatiniibiga, esimese 6 kuu jooksul vähemalt kord kuus ja muidu vastavalt kliinilisele vajadusele, kohandades sagedust riskifaktorite, sh kõhulahtisuse, oksendamise ja/või iivelduse põhjal. Hüpokaleemia, hüpomagneesiumia ja hüpokaltseemia tuleb korrigeerida enne selperkatiniibiga ravi alustamist ja ravi ajal. EKG QT-intervalli jälgimiseks tuleb sagedamini teha patsientidele, kes vajavad samaaegset ravi teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega. Vajalikuks võib osutada selperkatiniibi ravi katkestamine või annuse muutmine (vt lõik 4.2).

Hüpotüreooos

Selperkatiniibi saavatel patsientidel on teatatud hüpotüreooosi tekkest (vt lõik 4.8). Kõigile patsientidele on soovitatav teha ravieelsed kilpnäärmefunktsiooni laboratoorsed analüüsid. Olemasoleva hüpotüreooosiga patsiente tuleb ravida vastavalt meditsiinilisele tavapraktikale enne ravi alustamist selperkatiniibiga. Ravi ajal selperkatiniibiga tuleb kõiki patsiente hoolikalt jälgida kilpnäärmefunktsiooni häirete nähtude ja sümptomite suhtes. Kilpnäärmefunktsiooni tuleb kontrollida regulaarselt kogu ravi vältel. Patsiente, kellel tekivad kilpnäärmefunktsiooni häired, tuleb ravida vastavalt meditsiinilisele tavapraktikale, kuid patsiendid ei pruugi saavutada piisavat ravivastust levotüroksiini (T4) asendusravi kasutamisel, sest selperkatiniib võib pärssida levotüroksiini

konversiooni trijoodtüroniini (T3) ning vajalikuks võib osutuda liotüroniini täiendav manustamine (vt lõik 4.5).

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Selperkatiniibi toime vähenemise riski tõttu tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5).

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon naistel ja meestel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast selperkatiniibi viimast annust. Mehed, kelle partner on rasestumisvõimeline naine, peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast selperkatiniibi viimast annust (vt lõik 4.6).

Fertiilsus

Mittekliiniliste ohutusandmete põhjal võib ravi Retsevmoga ohustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Enne ravi peavad nii mehed kui naised küsima nõu fertiilsuse säilitamise võimaluste kohta.

Ülitundlikkus

Selperkatiniibi saavatel patsientidel on teatatud ülitundlikkuse tekkest, mille enamikke juhte täheldati eelnevalt PD-1/PD-L1 vastast immunoteraapiat saanud NSCLC-ga patsientidel (vt lõik 4.8).

Ülitundlikkuse nähtudeks ja sümptomiteks olid palavik, lööve ja liigese- või lihasevalud koos samaaegse trombotsüütide arvu vähenemise või aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega.

Ülitundlikkuse tekkimisel tuleb ravi selperkatiniibiga katkestada ja alustada ravi steroididega.

Lähtuvalt ülitundlikkusreaktsioonide astmest võib olla vaja annust muuta (vt lõik 4.2). Ravi steroididega tuleb jätkata kuni eesmärkannuse saavutamiseni ja seejärel nende annust järk-järgult vähendada. Ülitundlikkuse kordumisel tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada.

Verejooksud

Selperkatiniibi saavatel patsientidel on teatatud tõsiste, kaasa arvatud surmlõppega hemorraagiliste tüsistuste tekkest (vt lõik 4.8).

Eluohtliku või korduva raske verejooksu tekkimisel tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Tuumori lüüsi sündroom (*tumour lysis syndrome, TLS*)

Selperkatiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud TLS-i juhtusid. TLS-i riskifaktorite hulka kuuluvad suur kasvajakoomus, olemasolev krooniline neerupuudulikkus, oliguuria, dehüdratsioon, hüpotensioon ja happeline uriin. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja vastavalt kliinilisele vajadusele ravida ning kaaluda sobivat profülaktikat, sealhulgas piisava hüdratsiooni tagamist.

Reieluupea epifüsiolüüs lastel

Selperkatiniibi saavatel lastel (vanuses alla 18 aasta) on teatatud reieluupea epifüsiolüüsi tekkest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida reieluupea epifüsiolüüsile viitavate sümptomite suhtes ning vajadusel rakendada asjakohast meditsiinilist ja kirurgilist ravi.

Masked nahareaktsioonid (*severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

Selperkatiniibi manustamisega seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada raskete nahareaktsioonide ilmingutest ning kui patsient täheldab ükskõik milliseid nendele viitavaid nähte või sümptomeid, tuleb

viivitamatult otsida arstiabi. Nendele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb ravi selperkatiniibi otsekohe lõpetada ja kaaluda muud ravi (vastavalt vajadusele). Kui patsiendil on selperkatiniibi kasutamise ajal tekkinud raske nahareaktsioon (nagu SJS), ei tohi sellel patsiendil ravi mitte mingil ajahetkel uuesti alustada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime selperkatiniibi farmakokineetikale

Selperkatiniibi metabolismi vahendab CYP3A4. Seetõttu võivad selperkatiniibi farmakokineetikat muuta ravimid, mis mõjutavad CYP3A4 ensüümi aktiivsust.

In vitro on selperkatiniib P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat, kuid need transporterid ei tundu vähendavat selperkatiniibi suukaudset imendumist, sest ravimi suukaudne biosaadavus on 73% ja P-gp inhibiitori rifampitsiini samaaegsel manustamisel suurenes selle ekspositsioon ainult minimaalselt (selperkatiniibi AUC₀₋₂₄ ja C_{max} suurenesid vastavalt ligikaudu 6,5% ja 19%).

Ravimid, mis võivad suurendada selperkatiniibi plasmakontsentratsiooni

Selperkatiniibi 160 mg üksikannuse manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitori itrakonasoolega suurenesid selperkatiniibi C_{max} ja AUC vastavalt 30% ja 130% võrreldes selperkatiniibi üksinda manustamisega. Kui samaaegselt on vaja manustada tugevaid CYP3A ja/või P-gp inhibiitoreid (sealhulgas, kuid mitte ainult ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, posakonasool ja nefasodoon), tuleb selperkatiniibi annust vähendada (vt lõik 4.2).

Ravimid, mis võivad vähendada selperkatiniibi plasmakontsentratsiooni

Tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini samaaegne manustamine viis selperkatiniibi C_{max} ja AUC vähenemiseni ligikaudu 87% ja 70% võrreldes selperkatiniibi üksinda manustamisega. Seetõttu tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate (sealhulgas, kuid mitte ainult karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin ja liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]) samaaegset kasutamist.

Selperkatiniibi toime teiste ravimite farmakokineetikale (plasmakontsentratsiooni suurenemine)

Tundlikud CYP2C8 substraadid

Selperkatiniibi toime suurenesid repagliniidi (CYP2C8 substraat) C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 91% ja 188%. Seetõttu tuleb vältida tundlike CYP2C8 substraatide (nt amodiakviin, tserivastatiin, ensalutamiid, paklitaksel, repagliniid, torasemiid, sorafeniib, rosiglitason, buprenorfiin, seleksipaag, dasabuviir ja montelukast) samaaegset kasutamist.

Tundlikud CYP3A4 substraadid

Selperkatiniibi toime suurenesid midasolaami (CYP3A4 substraat) C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 39% ja 54%. Seetõttu tuleb vältida tundlike CYP3A4 substraatide (nt alfentanüül, avanafiil, buspiroon, konivaptaan, darifenatsiin, darunaviir, ebastiin, lomitiid, lovastatiin, midasolaam, naloksegool, nisoldipiin, sakvinaaviir, simvastatiin, tipranaviir, triasolaam, vardenafiil) samaaegset kasutamist.

Manustamine koos mao pH taset mõjutavate ravimitega

Selperkatiniibil on pH-st sõltuv lahustuvus, kus kõrgema pH juures lahustuvus väheneb. Selperkatiniibi farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud koosmanustamisel ranitidiini (H₂-retseptorite antagonist) ööpäevaste korduvannustega, mida manustati 2 tundi pärast selperkatiniibi annust.

Manustamine koos ravimitega, mis on prootonpumba inhibiitorid

Omeprasooli (prootonpumba inhibiitor) ööpäevaste korduvannuste samaaegsel manustamisel vähenesid selperkatiniibi AUC_{0-INF} ja C_{max}, kui selperkatiniibi manustati tühja kõhuga. Omeprasooli

ööpäevaste korduvannuste samaaegne manustamine ei muutnud oluliselt selperkatiniibi AUC_{0-INF} ja C_{max} väärtusi, kui Retsevmot manustati koos toiduga.

Manustamine koos ravimitega, mis on transporterite substraadid

Selperkatiniib inhibeerib renaalset transporterit MATE1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*). Tekkida võivad selperkatiniibi *in vivo* koostoimed MATE1 kliiniliselt oluliste substraatidega, nagu kreatiniin (vt lõik 5.2).

Selperkatiniib on *in vitro* P-gp ja BCRP inhibiitor. *In vivo* suurenesid selperkatiniibi toimel P-gp substraadi dabigatraani C_{max} ja AUC vastavalt 43% ja 38%. Seetõttu peab olema ettevaatlik tundliku P-gp substraadi (nt feksofenadiin, dabigatraaneteksilaat, kolhitsiin, saksagliptiin) ja eriti kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraadi (nt digoksiin) kasutamisel (vt lõik 5.2). *In vivo* suurenesid selperkatiniibi toimel BCRP substraadi rosuvastatiini C_{max} ja AUC vastavalt 71% ja 80%. Seetõttu peab olema BCRP substraadi (nt rosuvastatiin, prasosiin) kasutamisel ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Ravimid, mille efektiivsus võib koos selperkatiniibiga manustamisel väheneda

Selperkatiniib võib pärssida D2 deiodinaasi ja seeläbi vähendada levotüroksiini (T4) konversiooni trijoodtüroniini (T3). Patsiendid ei pruugi seetõttu saavutada piisavat ravivastust levotüroksiini asendusravi kasutamisel ning vajalikuks võib osutuda liotüroniini täiendav manustamine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon naistel ja meestel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast selperkatiniibi viimast annust. Mehed, kelle partner on rasestumisvõimeline naine, peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast selperkatiniibi viimast annust.

Rasedus

Selperkatiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Retsevmot ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni. Ravimit tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas selperkatiniib eritub inimese rinnapiima. Riski rinnapiima saavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Ravi ajal Retsevmoga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed selperkatiniibi toime kohta fertiilsusele. Loomkatsetes täheldatud leidude põhjal võib ravi Retsevmoga ohustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Enne ravi peavad nii mehed kui naised küsima nõu fertiilsuse säilitamise võimaluste kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Retsevmo võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidele tuleb soovitada, et nad oleksid autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud juhul, kui neil esineb Retsevmoga ravi ajal väsimust või pearinglust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Esitatud on avatud mitmekeskuselises I/II faasi annuse suurendamise uuringus (LIBRETTO-001) ja kahes avatud mitmekeskuselises randomiseeritud III faasi võrdlusuuringus (LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531) selperkatiniibiga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimete esinemise koondsagedus. Kõige sagedamad ($\geq 1,0\%$) tõsised kõrvaltoimed on pneumoonia (5,3%), verejooks (2,4%), kõhuvalu (2,1%), vere naatriumisisalduse vähenemine (2,0%), kõhulahtisus (1,5%), ülitundlikkus (1,4%), oksendamine (1,3%), vere kreatiniinisalduse suurenemine (1,3%), pürektsia (1,3%), kuseteede infektsioonid (1,3%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (1,0%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine (1,0%).

Ravist tingitud kõrvaltoimete tõttu (hoolimata põhjuslikust seosest) lõpetas ravi Retsevmoga alaliselt 8,8% patsientidest. Kõige sagedamad ravi alalise lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed (3 või enam patsienti) olid ALAT-i aktiivsuse suurenemine (0,7%), väsimus (0,5%), ASAT-i aktiivsuse suurenemine (0,4%), vere bilirubiinisalduse suurenemine (0,3%), pneumoonia (0,3%), trombotsütopeenia (0,3%), verejooks (0,3%) ja ülitundlikkus (0,3%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 5 on toodud uuringutes LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531 selperkatiniibiga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimete koondsagedus ja raskus.

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissageduse grupid on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Ravi kestuse mediaan selperkatiniibiga oli 30,09 kuud (uuring LIBRETTO-001), 16,7 kuud (uuring LIBRETTO-431) ja 14,9 kuud (uuring LIBRETTO-531).

Tabel 5. Selperkatiniibi saanud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed (N=1188)

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin	Kõrvaltoimete esinemissagedus	
		Kõigi astmete esinemissagedus	≥ 3 . astme esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioonid ^a	Väga sage	Sage
	Pneumoonia ^b	Väga sage	Sage
Immuunsüsteemi häired ^c	Ülitundlikkus ^d	Sage	Sage
Endokriinsüsteemi häired	Hüpotüreooos	Väga sage	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Väga sage	Aeg-ajalt
	Peavalu ^e	Väga sage	Sage
Närvisüsteemi häired	Pearinglus ^f	Väga sage	Aeg-ajalt
	Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine ^g	Väga sage	Sage
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ^h	Väga sage	Väga sage
	Verejooks ⁱ	Väga sage	Sage

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin		
		Kõigi astmete esinemissagedus	≥ 3. astme esinemissagedus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Interstitiaalne kopsuhaigus/pneumoniit ^j	Sage	Aeg-ajalt
	Külotooraks	Sage	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^k	Väga sage	Sage
	Suukuivus ^l	Väga sage	Aeg-ajalt
	Kõhuvalu ^m	Väga sage	Sage
	Kõhukinnisus	Väga sage	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Väga sage	Sage
	Oksendamine ⁿ	Väga sage	Sage
	Stomatiit ^o	Väga sage	Aeg-ajalt
	Küloosne astsiit ^p	Sage	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^q	Väga sage	Sage
	Stevensi-Johnsoni sündroom ^r	Teadmata	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Reieluupea epifüsiolüüs ^s	Sage	Sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektiilne düsfunktsioon ^t	Väga sage	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse ^u	Väga sage	Sage
	Väsimus ^v	Väga sage	Sage
	Pürekсия	Väga sage	Aeg-ajalt
Uuringud ^w	ASAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Väga sage
	ALAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Väga sage
	Kaltsiumisisalduse vähenemine	Väga sage	Sage
	Lümfotsüütide arvu vähenemine	Väga sage	Väga sage
	Vere valgeliblede arvu vähenemine	Väga sage	Sage
	Albumiinisalduse vähenemine	Väga sage	Sage
	Kreatiniinisalduse suurenemine	Väga sage	Sage
	Naatriumisalduse vähenemine	Väga sage	Väga sage
	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
	Trombotsüütide arvu vähenemine	Väga sage	Sage
	Üldbilirubiini sisalduse suurenemine	Väga sage	Sage
	Neutrofiilide arvu vähenemine	Väga sage	Sage
	Hemoglobiinisalduse vähenemine	Väga sage	Sage
	Magneesiumisisalduse vähenemine	Väga sage	Sage

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin		
		Kõigi astmete esinemissagedus	≥ 3. astme esinemissagedus
	Kaaliumisisalduse vähenemine	Väga sage	Sage

- ^a Kuseteede infektsioonid hõlmavad kuseteede infektsiooni, tsüstiiti, urosepsist, *Escherichia* põhjustatud kuseteede infektsiooni, *Escherichia* põhjustatud püelonefriiti, neeruinfektsiooni, nitritite leidu uriinis, püelonefriiti, uretriiti, bakteriaalset kuseteede infektsiooni ja urogenitaalset seeninfektsiooni.
- ^b Pneumoonia hõlmab kopsupõletikku, kopsuinfektsiooni, aspiratsioonipneumooniat, empüeemi, konsolideerunud kopsu, pleura infektsiooni, bakteriaalset pneumooniat, stafülokokkpneumooniat, atüüpilist kopsupõletikku, kopsuabstsessi, *Pneumocystis jirovecii* pneumooniat, pneumokokkpneumooniat, respiratoor-süntsütaalse viiruse põhjustatud kopsupõletikku, infektsiooset pleuraefusiooni ja viiruspneumooniat.
- ^c Ülitundlikkusreaktsioone iseloomustas makulopapuloosne lööve, millele sageli eelnes palavik koos kaasneva artralgiaga/müalgia patsiendi esimese ravitsükli ajal (tüüpiliselt päevadel 7...21).
- ^d Ülitundlikkus hõlmab ülitundlikkust ravimi suhtes ja ülitundlikkust.
- ^e Peavalu hõlmab peavalu, sinusiidi peavalu ja pingepeavalu.
- ^f Pearinglus hõlmab pearinglust, vertiigot, presünnkoopi ja posturaalselt pearinglust.
- ^g Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenedamine hõlmab QT-intervalli pikenedamist elektrokardiogrammil ja QT-intervalli kõrvalekaldeid elektrokardiogrammil.
- ^h Hüpertensioon hõlmab hüpertensiooni ja vererõhu tõusu.
- ⁱ Verejooks hõlmab järgmist: ninaverejooks, hemoptüüs, kontusioon, hematuuria, pärasoole verejooks, tupeverejooks, ajuverejooks, traumaatiline hematoom, veri uriinis, konjunktivi verejooks, ekhümoos, igemete veritsus, hematotseesia, petehhiad, verivill, spontaanne hematoom, kõhuseina hematoom, pärakuvarejooks, *angina bullosa haemorrhagica*, dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, silmaverejooks, maoverejooks, seedetrakti verejooks, intrakraniaalne hemorraagia, subkutaanne hemorraagia, verejooks hemorroididest, maksahematoom, kõhuõõnesisene verejooks, suuvarejooks, söögitoru verejooks, vaagna hematoom, periorbitaalne hematoom, periorbitaalne hemorraagia, neeluvarejooks, kopsu kontusioon, purpur, retroperitoneaalne hematoom, nahaverejooks, subarahnoidaalne hemorraagia, hemorraagiline sooledivertiikul, silma hematoom, hematemees, hemorraagia, hemorraagiline insult, maksaverejooks, kõrvarejooks, seedetrakti alumise osa verejooks, meleena, menorraagia, positiivne peiteveretest, protseduurijärgne verejooks, postmenopausaalne verejooks, võrkkesta verejooks, skleera verejooks, subduraalne hemorraagia, traumaatiline hemotooraks, tuumori verejooks, seedetrakti ülaosa verejooks, emakaverejooks, veresoone punktsioonikoha hematoom, hemartroos ja hematoom.
- ^j Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit hõlmab interstitsiaalset kopsuhaigust, pneumoniiti, kiirituspneumoniiti, restriktiivset kopsuhaigust, ägedat respiratoorse distressi sündroomi, alveoliiti, bronhioliiti, Langerhansi rakkude histiotsütoosi, pulmonaalset kiirituskahjustust, tsüstilist kopsuhaigust, kopsuinfiltratsiooni ja kopsuvarjustust.
- ^k Kõhulahtisus hõlmab kõhulahtisust, roojapidamatust, roojapakitsust, sagenenud roojamist ja seedetrakti hüperperistaltikat.
- ^l Suukuivus hõlmab suukuivust ja limaskestast kuivust.
- ^m Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunnet kõhupiirkonnas, alakõhuvalu ja seedetrakti valu.
- ⁿ Oksendamine hõlmab oksendamist, öökimist ja regurgitatsiooni.
- ^o Stomatiit hõlmab stomatiiti, suuhaavandeid, limaskestapõletikku ja suulimaskestast vilt.
- ^p Küloosne astsiit hõlmab küloosset astsiiti ja *ascites chylosa*'t (MedDRA madalaima taseme terminid)
- ^q Lööve hõlmab löövet, makulopapuloosset löövet, dermatiiti, naha eksfoliatsiooni, makuloosset löövet, erütematoosset löövet, urtikaariat, allergilist dermatiiti, eksfoliatiivset löövet, papuloosset löövet, morbilliformset löövet, sügelevat löövet, vesikulaarset löövet, libliklöövet, follikulaarset löövet, generaliseerunud löövet, pustuloosset löövet ja nahareaktsiooni.
- ^r Turuletulekujärgsete andmete põhjal.
- ^s Reieluue epifüsiolüüsi on täheldatud sageli (6,4%) selperkatiniibiga ravitud lastel (vanuses alla 18 aasta) (n = 47).
- ^t Erektiilset düsfunktsiooni on väga sageli täheldatud (12,4%) meessoost patsientidel, keda raviti selperkatiniibiga kliinilistes uuringutes (n = 986).

- ^u Turse hõlmab perifeerset ödeemi, näo ödeemi, periorbitaalset ödeemi, näopiirkonna turset, piirdunud ödeemi, perifeerseid turseid, generaliseerunud turset, silmalau ödeemi, silma turset, lümfödeemi, genitaalide turset, munandikoti turset, angioödeemi, silma ödeemi, ödeemi, munandikoti ödeemi, nahaturset, paistetust, orbitaalset ödeemi, munandite turset, vulvovaginaalset turset, silmakoopa turset, peenise turset, periorbitaalset turset ja silmalau turset.
- ^v Väsimus hõlmab väsimust, asteeniat ja üldist halba enesetunnet.
- ^w Põhineb laboratoorsetel hindamistel. Protsent on arvutatud patsientide arvu põhjal, kellele tehti ravieelne ja vähemalt üks ravi alustamise järgne hindamine nimetajana.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus selperkatiniibi saanud patsientidel

Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine (ASAT-i / ALAT-i aktiivsuse suurenemine)

Laboratoorse hindamise põhjal teatati ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemisest vastavalt 59,4%-l ja 61%-l patsientidest. 3. või 4. astme ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemisest teatati vastavalt 14,1%-l ja 9,5%-l patsientidest.

Esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan oli: ASAT-i aktiivsuse suurenemine 4,7 nädalat (vahemik: 0,7; 227,9), ALAT-i aktiivsuse suurenemine 4,4 nädalat (vahemik: 0,9; 186,1) uuringus LIBRETTO-001, ASAT-i aktiivsuse suurenemine 5,1 nädalat (vahemik: 0,7; 88,1), ALAT-i aktiivsuse suurenemine 5,1 nädalat (vahemik: 0,7; 110,9) uuringus LIBRETTO-431 ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine 6,1 nädalat (vahemik: 0,1; 85,1), ALAT-i aktiivsuse suurenemine 6,1 nädalat (vahemik: 0,1; 85,1) uuringus LIBRETTO-531.

Annuse muutmine on soovitatav patsientidel, kellel tekib 3. või 4. astme ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.2).

QT-intervalli pikenemine

837 patsiendi seas uuringus LIBRETTO-001, kellele tehti EKG-d, näitas andmete ülevaade, et 8,1%-l patsientidest oli maksimaalne ravieelne QTcF väärtus >500 ms ja 21,6%-l patsientidest oli QTcF-intervalli maksimaalne pikenemine võrreldes ravieelsetega >60 ms. Uuringu LIBRETTO-431 156 patsiendi seas, kellele tehti EKG-d, oli 5,1%-l patsientidest maksimaalne ravieelne QTcF väärtus >500 ms ja 16,7%-l patsientidest oli QTcF-intervalli maksimaalne pikenemine võrreldes ravieelsetega >60 ms. Uuringu LIBRETTO-531 191 patsiendi seas, kellele tehti EKG-d, oli 3,7%-l patsientidest maksimaalne ravieelne QTcF väärtus >500 ms ja 17,8%-l patsientidest oli QTcF-intervalli maksimaalne pikenemine võrreldes ravieelsetega >60 ms.

Uuringutes LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531 ei teatatud *torsade de pointes*'i, ≥3. astme või kliiniliselt oluliste ravist tingitud südame rütmihäirete, ventrikulaarse tahhükardia, vatsakeste virvenduse või laperduse juhtudest. Äkksurma ja südameseiskuse surmaga lõppenud juhtudest teatati olulise südamehaiguse anamneesiga patsientidel. Kõigi uuringute jooksul lõpetasid kaks patsienti (0,2%) ravi selperkatiniibiga QT-intervalli pikenemise tõttu. Vajalikuks võib osutuda Retsevmo ravi katkestamine või annuse muutmine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Hüpertensioon

837 patsiendi seas, kellele tehti vererõhu mõõtmised uuringus LIBRETTO-001, oli süstoolse vererõhu maksimaalse suurenemise mediaan võrreldes algväärtusega 32 mmHg (vahemik: -15, +100).

Diastoolse vererõhu tulemused olid sarnased, kuid tõusu ulatus oli väiksem. Uuringus LIBRETTO-001 püsisid ainult 10,3%-l patsientidest ravi ajal ravieelsed vererõhu väärtused, 40,7%-l esines tõus 1 astme võrra, 38,5%-l 2 astme võrra ja 9,8%-l 3 astme võrra. Ravist tingitud kõrvaltoimena tekkinud hüpertensioonist teatati 44,8%-l varasema hüpertensiooni anamneesiga patsientidest (28,2% 3., 4. aste) ja 41,7%-l varasema hüpertensiooni anamneesita patsientidest (14,1% 3., 4. aste).

154 patsiendi seas, keda raviti selperkatiniibiga ja kellele tehti vererõhu mõõtmised uuringus LIBRETTO-431, püsisid 23,4%-l selperkatiniibiga ravitud patsientidest ravi ajal ravieelsed vererõhu väärtused, 49,4%-l esines tõus 1 astme võrra, 22,7%-l 2 astme võrra ja 3,3%-l 3 astme võrra.

192 patsiendi seas, keda raviti selperkatiniibiga ja kellele tehti vererõhu mõõtmised uuringus LIBRETTO-531, püsisid 20,8%-l selperkatiniibiga ravitud patsientidest ravi ajal ravieelsed vererõhu väärtused, 43,8%-l esines tõus 1 astme võrra, 27,6%-l 2 astme võrra ja 6,8%-l 3 astme võrra.

Üldiselt tekkis uuringus LIBRETTO-001 kokku 19,8%-l patsientidest, uuringus LIBRETTO-431 20,3%-l patsientidest ja uuringus LIBRETTO-531 19,2%-l patsientidest ravist tingitud 3. astme hüpertensioon (määratleti kui maksimaalset süstoolset vererõhku üle 160 mmHg). Uuringus LIBRETTO-001 teatati 4. astme ravist tingitud hüpertensioonist 0,1%-l patsientidest ning uuringutes LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531 vastavaid teateid ei olnud.

Hüpertensiooni tõttu lõpetasid ravi alaliselt kaks patsienti (0,2%) uuringus LIBRETTO-001 ning mitte ükski patsient uuringutes LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531. Hüpertensiooni tekkimisel on soovitatav annust muuta (vt lõik 4.2). Kui meditsiiniliselt olulist hüpertensiooni ei saada antihüpertensiivse raviga kontrolli alla, tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Ülitundlikkuse nähtudeks ja sümptomiteks olid palavik, lööve ja liigese- või lihasevalud koos samaaegse trombotsüütide arvu vähenemise või aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega. Uuringus LIBRETTO-001 oli 24,0% (201/837) selperkatiniibiga ravitud patsientidest eelnevalt saanud PD-1/PD-L1 vastast immunoteraapiat. Ülitundlikkus tekkis kokku 5,7%-l (48/837) selperkatiniibi saavatest patsientidest, sealhulgas 3. astme ülitundlikkus 1,9%-l (16/837) patsientidest.

Uuringus LIBRETTO-001 oli 48 ülitundlikkusega patsiendi seas 54,2%-l (26/48) NSCLC ja nad olid eelnevalt saanud PD-1/PD-L1 vastast immunoteraapiat.

Uuringus LIBRETTO-001 tekkis 3. astme ülitundlikkus 3,5%-l (7/201) patsientidest, kes olid eelnevalt saanud PD-1/PD-L1 vastast immunoteraapiat.

Uuringus LIBRETTO-001 oli tekkeni kulunud aja mediaan 1,9 nädalat (vahemik: 0,7...203,9 nädalat); 1,7 nädalat eelnevalt PD-1/PD-L1 vastast immunoteraapiat saanud patsientidel ja 4,4 nädalat eelnevalt PD-1/PD-L1 vastast immunoteraapiat mittesaanud patsientidel.

Uuringusse LIBRETTO-431 kaasati kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC-ga patsiendid.

Ülitundlikkus tekkis kokku 1,9%-l (3/158) selperkatiniibi saanud patsientidest, sealhulgas 3. astme ülitundlikkus 0,6%-l (1/158) patsientidest. Uuringutes LIBRETTO-001 ja LIBRETTO-431 (N=205) osalenud selperkatiniibiga ravitud ja eelnevat PD-1/PD-L1 vastast ravi saanud NSCLC-ga patsientide koondanalüüsi põhjal tekkis ülitundlikkus 16,6%-l patsientidest, sealhulgas 3. astme ülitundlikkus 5,9%-l patsientidest.

Uuringusse LIBRETTO-531 kaasati kaugelearenenud või metastaatilise MTC-ga patsiendid.

Ülitundlikkus tekkis ühel (0,5% [1/193]) selperkatiniibi saanud patsiendil. Sellel patsiendil esines 3. astme ülitundlikkus.

Vajalikuks võib osutada Retsevmo ravi katkestamine või annuse muutmine (vt lõik 4.2).

Verejooksud

Uuringutes LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531 tekkisid ≥ 3 . astme hemorraagilised tüsistused 2,5%-l selperkatiniibiga ravitud patsientidest. Uuringus LIBRETTO-001 hõlmas see 4 (0,5%) surmlõppega hemorraagiliste tüsistuste juhtu (kahte ajuhemorraagia juhtu ning ühte trahheostoomia koha verejooksu ja ühte hemoptüüsi juhtu). Uuringutes LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531 selperkatiniibiga ravitud patsientidel surmlõppega hemorraagiliste tüsistuste juhtudest ei teatatud. Tekkeni kulunud aja mediaan oli 34,1 nädalat (vahemik: 0,1...234,6 nädalat) uuringus LIBRETTO-001, 16,8 nädalat (vahemik: 1,1...94,1 nädalat) uuringus LIBRETTO-431 ja 10,7 nädalat (vahemik: 1,0...124,1 nädalat) uuringus LIBRETTO-531.

Eluohtliku või korduva raske verejooksu tekkimisel tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Lisateave patsientide erirühmade kohta

Lapsed

Uuringus LIBRETTO-001 osales 3 RET-mutantse MTC-ga patsienti vanuses alla 18 aasta (vahemik: 15...17). Uuringus LIBRETTO-121 osales 11 RET-mutantse MTC-ga patsienti vanuses alla 18 aasta (vahemik: 2...17), 13 RET-fusioonpositiivse kilpnäärmevähiga patsienti vanuses alla 18 aasta (vahemik: 6...17) ja 6 RET-muutusega soliidtuumoritega patsienti vanuses alla 18 aasta (vahemik: 5...15), kellest 3 olid RET-fusioonpositiivsete soliidtuumoritega. Uuringus LIBRETTO-531 osales üks 12-aastane RET-mutantse MTC-ga patsient. Alla 18-aastastel selperkatiniibiga ravitud patsientidel on teatatud reieluue epifüsiolüüsi juhtudest (vt lõik 4.4). Lastel vanuses alla 18 aasta ei ole teisi spetsiifilisi ohutusega seotud leide tuvastatud.

Ravimi kõrvaltoimete tabel uuringus LIBRETTO-121

Uuringus LIBRETTO-121 selperkatiniibiga ravitud ≤ 21 -aastastel patsientidel teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused ja raskusastmed on esitatud tabelis 6.

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissageduse rühmad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Ravi kestuse mediaan selperkatiniibiga oli 30,26 kuud.

Tabel 6. Ravimi kõrvaltoimed uuringus LIBRETTO-121 selperkatiniibi saanud patsientidel (n = 36)

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin	Kõigi astmete esinemissagedus [#]	≥ 3 . astme esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioonid ^a	Väga sage	Sage
	Kopsupõletik ^b	Sage	Sage
Immuunsüsteemi häired ^c	Ülitundlikkus ^d	Väga sage	Sage
Endokriinsüsteemi häired	Hüpotüreooos ^e	Väga sage	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Sage	-
	Närvisüsteemi häired		
	Peavalu	Väga sage	-
	Pearinglus	Väga sage	-
Südame häired	Elektrokardiogrammil pikenenud QT ^f	Väga sage	Sage
Vaskulaarsed häired	Hemorraagia ^g	Väga sage	-
	Hüpertensioon	Sage	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^h	Väga sage	Sage
	Iiveldus	Väga sage	Sage
	Kõhuvalu ⁱ	Väga sage	-
	Oksendamine	Väga sage	Sage
	Kõhukinnisus	Väga sage	Sage
	Stomatiit	Väga sage	-
	Suukuivus	Sage	-
	Küloosne astsiit	Sage	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^j	Väga sage	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu ^k	Väga sage	-
	Reieluupea epifüsiolüüs	Sage	Sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ereksioonihäire ^l	Väga sage	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia	Väga sage	-
	Väsimus ^m	Väga sage	-
	Ödeem ⁿ	Väga sage	-
	Suurenenud kehakaal	Väga sage	Väga sage
Uuringud ^o	Vähenenud kaltsiumisisaldus	Väga sage	Väga sage

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin	Kõigi astmete esinemissagedus [#]	≥ 3. astme esinemissagedus
	ALAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
	Vähenenud albumiinisaldus	Väga sage	-
	ASAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	-
	Vere valgeliblede arvu vähenemine	Väga sage	Sage
	Neutrofiilide arvu vähenemine	Väga sage	Sage
	Hemoglobiinisalduse vähenemine	Väga sage	Väga sage
	Üldbilirubiini sisalduse suurenemine	Väga sage	Sage
	Magneesiumisisalduse vähenemine	Väga sage	Sage
	Trombotsüütide arvu vähenemine	Väga sage	Sage
	Lümfotsüütide arvu vähenemine	Väga sage	Väga sage
	Kaaliumisisalduse vähenemine	Väga sage	Sage
	Kreatiniinisalduse suurenemine	Väga sage	Sage
	Naatriumisalduse vähenemine	Väga sage	-

[#] Uuringu LIBRETTO-121 36 patsiendist 31 olid alla 18-aastased ja 5 patsienti vanuses 18...21 aastat.

^a Kuseteede infektsioonid hõlmavad kuseteede infektsiooni ja tsüstiiti.

^b Kopsupõletik hõlmab kopsupõletikku ja respiratoor-süntsütaalviiruse põhjustatud kopsupõletikku.

^c Ülitundlikkusreaktsioone iseloomustas makulopapuloosne lööve, millele sageli eelnes palavik koos artralgiaga/müalgia, mis tekkisid patsiendil esimese ravitsükli ajal (tavaliselt 7.–21. päeva vahel).

^d Ülitundlikkus hõlmab ülitundlikkust ravimi suhtes ja ülitundlikkust.

^e Hüpotüreos hõlmab hüpotüreosiooni, vere kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemist ja türeoglobuliini sisalduse suurenemist.

^f Elektrokardiogrammil pikenenud QT hõlmab elektrokardiogrammil pikenenud QT-d ja elektrokardiogrammil pikenenud QRS-kompleksi.

^g Hemorraagia hõlmab ninaverejooksu, hematuuriat, aktiveeritud osalise tromboplastiini pikenenud aega, päraku hemorraagiat, vere leidu uriinis, hemoptüüsi, menorraagiat ja suuverejooksu.

^h Kõhulahtisus hõlmab kõhulahtisust ja päraku pidamatust.

ⁱ Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu, ülakõhuvalu ja ebamugavustunnet kõhus.

^j Lööve hõlmab makulopapulooset löövet, löövet, erütematooset löövet ja urtikaariat.

^k Lihaste ja luustiku valu hõlmab artralgiat, jäsemevalu, seljavalu, mittekardiaalset rindkerevalu, luuvalu, rindkere lihaste ja luustiku valu, lihaste ja luustiku valu ja kaelavalu.

^l Ereksioonihäire selperkatiniibiga ravitud meespatsientidel. Nimetajat on meeste soospetsiifilise kõrvaltoime tõttu (n = 19) kohandatud.

^m Väsimus hõlmab väsimust, asteeniat ja halba enesetunnet.

ⁿ Ödeem hõlmab näo ödeemi, perifeerset ödeemi, periorbitaalset ödeemi, generaliseerunud turset, lokaliseerunud turset ja paistetust.

^o Laboratoorsete uuringute põhjal. Protsendi arvutamisel on nimetajaks nende patsientide arv, kelle kohta on olemas algtaseme analüüs ja vähemalt üks algtasemele järgnenud analüüs.

Eakad

Uuringus LIBRETTO-001 olid selperkatiniibi saanud patsientidest 24,7% ≥ 65 ...74-aastased, 8,6% 75...84-aastased ja 1,0% ≥ 85 -aastased. Uuringus LIBRETTO-431 olid 26,6% selperkatiniibi saanud patsientidest ≥ 65 ...74-aastased, 9,5% 75...84-aastased ja 1,3% ≥ 85 -aastased. Uuringus LIBRETTO-531 olid 20,2% selperkatiniibi saanud patsientidest ≥ 65 ...74-aastased, 5,2% 75...84-aastased ja ≥ 85 -aastaseid patsiente ei osalenud. Uuringus LIBRETTO-001 oli ≥ 65 ...74-aastastel (58,0%), 75...84-aastastel (62,5%) ja ≥ 85 -aastastel (100,0%) tõsistest kõrvaltoimetest teatamise sagedus suurem kui < 65 -aastastel patsientidel (46,7%) ning uuringus LIBRETTO-431 oli ≥ 65 ...74-aastastel (38,1%), 75...84-aastastel (46,7%) ja ≥ 85 -aastastel (50,0%) tõsistest kõrvaltoimetest teatamise sagedus samuti suurem kui < 65 -aastastel patsientidel (31,3%). Uuringus LIBRETTO-531 oli 75...84-aastastel (50%) tõsistest kõrvaltoimetest teatamise sagedus suurem kui < 65 -aastastel (20,8%) ja ≥ 65 ...74-aastastel patsientidel (17,9%).

Uuringus LIBRETTO-001 oli ≥ 65 ...74-aastastel (10,1%), 75...84-aastastel (19,4%) ja ≥ 85 -aastastel (37,5%) patsientidel kõrvaltoime tõttu selperkatiniibiga ravi lõpetamise sagedus suurem kui < 65 -aastastel patsientidel (7,6%). Uuringus LIBRETTO-431 oli ≥ 65 ...74-aastastel (14,3%) ja 75...84-aastastel (20,0%) patsientidel kõrvaltoime tõttu selperkatiniibiga ravi lõpetamise sagedus suurem kui < 65 -aastastel patsientidel (7,1%). Ükski ≥ 85 -aastane patsient ei lõpetanud ravi selperkatiniibiga kõrvaltoime tõttu. Uuringus LIBRETTO-531 oli 75...84-aastastel (10%) ja ≥ 65 ...74-aastastel (7,7%) patsientidel kõrvaltoime tõttu selperkatiniibiga ravi lõpetamise sagedus suurem kui < 65 -aastastel patsientidel (3,5%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomeid ei ole kindlaks tehtud. Üleannustamise kahtluse korral tuleb rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad ja immunomoduleerivad ained, kasvajakasvatajad ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX22

Toimemehhanism

Selperkatiniib on transfektsiooni käigus ümber paiknenud (*rearranged during transfection*, RET) retseptori türosiinkinaasi inhibiitor. Selperkatiniib inhibeeris metsikut tüüpi RET-i ja hulgemuteerunud RET isovorme, samuti VEGFR1 ja VEGFR3 IC₅₀ väärtustega vahemikus 0,92 nM kuni 67,8 nM. Teistes ensüümanalüüsides inhibeeris selperkatiniib ka FGFR 1, 2 ja 3 suuremate kliiniliselt saavutatavate kontsentratsioonide puhul. Seondumistestis täheldati selperkatiniibi kontsentratsiooni 1 μ M puhul olulist antagonistlikku toimet seondumisaktiivsusele ($> 50\%$) 5-HT (serotoniini) transporterile (70,2% antagonist) ja $\alpha 2C$ adrenoretseptori (51,7% antagonist) puhul. Kontsentratsioon 1 μ M on ligikaudu 7 korda suurem selperkatiniibi efektiivse annuse kasutamisel saavutatavast maksimaalsest seondumata plasmakontsentratsioonist.

Teatud RET punktmutatsioonid või kromosomaalsed ümberkorraldused, mis hõlmavad RET-i raamisisesi fusioone erinevate partneritega, võivad viia konstitutiivselt aktiveeritud kimäärsete RET fusioonivalkude tekkeni, mis võivad toimida onkogeensete draiveritena, soodustades kasvaja rakuliinide rakkude proliferatsiooni. *In vitro* ja *in vivo* kasvajakasvatajatel ilmnes selperkatiniibi kasvajakasvataja toime rakkudes, kus toimus geenifusioonidest ja mutatsioonidest (sh CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M ja RET M918T) tingitud RET valgu konstitutiivne aktivatsioon. Lisaks

ilmnes selperkatiniibi kasvavastane toime hiirtel patsiendilt saadud RET-fusioonpositiivse kasvaja intrakraniaalse implantatsiooni korral.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Positiivse kontrolliga põhjalikus QT uuringus 32 tervel uuritaval ei täheldatud QTcF-intervalli suurt muutust ($st > 20$ ms) selperkatiniibi kontsentratsioonide puhul, mis olid sarnased terapeutilise annustamisskeemi puhul täheldatust. Ekspositsiooni-ravivastuse analüüs näitas, et supratherapeutilised kontsentratsioonid võivad viia QTc-intervalli pikenemiseni > 20 ms.

Selperkatiniibi saavatel patsientidel teatati QT-intervalli pikenemisest. Seetõttu võib nendel patsientidel olla vaja ravi katkestada või annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Retsevmo efektiivsust hinnati kaugelearenenud RET-fusioonpositiivse NSCLC, RET-fusioonpositiivse kilpnäärmevähki ja teiste RET-fusioonpositiivsete soliidtuumoritega täiskasvanud patsientidel ning RET-mutantse MTC-ga täiskasvanutel ja noorukitel, kes osalesid I/II faasi mitmekeskeselises avatud üheharulises kliinilises uuringus LIBRETTO-001. Retsevmo efektiivsus RET-fusioonpositiivse NSCLC ravis leidis kinnitust III faasi uuringus LIBRETTO-431 (vt lõik „Eelnevalt ravimata RET-fusioonpositiivne NSCLC“). Retsevmo efektiivsus RET-mutantse MTC ravis leidis kinnitust III faasi uuringus LIBRETTO-531 (vt lõik „Vandetaniibi ja kabosantiniibiga ravimata RET-mutantne medullaarne kilpnäärmevähk (MTC)“).

Uuringus LIBRETTO-001 oli kaks osa: esimene faas (annuse suurendamine) ja teine faas (annuse laiendamine). I faasi osa eesmärk oli kindlaks määrata selperkatiniibi soovitatav II faasi annus. II faasi osa eesmärk oli hinnata selperkatiniibi kasvavastast toimet sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud üldise ravivastuse määra (*overall response rate*, ORR) põhjal. Uuringusse kaasati RECIST 1.1 alusel määratud mõõdetava või mittemõõdetava haigusega patsiendid, kelle kasvajas oli kindlaks tehtud RET geenimutatsioon. Uuringusse sobisid stabiilsete kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasidega patsiendid, samal ajal kui sümptomaatilise primaarse KNS kasvaja, metastaaside, leptomeningealse kartsinomatoosi või seljaaju kompressiooniga patsiendid jäeti uuringust välja. Uuringust jäeti välja ka patsiendid, kellel oli muu teadaolev primaarne juhtmutatsioon kui RET, kliiniliselt oluline aktiivne kardiovaskulaarne haigus või anamneesis müokardiinfarkt, samuti QTcF-intervall >470 ms.

Uuringu II faasi osas said patsiendid Retsevmot annuses 160 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas kuni vastuvõetamatu toksilisuse või haiguse progressiooni tekkeni. RET geenimutatsioon tuvastati prospektiivselt kohalikes laborites, kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimist (NGS), polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) või fluorestsents *in situ* hübriidsatsiooni (FISH). Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR vastavalt RECIST v1.1-le, mida hindas sõltumatu pimehindamise kogu (*Blinded Independent Review Committee*, IRC). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Eelnevalt ravimata RET-fusioonpositiivne NSCLC

LIBRETTO-431

Retsevmo efektiivsus RET-fusioonpositiivse NSCLC korral leidis kinnitust uuringus LIBRETTO-431, III faasi mitmekeskeselises randomiseeritud avatud võrdlusuuringus, mis võrdles selperkatiniibi plaatinapõhise ja pemetrekseedraviga koos pembrolizumabiga või ilma kaugelearenenud või metastaatilise RET-fusioonpositiivse NSCLC-ga patsientidel. Uuringus sobisid osalema histoloogiliselt kinnitatud mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC-ga täiskasvanud patsiendid, kes ei olnud metastaatilise haiguse tõttu eelnevat ravi saanud. Uuringusse sobisid ka adjuvant- ja neoadjuvantravi saanud patsiendid, kui süsteemse ravi viimane annus oli manustatud vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist. Patsiendid said 160 mg selperkatiniibi kaks korda ööpäevas (algannus) või plaatinapõhist ja pemetrekseedi ravi koos pembrolizumabiga või ilma.

Patsiendid stratifitseeriti vastavalt geograafilisele piirkonnale (Ida-Aasia vs. muud piirkonnad), uurija hinnatud ajumetastaaside ravieelsele staatusele (puuduvad või teadmata vs. olemasolu) ja sellele, kas uurijal oli kavatsus (enne randomiseerimist) ravida patsienti pembrolizumabiga või ilma. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli RECIST 1.1 ja sõltumatu tsentraalse pimehindamise (*blinded independent central review*, BICR) alusel hinnatud PFS. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid BICR-i alusel hinnatud OS, ORR/DOR/haiguskontrolli määr (*Disease Control Rate*, DCR), BICR-i alusel hinnatud intrakraniaalne ORR/DOR ja pulmonaalsete sümptomite halvenemiseni kulunud aeg NSCLC sümptomite hindamise küsimustik (*Symptom Assessment Questionnaire*, SAQ) põhjal.

Uuringu LIBRETTO-431 ravikavatsuslikku (ITT) populatsiooni kaasatud ja randomiseeritud 261 patsiendist 212 stratifitseeriti vastavalt sellele, kas uurijal oli kavatsus ravida patsienti pembrolizumabiga (enne randomiseerimist), et moodustada ITT-pembrolizumabi populatsioon. ITT-pembrolizumabi populatsioonis said 129 patsienti selperkatiniibi, samal ajal kui 83 patsienti said plaatinapõhist ja pemetrekseedi keemiaravi koos pembrolizumabiga. Patsientide vanuse mediaan ITT-pembrolizumabi populatsioonis oli 61,5 aastat (vahemik 31...84 aastat). 53,3% patsientidest olid naissoost. 41,3% patsientidest olid europiidse rassi esindajad, 56,3% asiaadid ja 1% mustanahalised. 67,9% ei olnud kunagi suitsetanud. ITT-pembrolizumabi populatsioonis oli 93%-l metastaatiline haigus ja 20,3%-l esinesid ravieelsed KNS metastaasid. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (96,7%) või 2 (3,3%). Kõige sagedasem fusioonipartner oli KIF5B (44,8%), millele järgnes CCDC6 (9,9%). Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja, milleks oli PFS-i paranemine nii ITT-pembrolizumabi kui ka ITT populatsioonis. Tabelis 7 ja joonisel 1 on kokku võetud esmased efektiivsustulemused ITT-pembrolizumabi populatsioonis varem ravimata RET-fusioonpositiivse NSCLC-ga patsientidel.

Tabel 7. LIBRETTO-431: efektiivsusandmete kokkuvõte (BICR hinnang, ITT-pembrolizumabi populatsioon)

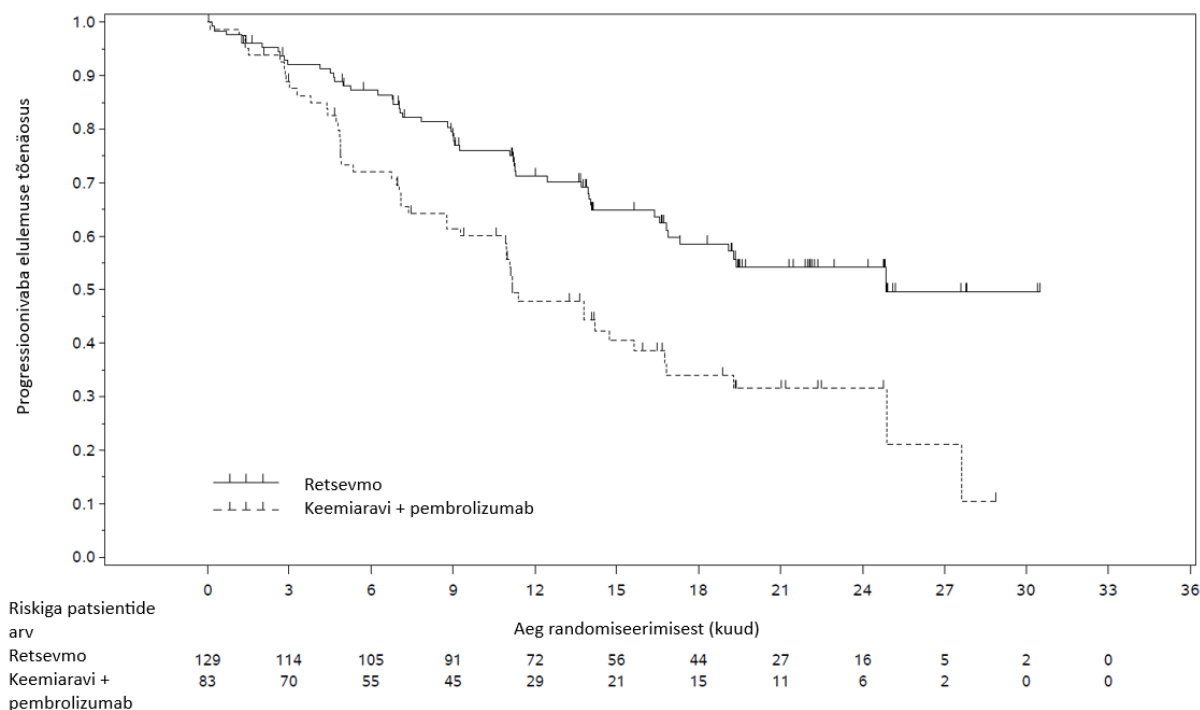
	Selperkatiniib	Kontroll (plaatinapõhine ja pemetrekseedi keemiaravi koos pembrolizumabiga)
Progressioonivaba elulemus	N = 129	N = 83
Mediaan [kuud] (95% CI)	24,84 (16,89; NE)	11,17 (8,77; 16,76)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,465 (0,309; 0,699)	
Stratifitseeritud logaritmiline astak-p-väärtus	0,0002	
24 kuu PFS-i määr (%) (95% CI)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
Objektiivne ravivastus (CR + PR)		
% (95% CI)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
Täielik ravivastus, n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Osaline ravivastus, n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Ravivastuse kestus*		
Mediaan [kuud] (95% CI)	24,18 (17,94; NE)	11,47 (9,66; 23,26)
Püsiva ravivastusega patsientide määr (%)		
24 kuud (95% CI)	59,6 (47,5; 69,8)	22,8 (6,3; 45,5)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

*Järelekontrolli kestuse mediaan oli 17,97 kuud (25., 75. protsentiil: 12,32; 21,03) selperkatiniibi rühmas ja 14,55 kuud (25., 75. protsentiil: 9,69; 20,73) kontrollrühmas.

Andmete kogumise kuupäev: 1. mai 2023

Joonis 1. LIBRETTO-431: progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõverad (BICR hinnang, ITT-pembrolizumabi populatsioon)



Andmete kogumise kuupäev: 1. mai 2023

Esmase PFS-i analüüsi ajal ei olnud OS-i andmed valmis. OS-i ajakohastatud kirjeldava vaheanalüüsi ajal (43% lõplikuks analüüsiks vajalikest eelnevalt kindlaksmääratud OS-i juhtudest andmete lukustamise kuupäevaga 1. mai 2024) täheldati ITT populatsiooni kahes rühmas 75 juhtu ja riskitiheduste suhe (*Hazard Ratio*, HR) oli 1,259 [95% CI: 0,777; 2,040]; $p = 0,3496$). 30. kuul oli hinnanguline üldine elumuse 71% (95% CI: 63; 78) ja 76% (95% CI: 66; 84) vastavalt selperkatiniibi rühmas ja kontrollrühmas. OS-i võib mõjutada tasakaalu puudumine progressioonijärgsete ravide osas. 68-st kontrollrühma patsiendist, kellel tekkis haiguse progressioon, 50 patsienti (74%) said haiguse progresseerumise järgselt selperkatiniibi. 71-st selperkatiniibi rühma patsiendist, kellel tekkis haiguse progressioon, 16 (23%) said keemiaravi ja/või ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoriga ning 44 (62%) jätkasid ravi selperkatiniibiga.

ITT-pembrolizumabi populatsioonis pikenes selperkatiniibi toimet oluliselt aeg patsiendi kirjeldatud NSCLC sümptomite halvenemiseni, mida mõõdeti NSCLC-SAQ üldskoori (≥ 2 -punktilise suurenemise) alusel võrreldes kontrolliga (HR: 0,34 [95% CI: 0,20; 0,55]; selperkatiniibi rühmas aja mediaani ei saavutatud ja kontrollrühmas oli see 1,9 kuud [95% CI: 0,7; 6,6]). Lisaks pikenes selperkatiniibi toimet oluliselt füüsilise toimetuleku kinnitatud halvenemiseni kulunud aeg ja püsis üldine elukvaliteet aja jooksul.

LIBRETTO-001

Uuringusse LIBRETTO-001 kaasatud 362-st RET-fusioonpositiivse NSCLC-ga patsiendist 69 ei olnud eelnevalt ravi saanud. Vanuse mediaan oli 63 aastat (vahemik 23 kuni 92 aastat). 62,3% patsientidest olid naised. 69,6% patsientidest olid europiidse rassi esindajad, 18,8% asiaadid, 5,8% mustanahalised ja 69,6% ei olnud kunagi suitsetanud. Enamikel patsientidel (98,6%) oli uuringusse kaasamise ajal metastaatiline haigus ja 23,2%-l esinesid uurija hinnangul ravieelsed KNS metastaasid. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (94,2%) või 2 (5,8%). Kõige sagedasem fusioonipartner oli KIF5B (69,6%), millele järgnes CCDC6 (14,5%) ja seejärel NCOA4 (1,4%). Tabelis 8 on kokku võetud eelnevalt ravimata RET-fusioonpositiivne NSCLC korral saadud efektiivsustulemused.

Tabel 8. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	69
Objektiivne ravivastus (CR + PR)	
% (95% CI)	82,6 (71,6; 90,7)
Täielik ravivastus, n (%)	5 (7,2)
Osaline ravivastus, n (%)	52 (75,4)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan, 95% CI	20,23 (15,4; 29,5)
Patsientide määr (%) ravivastuse kestusega	
≥ 6 kuud (95% CI)	87,5 (75,5; 93,8)
≥ 12 kuud (95% CI)	66,7 (52,4; 77,6)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, PR = osaline ravivastus

*Järelkontrolli kestuse mediaan oli 37,09 kuud (25., 75. protsentiil: 24,0; 45,1)

Andmete kuupäev: 13. jaanuar 2023

Eelnevalt ravitud RET-fusioonpositiivne NSCLC

Uuringus LIBRETTO-001 olid kokku 247 patsienti saanud eelnevat plaatinapõhist kemoteraapiat. Vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik 23 kuni 81 aastat). 56,7% patsientidest olid naised. 43,7% patsientidest olid euroopiidse rassi esindajad, 47,8% asiaadid, 4,9% mustanahalised ja 66,8% ei olnud kunagi suitsetanud. Enamikel patsientidel (98,8%) oli uuringusse kaasamise ajal metastaatiline haigus ja 31,2%-l esinesid uurija hinnangul ravieelsed KNS metastaasid. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (97,1%) või 2 (2,8%). Kõige sagedasem fusioonipartner oli KIF5B (61,9%), millele järgnes CCDC6 (21,5%) ja seejärel NCOA4 (2,0%). Eelnevate süsteemsete ravide arvu mediaan oli 2 (vahemik 1...15) ja 43,3% (n = 107/247) olid saanud 3 või enam eelnevat süsteemset ravi; eelnevateks ravideks olid PD1/PD-L1 ravi (58,3%), multikinaasi inhibiitor (MKI) (31,6%) ja taksaanid (34,8%); 41,3% olid saanud muud süsteemset ravi. Tabelis 9 on kokku võetud eelnevalt ravitud RET-fusioonpositiivne NSCLC korral saadud efektiivsustulemused.

Tabel 9. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	247
Objektiivne ravivastus (CR + PR)	
% (95% CI))	61,5 (55,2; 67,6)
Täielik ravivastus, n (%)	20 (8,1)
Osaline ravivastus, n (%)	132 (53,4)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan (95% CI)	31,6 (20,4; 42,3)
Patsientide määr (%) ravivastuse kestusega	
≥ 6 kuud (95% CI)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 kuud (95% CI)	73,0 (65,0; 79,5)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, PR = osaline ravivastus

*Järelkontrolli kestuse mediaan oli 39,52 kuud (25., 75. protsentiil: 24,6; 45,0)

Andmete kuupäev: 13. jaanuar 2023

KNS ravivastus RET-fusioonpositiivse NSCLC korral

Uuringus LIBRETTO-431 oli BICR-i alusel hinnatud KNS ORR 82,4% (14/17 95% CI: 56,6; 96,2) selperkatiniibiga ravitud ravieelsete mõõdetavate ajumetastaasidega 17 patsiendi seas vs. 58,3% (7/12 95% CI: 27,7...84,4) ITT-pembrolizumabi populatsiooni kontrollrühma 12 patsiendi seas. Täielikku ravivastust täheldati 6/17 (35,3%) selperkatiniibi rühma vs. 2/12 (16,7%) kontrollrühma patsientidest.

Kui DOR-i jälgimisaja mediaan oli selperkatiniibi rühmas 9,92 kuud (95% CI: 7,66; 18,10) ja kontrollrühmas 12,68 kuud (95% CI: 2,79; NE), siis selperkatiniibi puhul DOR-i mediaani ei saavutatud (95% CI: 7,62; NE) ja kontrollrühmas oli see 13,4 kuud (95% CI: 3,45; NE). 192 patsiendi seas, kelle kohta olid olemas ravieelsed intrakraniaalsed kuvauuringu ülesvõtted, olid BICR-i alusel hinnatud KNS progressiooni tekkeni kulunud aja põhjusepetsiifiline riskitiheduste suhe 0,28; 95% CI: 0,12; 0,68 (HR 0,17; 95% CI: 0,04; 0,69) ilma ravieelsete intrakraniaalsete metastaasideta patsiendi ja HR 0,61; 95% CI: 0,19; 1,92 42 ravieelsete intrakraniaalsete metastaasidega patsiendi puhul). KNS progressiooni esimene ilming tekkis 8 patsiendil (6,7%) selperkatiniibi rühmas ja 13 patsiendil (18,1%) kontrollrühmas.

Uuringus LIBRETTO-001 oli 26 mõõdetava haigusega patsiendi seas IRC hinnatud KNS ORR 84,6% (22/26; 95% CI: 65,1; 95,6). Täielikku ravivastust täheldati 7-l (26,9%) ja osalist ravivastust 15-l (57,5%) patsiendil. KNS DOR-i mediaan oli 9,36 kuud (95% CI: 7,4; 15,3).

Süsteemset ravi mittesaanud RET-fusioonpositiivne kilpnäärmevähk

RET-fusioonpositiivse kilpnäärmevähiga patsientidest, kes ei olnud saanud muud süsteemset ravi peale radioaktiivse joodi ja kaasati uuringusse LIBRETTO-001, oli võimalus jälgida 24 patsienti vähemalt 6 kuud ja nad loeti efektiivsuse hindamiseks sobivateks patsientideks. Vanuse mediaan oli 60,5 aastat (vahemik 20...84 aastat). 58,3% patsientidest olid mehed. 75% patsientidest olid europiidse rassi esindajad. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (95,8%) või 2 (4,2%). 100%-l patsientidest oli anamneesis metastaatiline haigus. 22 patsienti 24-st (91,7%) said radioaktiivset joodi enne uuringusse kaasamist ja loeti seetõttu radioaktiivse joodi suhtes refraktaarseteks. 24 patsiendil esinenud erinevad histoloogilised vormid olid järgmised: papillaarne (n = 23) ja madalalt diferentseerunud (n = 1). Kõige sagedasem fusioonipartner oli CCDC6 (62,5%), millele järgnes NCOA4 (29,2%). Tabelis 10 on kokku võetud süsteemset ravi mittesaanud RET-fusioonpositiivne kilpnäärmevähi korral saadud efektiivsuse tulemused.

Tabel 10. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	24
Objektiivne ravivastus (CR + PR)	
% (95% CI)	95,8 (78,9; 99,9)
Täielik ravivastus, n (%)	5 (20,8)
Osaline ravivastus, n (%)	18 (75,0)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan (95% CI)	NE (42,8; NE)
Kestva ravivastusega patsientide määr (%)	
≥ 12 kuud (95% CI)	100,0 (100,0; 100,0)
≥ 24 kuud (95% CI)	94,4 (66,6; 99,2)
≥ 36 kuud (95% CI)	88,9 (62,4; 97,1)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

*Järellkontrolli kestuse mediaan oli 54,80 kuud (25., 75. protsentiil: 32,3; 62,5).

Andmete kuupäev: 14. veebruar 2025

Eelnevalt ravitud RET-fusioonpositiivne kilpnäärmevähk

RET-fusioonpositiivse kilpnäärmevähiga patsientidest, kes olid eelnevalt saanud muud süsteemset ravi kui radioaktiivset joodi ja kaasati uuringusse LIBRETTO-001, oli võimalus jälgida 41 patsienti vähemalt 6 kuud ja nad loeti efektiivsuse hindamiseks sobivateks patsientideks. Vanuse mediaan oli 58 aastat (vahemik 25...88 aastat). 43,9% patsientidest olid mehed. 58,5% patsientidest olid europiidse rassi esindajad, samal ajal kui 29,3% olid asiaadid ja 7,3% mustanahalised. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (92,7%) või 2 (7,3%). 100%-l patsientidest oli metastaatiline haigus. Patsiendid olid saanud mediaanselt 3 eelnevat süsteemset ravi (vahemik 1...7). Kõige sagedamad eelnevad ravid olid radioaktiivne jood (73,2%), MKI (85,4%). 19,8% olid saanud muud süsteemset ravi. 41 patsiendil esinenud erinevad histoloogilised vormid olid järgmised: papillaarne (n = 31),

madalalt diferentseerunud (n = 5), anaplastiline (n = 4) ja Hürthle-rakuline (n = 1). Kõige sagedasem fusioonipartner oli CCDC6 (61,0%), millele järgnes NCOA4 (19,5%).

Tabelis 11 on kokku võetud eelnevalt ravitud RET-fusioonpositiivne kilpnäärmevähi korral saadud efektiivsustulemused.

Tabel 11. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	41
Objektiivne ravivastus (CR + PR)	
% (95% CI)	85,4 (70,8; 94,4)
Täielik ravivastus, n (%)	5 (12,2)
Osaline ravivastus, n (%)	30 (73,2)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan (95% CI)	26,7 (12,1; NE)
Kestva ravivastusega patsientide määr (%)	
≥ 12 kuud (95% CI)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 kuud (95% CI)	50,7 (30,4; 67,8)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

*Järelkontrolli kestuse mediaan oli 33,87 kuud (25., 75. protsentil: 12,9; 44,8).

Andmete kuupäev: 13. jaanuar 2023

Vandetaniibi ja kabosantiniibiga ravimata RET-mutantne medullaarne kilpnäärmevähk (MTC)

LIBRETTO-531

Retsevmo efektiivsus *RET*-mutantse MTC korral leidis kinnitust III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud avatud võrdlusuuringus LIBRETTO-531, mis võrdles selperkatiniibi arsti valitud kabosantiniibi või vandetaniibiga progresseeruva kaugelearenenud kinaasi inhibiitoriga ravimata *RET*-mutantse MTC-ga patsientidel. Uuringus sobisid osalema täiskasvanud või noorukid, kellel oli histoloogiliselt kinnitatud mitteresetseeritav lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline MTC ja keda ei olnud eelnevalt kinaasi inhibiitoriga ravitud. Patsiendid said 160 mg selperkatiniibi kaks korda ööpäevas (algannus) või arsti valikul kabosantiniibi (140 mg üks kord ööpäevas) või vandetaniibi (300 mg üks kord ööpäevas). Patsiendid stratifitseeriti vastavalt *RET* mutatsioonile (M918T vs. muu) ja kavatses ravile, kui olid randomiseeritud kontrollrühma (kabosantiniib vs. vandetaniib). Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli RECIST 1.1 ja BICR-i alusel hinnatud PFS. Põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravi ebaõnnestumise vaba elulemus (*treatment failure-free survival*, TFFS) ja võrdlev talutavus ning muud teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid BICR-i alusel hinnatud OS ja ORR/DOR.

Uuringu LIBRETTO-531 ITT populatsiooni kaasatud ja randomiseeritud 291 patsiendist 193 randomiseeriti selperkatiniibi rühma ja 98 kontrollrühma. 98-st kontrollrühma randomiseeritud patsiendist 73 stratifitseeriti saama kabosantiniibi ja 25 stratifitseeriti saama vandetaniibi. Patsientide vanuse mediaan ITT populatsioonis oli 55 aastat (vahemik: 12...84 aastat). 37,1% patsientidest olid naissoost. 69,4% patsientidest olid europiidse rassi esindajad, 27,7% asiaadid ja 2,9% mustanahalised. Enamikel patsientidel (77%) esines uuringusse kaasamise ajal metastaatiline haigus. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (98,3%) või 2 (1%). Kõige sagedasem mutatsioon oli M918T (62,5%). Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja, milleks oli PFS-i paranemine ITT populatsioonis. Tabelis 12 ja joonisel 2 on kokku võetud efektiivsustulemused ITT populatsioonis.

Tabel 12. LIBRETTO-531: efektiivsusandmete kokkuvõte (BICR hinnang, ITT populatsioon)

	Selperkatiniib	Kontroll (kabosantiniib või vandetaniib)
Progressioonivaba elulemus	N = 193	N = 98
Mediaan [kuud] (95% CI)	NE (NE; NE)	16,76 (12,22; 25,10)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,280 (0,165; 0,475)	
Stratifitseeritud logaritmiline astak-p-väärtus	<0,0001	
30 kuu PFS-i määr (%) 95% CI	76,4 (66,5; 83,8)	24,8 (6,9; 48,3)
Ravi ebaõnnestumise vaba elulemus*	N = 193	N = 98
Mediaan [kuud] (95% CI)	NE (NE; NE)	13,93 (11,27; 25,10)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,254 (0,153; 0,423)	
Stratifitseeritud logaritmiline astak-p-väärtus	<0,0001	
30 kuu TFFS-i määr (%) 95% CI	75,8 (65,9; 83,2)	25,3 (7,2; 48,8)
Objektiivne ravivastus (CR + PR)		
% (95% CI)	69,4 (62,4; 75,8)	38,8 (29,1; 49,2)
Täielik ravivastus, n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Osaline ravivastus, n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Ravivastuse kestus[#]		
Mediaan [kuud] (95% CI)	NE (NE; NE)	16,56 (10,41; NE)
Püsiva ravivastusega patsientide määr (%)		
≥24 kuud (95% CI)	79,1 (66,9; 87,2)	NE (NE; NE)

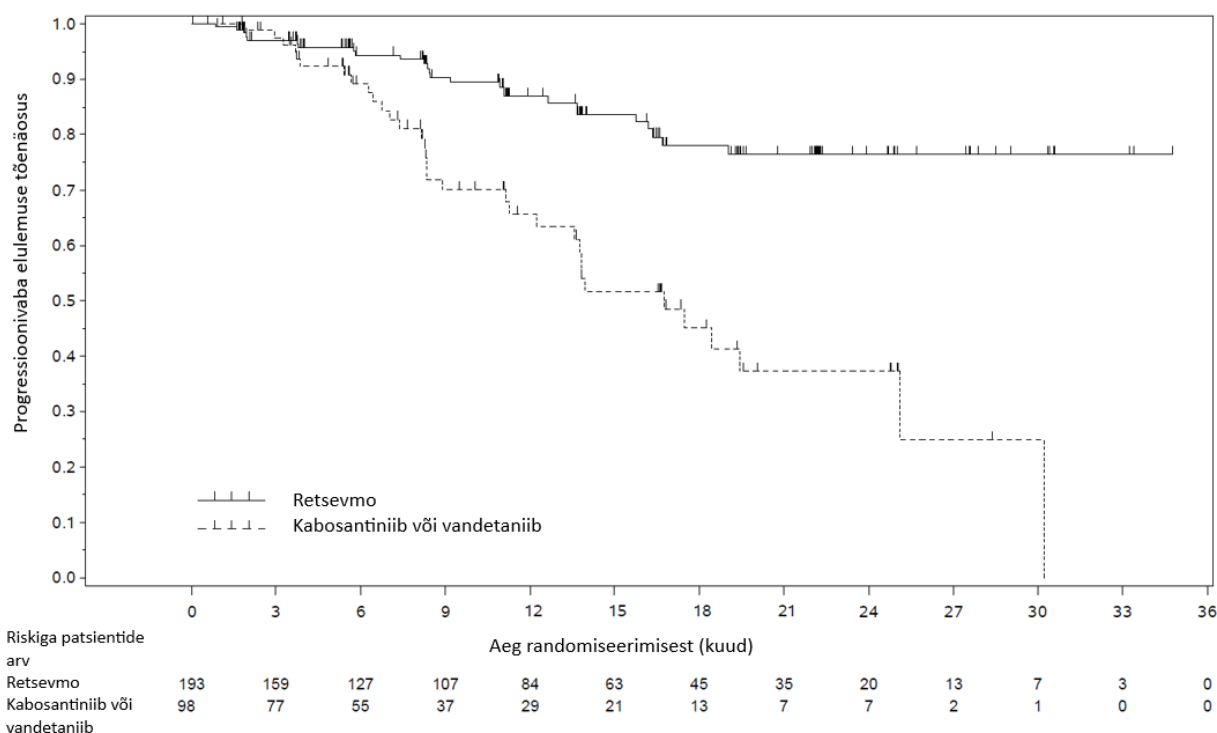
CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

*Ravi ebaõnnestumise vaba elulemust määratletakse kui aega randomiseerimisest kuni RECIST 1.1 alusel hinnatud dokumenteeritud radioloogilise haiguse progressiooni või uurija poolt hinnatud ravi lõpetamiseni viiva vastuvõetamatu toksilisuse esmakordse tekkeni või mis tahes põhjusel surmani.

[#]Järeלקontrolli kestuse mediaan oli 11,14 kuud (25., 75. protsentiil: 5,62; 16,62) selperkatiniibi rühmas ja 12,81 kuud (25., 75. protsentiil: 6,34; 15,51) kontrollrühmas.

Andmete kogumise kuupäev: 22. mai 2023

Joonis 2. LIBRETTO-531: progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad (BICR hinnang, ITT populatsioon)



Andmete kogumise kuupäev: 22. mai 2023

Esmase PFS-i analüüsi ajal täheldati kahe rühma lõikes 18 OS-i juhtu. ITT populatsioonis oli OS HR 0,374 ([95% CI: 0,147; 0,949]). Tsenseerimismäär oli selperkatiniibi rühmas 95,9% ja kontrollrühmas 89,8%.

Võrdlevat talutavust hinnati 242 patsiendil (selperkatiniibi rühm, N=161; kontrollrühm, N=81). Selperkatiniibi rühmas oli statistiliselt oluliselt väiksem aja osakaal ravi saamise jooksul, mil patsiendid teatasid „suurest kõrvaltoime häirivast mõjust“ (8%), kui kontrollrühmas (24%) (95% CI: -23%, -10%; $p < 0,0001$), hinnatuna vähiravi funktsionaalse hindamise punkti GP5 vastuse 3 „Üsna palju“ või 4 „Väga palju“ järgi.

Hilisemas OS-i analüüsis (andmete lukustamise kuupäev 11. märts 2024) täheldati kahe rühma lõikes 26 juhtu ja HR oli 0,275 (95% CI: 0,124; 0,608). Selle analüüsi puhul oli PFS HR 0,202 (95% CI: 0,128; 0,320) ning ORR oli selperkatiniibi puhul 82,4% ja kontrollrühmas 43,9%.

LIBRETTO-001

324-st uuringusse LIBRETTO-001 kaasatud *RET*-mutantse MTC-ga patsiendist 143 ei olnud saanud ravi kabosantiniibi ja vandetaniibiga. Nendest 116 ei olnud varem muud süsteemset ravi saanud ja 27 olid eelnevalt saanud muud süsteemset ravi. Kabosantiniibi ja vandetaniibiga ravimata patsientide vanuse mediaan oli 57 aastat (vahemik 15...87 aastat). 2 patsienti (1,4%) oli alla 18-aastased. 58,0% patsientidest olid meessoost. 86,7% patsientidest olid europiidse rassi esindajad, 5,6% asiaadid, 1,4% mustanahalised. Enamikel patsientidel (97,9%) olid uuringusse kaasamise ajal metastaatiline haigus. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (95,9%) või 2 (4,2%). Kõige sagedam mutatsioon oli M918T (60%), millele järgnesid ekstratsellulaarsed tsüsteiinmutatsioonid (23,8%). Kabosantiniibi ja vandetaniibiga ravimata *RET*-mutantse MTC-ga patsientide efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 13.

Tabel 13. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	143
Objektiivne ravivastus (CR + PR)	
% (95% CI)	82,5 (75,3; 88,4)
Täielik ravivastus, n (%)	34 (23,8)
Osaline ravivastus, n (%)	84 (58,7)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan, 95% CI	NE (51,3; NE)
Ravivastuse kestuse määr (%)	
≥ 12 kuud (95% CI)	91,4 (84,6; 95,3)
≥ 24 kuud (95% CI)	84,1 (75,9; 89,7)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

*Järelkontrolli kestuse mediaan oli 39,4 kuud (25., 75. protsentiil: 32,3; 45,4).

Andmete kuupäev 13. jaanuar 2023

Eelnevalt ravitud RET-mutantne medullaarne kilpnäärmevähk

RET-mutantse MTC-ga patsientidest, kes kaasati uuringusse LIBRETTO-001, 152 olid eelnevalt saanud ravi kabosantiniibi ja vandetaniibiga ning nad loeti efektiivsuse hindamiseks sobivateks patsientideks. Vanuse mediaan oli 58 aastat (vahemik 17 aastat kuni 90 aastat); 1 patsient (0,7%) oli < 18-aastane. 63,8% patsientidest olid mehed. 90,1% patsientidest olid euroopiidse rassi esindajad, samal ajal kui 1,3% olid asiaadid ja 1,3% mustanahalised. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (92,7%) või 2 (7,2%). 98,0%-l patsientidest oli metastaatiline haigus. Kõige sagedasem mutatsioon oli M918T (65,1%), millele järgnesid ekstratsellulaarsed tsüsteiinmutatsioonid (15,8%). 100% (n = 152) patsientidest olid saanud eelnevat süsteemset ravi, mediaanselt 2 eelnevat süsteemset raviskeemi, ning 27,6% (n = 42) olid saanud 3 või enam eelnevat süsteemset ravi.

Tabelis 14 on kokku võetud eelnevalt ravitud RET-mutantse MTC korral saadud efektiivsustulemused.

Tabel 14. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	152
Objektiivne ravivastus (CR + PR)	
% (95% CI)	77,6 (70,2; 84,0)
Täielik ravivastus, n (%)	19 (12,5)
Osaline ravivastus, n (%)	99 (65,1)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan (95% CI)	45,3 (33,6; NE)
Ravivastuse kestuse määr (%)	
≥ 12 kuud (95% CI)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 kuud (95% CI)	66,4 (56,3; 74,7)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

*Järelkontrolli kestuse mediaan oli 38,3 kuud (25., 75. protsentiil: 23,0; 46,1).

Andmete kuupäev 13. jaanuar 2023

Teised RET-fusioonpositiivsed soliidtuumorid

Efektiivsust hinnati 75 patsiendil, kellel esinesid muud RET-fusioonpositiivsed kasvaja kui NSCLC ja kilpnäärmevähk ning kelle haigus oli progresseerunud eelneva süsteemse ravi ajal või järgselt või kelle jaoks puudusid piisavad alternatiivsed ravivõimalused. Vanuse mediaan oli 59 aastat (vahemik

21...92); 50,7% olid naissoost; 60,0% olid europiidse rassi esindajad, 34,7% asiaadid ja 4,0% mustanahalised; ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (90,6%) või 2 (9,3%) ning 96,0%-l patsientidest oli metastaatiline haigus. Kuuskümmend üheksa patsienti (92,0%) olid saanud eelnevat süsteemset ravi mediaaniga 2 eelnevat süsteemset ravi (vahemik 0...9) ja 36,0% olid saanud 3 või enam eelnevat süsteemset ravi. Ühtegi patsienti ei olnud eelnevalt ravitud selektiivse RET inhibiitoriga. Kõige sagedamad vähivormid olid käärsoole- (29,3%), pankrease- (24,0%) ja süljenäärmevähk (6,7%) ning sarkoom (6,7%) ja kolangiokartsinoom (6,7%). Kõige sagedasemad fusioonipartnerid olid NCOA4 (38,7%), CCDC6 (20,0%) ja KIF5B (8,0%). Tabelis 15 ja tabelis 16 on kokku võetud teiste *RET*-fusioonpositiivsete soliidtuumorite (väljaarvatud NSCLC ja kilpnäärmevähk) puhul saadud efektiivsuse tulemused.

Tabel 15. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	75
Objektiivne ravivastus (CR+PR)	
% (95% CI)	46,7 (35,1; 58,6)
Täielik ravivastus, n (%)	4 (5,3)
Osaline ravivastus, n (%)	31 (41,3)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan (95% CI)	24,54 (11,2; 49,1)
Ravivastuse kestuse määr (%)	
≥ 6 kuud (95% CI)	82,0 (64,2; 91,5)
≥ 12 kuud (95% CI)	68,6 (49,3; 81,8)
≥ 24 kuud (95% CI)	52,5 (32,6; 69,0)
≥ 36 kuud (95% CI)	43,3 (24,0; 61,1)

*Järelkontrolli kestuse mediaan oli 32,23 kuud (25., 75. protsentiil: 13,3; 50,8)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

Andmete kogumise kuupäev: 14. veebruar 2025

Tabel 16. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus kasvaja tüübi järgi

Kasvaja tüüp	Patsiendid (N = 75)	ORR (IRC hinnang)		DOR vahemik (kuud)
		n (%)	95% CI	
Kolorektaalvähk	22	10 (45,5)	24,4; 67,8	4,63; 36,14+
Pankreasevähk	18	9 (50,0)	26,0; 74,0	2,50; 52,14
Süljenäärmevähk	5	3 (60,0)	14,7; 94,7	5,72; 37,19
Kolangiokartsinoom	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	7,36; 14,82
Sarkoom	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	3,71; 56,51+
Naha kartsinoom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	27,14
Teadmata algkoldega vähk	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,23
Rinnavähk	2	PR; CR	15,8; 100,0	2,30+; 17,28
Ksantogranuloom	2	NE; NE ^a	0,0; 84,2	NA
Kartsinoid	1	PR	2,5; 100,0	49,08
Munasarjavähk	1	PR	2,5; 100,0	28,55+
Kopsu kartsinosarkoom	1	NE	0,0; 97,5	NA
Pärasoole neuroendokriinkasvaja	1	NE	0,0; 97,5	NA
Peensoolevähk	1	CR	2,5; 100,0	24,54
Neuroendokriinkasvaja	1	PR	2,5; 100,0	23,13
Väikerakk-kopsuvähk	1	SD	0,0; 97,5	NA
Mao- ja söögitoru ühenduskoha vähk	1	SD	0,0; 97,5	NA
Pankrease neuroendokriinkasvaja	1	PR	2,5; 100,0	17,51+
Maovähk	1	SD	0,0; 97,5	NA

+ tähistab püsivat ravivastust.

^a Ühel ksantogranuloomiga patsiendil oli haigus, mida ei saanud hinnata IRC, kuna nahk olid ainus haiguse paige. Uurija hinnangu põhjal esines antud patsiendil CR.

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, DOR = ravivastuse kestus, NA = mittekohaldatav, NE = mittehinnatav, ORR = objektiivse ravivastuse määr, PR = osaline ravivastus, SD = stabiilne haigus.

Andmete kogumise kuupäev: 14. veebruar 2025

RET-fusioonpositiivse vähi harukordsuse tõttu uuriti erinevate kasvajatüüpidega patsiente, kus mõne kasvajatüübiga patsiente oli piiratud hulgal, mis põhjustas ebakindlust ORR-i hindamisel kasvajatüübi järgi. ORR kogupopulatsioonis ei pruugi näidata spetsiifilise kasvajatüübi korral oodatavat ravivastust.

Lapsed

2024. aasta 8. novembri seisuga oli efektiivsust hinnatud 36 patsiendil vanuses 2...≤ 20 aastat uuringus LIBRETTO-121, mis oli I/II faasi uuring aktiveeriva RET mutatsiooniga kaugelearenenud soliidtuumori või primaarse KNS kasvajaga lastel. Nendest 36 patsiendist 31 olid alla 18 aasta vanused. 36 patsiendist 14-l oli RET-mutantne MTC, 1 patsiendil oli RET-fusioonpositiivne MTC, 15 patsiendil oli RET-fusioonpositiivne kilpnäärmevähk, 3 patsiendil oli RET-fusioonpositiivne muu soliidtuumor ja 3 patsiendil oli RET-mutantne muu soliidtuumor.

RET-mutantse MTC-ga 14 patsiendist 11 olid alla 18-aastased, neist 5 patsienti olid alla 12-aastased. IRC hinnangul oli kõigi 14 patsiendi puhul objektiivse ravivastuse määr 57,1% (95% CI: 28,9; 82,3). 5 patsiendil oli kinnitatud täielik ravivastus ja 3 patsiendil oli kinnitatud osaline ravivastus. 14 patsiendi ravivastuse mediaankestus (kuudes) ei olnud hinnatav (95% CI: 24,9; NE). Patsientide osakaal (%) ravivastuse kestusega ≥ 24 kuud oli 100% (95% CI: 100; 100) ja ≥ 30 kuud 83,3% (95% CI: 27,3; 97,5).

RET-fusioonpositiivse kilpnäärmevähiga 15-st patsiendist 13 olid alla 18-aastased, neist 3 patsienti olid alla 12-aastased. 15 patsiendist 7 olid varem saanud ravi radioaktiivse joodiga. IRC hinnangul oli kõigi 15 patsiendi puhul objektiivse ravivastuse määr 53,3% (95% CI: 26,6; 78,7). 4 patsiendil oli kinnitatud täielik ravivastus ja 4 patsiendil oli kinnitatud osaline ravivastus. 15 patsiendi ravivastuse mediaankestus (kuudes) ei olnud hinnatav (95% CI: NE; NE). Patsientide osakaal (%) ravivastuse kestusega ≥ 42 kuud oli 100% (95% CI: 100; 100).

Kõik 3 RET-fusioonpositiivse muu soliidtuumoriga patsienti olid alla 18-aastased, neist 1 patsient oli alla 12-aastane. Kolmest patsiendist kahel oli kinnitatud osaline ravivastus.

Kõik 3 RET-mutantsete muude soliidtuumoritega patsienti olid alla 18-aastased, neist 2 patsienti olid alla 12-aastased. Ühelgi 3-st RET-mutantse muu soliidtuumoriga patsiendist ei tekkinud selperkatiniibile ravivastust.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama selperkatiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi 6 kuu vanuste ja väiksemate patsientide kohta soliidtuumorite korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Selperkatiniibi farmakokineetikat hinnati lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiliste soliidtuumoritega patsientidel, kellele manustati 160 mg kaks korda ööpäevas, kui ei olnud teisiti määratletud. Tasakaaluseisundi selperkatiniibi AUC ja $C_{\max}$ suurenesid lineaarselt kuni enam kui proportsionaalselt annusega annusevahemikus 20 mg üks kord ööpäevas kuni 240 mg kaks korda ööpäevas.

Tasakaaluseisund saavutati ligikaudu 7 päevaga ja akumulatsioonisuhte mediaan pärast 160 mg manustamist kaks korda ööpäevas oli 3,4-kordne. Selperkatiniibi keskmine tasakaaluseisundi [variatsioonikoefitsient (CV%)] $C_{\max}$ oli 2980 (53%) ng/ml ja $AUC_{0...24h}$ oli 51 600 (58%) ng*h/ml.

In vivo uuringud näitavad, et selperkatiniib on nõrk P-gp inhibiitor.

In vitro uuringud näitavad, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei inhibeeri ega indutseeri selperkatiniib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 või CYP2D6.

In vitro uuringud näitavad, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides inhibeerib selperkatiniib MATE1 ja BCRP-d, kuid ei inhibeeri OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP-d ja MATE2-K-d. Selperkatiniib võib suurendada seerumi kreatiniinisaldust, vähendades MATE1 inhibeerimise kaudu kreatiini renaalset tubulaarset sekretsiooni.

Selperkatiniibi kõvakapsli ja õhukese polümeerikattega tableti ravimvormid on bioekvivalentsed.

Imendumine

Pärast 160 mg suukaudse annuse manustamist imendus Retsevmo kiiresti; $t_{\max}$ oli ligikaudu 2 tundi. Selperkatiniibi absoluutse suukaudse biosaadavuse geomeetriline keskmine oli 73,2% (vahemik: 60,2...81,5%).

Toidu mõju

Kui tervetele uuritavatele manustati 160 mg suukaudne üksikannus koos suure rasvasisaldusega einega, suurenes selperkatiniibi AUC 9% ja $C_{\max}$ vähenes 14% võrreldes tühja kõhuga manustatud

selperkatiniibi AUC ja C_{max} väärtustega. Neid muutusi ei loetud kliiniliselt olulisteks. Seetõttu võib selperkatiniibi manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis hinnatud selperkatiniibi keskmine (CV%) näiline jaotusruumala (V_{ss}/F) on 203,1 l (69%) pärast selperkatiniibi suukaudset manustamist täiskasvanud patsientidele. *In vitro* on selperkatiniibi seonduvus inimese plasmavalkudega 96% ja seondumine ei sõltu kontsentratsioonist. Vere- ja plasmakontsentratsioonide suhe on 0,7.

Biotransformatsioon

Selperkatiniib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel. Pärast [^{14}C]-märgistatud 160 mg selperkatiniibi suukaudse üksikannuse manustamist tervetele uuritavatele moodustas muutumatul kujul selperkatiniib 86% plasmas mõõdetud radioaktiivsetest komponentidest.

Eritumine

Pärast selperkatiniibi suukaudset manustamist täiskasvanud patsientidele on keskmine (CV%) näiline kliirens (CL/F) 5,5 l/h (45%) ja poolväärtusaeg 26,5 tundi.

Pärast [^{14}C]-märgistatud 160 mg selperkatiniibi suukaudse üksikannuse manustamist tervetele uuritavatele eritus 69% (14% muutumatul kujul) manustatud radioaktiivsusest roojaga ja 24% (11,5% muutumatul kujul) uriiniga.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu ja kehakaal

Vanusel (vahemik: 2 aastat kuni 92 aastat) ega sool ei olnud kliiniliselt olulist mõju Retsevmõ farmakokineetikale. Selperkatiniibi V_{ss}/F ja CL/F suurenevad koos kehakaaluga (9,6...179 kg). 12-aastased ja vanemad patsiendid kehakaaluga < 50 kg peavad alustama ravi Retsevmõ annusega 120 mg kaks korda ööpäevas ja patsiendid kehakaaluga $\geq$ 50 kg annusega 160 mg kaks korda ööpäevas.

Lastel vanuses 2 kuni 12 aastat tuleb ravi Retsevmõga alustada annusega, mis on määratud lapse kehapiindala järgi (tabel 1). Retsevmõ ei ole soovitatav lastele, kelle kehapiindala on väiksem kui 0,45 m².

Maksakahjustus

Childi-Pugh' klassifikatsioonil põhineva kerge maksakahjustusega patsientidel suurenes selperkatiniibi $AUC_{0-\infty}$ 7% ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel 32%. Seega on selperkatiniibi ekspositsioon (AUC) kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klassid A ja B) võrreldav 160 mg annuse saanud tervetel uuritavatel täheldatud ekspositsiooniga. Raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C) suurenes selperkatiniibi $AUC_{0-\infty}$ 77%. Raske maksakahjustusega patsientidelt on selperkatiniibi ohutuse kohta saadud piiratud hulgal kliinilisi andmeid. Seetõttu on raske maksakahjustusega patsientidel soovitatav annust muuta (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Selperkatiniibi 160 mg üksikannuse kliinilis-farmakoloogilises uuringus püsis ravimi ekspositsioon (AUC) kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel muutumatuna. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente ($eGFR < 15$ ml/min) ja dialüüsi saavaid patsiente ei ole uuritud.

Lapsed

Selperkatiniibi ekspositsioonid 2-aastastel ja vanematel lastel on võrreldavad täiskasvanud patsientidel soovitatavate annustega saavutatud ekspositsioonidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse iseloomustamiseks viidi korduvtoksilisuse uuringud läbi juveniilsetel ja noorukieas/täiskasvanud rottidel ja noorukieas/täiskasvanud minisigadel. Rottidel ja sigadel täheldatud ühised toksilisuse sihtorganid olid vereloomesüsteem, lümfoidkoed, keel, pankreas, seedetrakt, epifüüsi kasvuplaad ja isaste loomade reproduktiivkoed. Üldiselt oli nendes organites täheldatud toksilisus pöörduv; eranditeks olid munandite toksilisus noorukieas/täiskasvanud ja juveniilsetel loomadel ning kasvuplaadi muutused juveniilsetel rottidel. Pöörduvat toksilisust munasarjades täheldati ainult minisigadel. Suurte annuste puhul põhjustas seedetrakti toksilisus haigestumust minisigadel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid üldjuhul väiksemad inimestel soovitatud annuse manustamise järgselt täheldatud väärtustest. Ühes minisigade uuringus tekkis emastel loomadel QTc-intervalli vähenemine ja pöörduv pikenemine (ligikaudu 12% võrreldes kontrollloomadega ja 7% võrreldes ravieelsete väärtustega). Ainult rottidel täheldatud toksilisuse sihtorganid olid löikehambad, maks, tupp, kopsud, Brunneri nääre ja hüperfosfateemiaga seotud erinevate kudede mineralisatsioon. Ainult rottidel nimetatud organites täheldatud toksilisus oli pöörduv.

Juveniilne toksilisus

Selperkatiniibi ekspositsioon, mis oli ligikaudu 0,5...2 korda suurem täiskasvanud inimestel esinevast ekspositsioonist, põhjustas noorematel kui 21 päeva vanustel rottidel suremust. Võrreldav ekspositsioon oli 21-päevaste ja vanemate rottide poolt talutav.

Selperkatiniibi saanud avatud kasvuplaatidega juveniilsetel ja noorukieas/täiskasvanud rottidel ning noorukieas/täiskasvanud minisigadel ilmnesid kasvuplaadi kõhre (füüs) hüpertroofia, hüperplaasia ja düsplaasia viitavad mikroskoopilised muutused. Juveniilsetel rottidel oli kasvuplaatide düsplaasia pöördumatu ning seotud reieluu pikkuse ja luu mineraalse tiheduse vähenemisega. Luustiku muutusi täheldati ekspositsiooni väärtuste puhul, mis oli võrdsed täiskasvanud patsientidel soovitatava annuse 160 mg kaks korda ööpäevas manustamisel täheldatuga.

Juveniilsetel isastel rottidel, kellele manustati selperkatiniibi ja lasti pärast ravimi manustamise lõpetamist saavutada reproduktiivne vanus, ilmnes reproduktiivse funktsiooni langus paaritumisel ravimata emaste rottidega. Fertiilsuse ja paaritumisindeksite vähenemist, suurenenud implantatsioonieelseid ja -järgseid kaotusi ning elujõuliste embrüote arvu vähenemist täheldati ekspositsiooni puhul, mis oli ligikaudu 3,4 korda suurem efektiivsest ekspositsioonist täiskasvanutel.

Genotoksilisus

Terapeutilistes annustes ei ole selperkatiniib genotoksiline. *In vivo* mikrotuumade testis rottidel andis selperkatiniib positiivse tulemuse kontsentratsioonide puhul, mis olid üle 7 korra suuremad inimestel 160 mg kaks korda ööpäevas manustamisel täheldatud C_{max} väärtustest. *In vitro* mikrotuumade testis inimese perifeerse vere lümfotsüütidega täheldati ebamäära vastust kontsentratsiooni puhul, mis oli ligikaudu 485 korda suurem inimestele ettenähtud annuse järgsetest C_{max} väärtustest.

Mutageenes

Bakteriaalse mutageensuse testis ei põhjustanud selperkatiniib mutatsioonide teket.

Kartsinogenees

Selperkatiniibi 2-aastases kartsinogeensusuuringus rottidel täheldati mõnedel emasloomadel tupekasvajaid plasmakontsentratsiooni väärtuste puhul, mis olid sarnased kaks korda ööpäevas 160 mg annusega ravitud täiskasvanud patsientidel täheldatuga. Emaste rottide reproduktiivtraktis kasvajaalseid muutusi ei täheldatud. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata. Selles uuringus ei olnud selperkatiniib kartsinogeenne isastel rottidel.

6-kuulises uuringus ei olnud selperkatiniib kartsinogeenne isastel ega emastel hiirtel.

Embrüotoksilisus/teratogeensus

Loomadega läbi viidud reproduktsooniuuringute ja ravimi toimemehhanismi põhjal võib selperkatiniib rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust. Selperkatiniibi manustamine tiinetele rottidele organogeneesi perioodil, kui emasloomal saavutatud ekspositsiooni väärtused olid ligikaudu võrdsed inimestele soovitatava annuse 160 mg kaks korda ööpäevas manustamisel täheldatud väärtustega, põhjustas embrüoletaalsuse ja väärarengute teket.

Reproduktsoonitoksilisus

Rottide ja minisigadega läbi viidud uuringute tulemused näitavad, et selperkatiniib võib kahjustada isaste ja emaste loomade fertiilsust.

Isaste rottidega läbi viidud fertiilsusuuringus täheldati annusest sõltuvat sugurakkude arvu vähenemist ja spermatiidide peetust subkliiniliste AUC-põhiste ekspositsiooni väärtuste puhul (0,2-kordne kliiniline ekspositsioon, mida täheldatakse inimestele soovitatava annuse manustamisel). Need toimed olid seotud organite kaalu vähenemise, seemnerakkude vähenenud liikuvuse ja ebanormaalsete seemnerakkude arvu suurenemisega AUC-põhiste ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid ligikaudu kaks korda suuremad inimestele soovitatava annuse järgsest kliinilisest ekspositsioonist. Fertiilsusuuringus isastel rottidel täheldatud mikroskoopilised leiud olid kooskõlas korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja minisigadel täheldatud toimetega, kus annusest sõltuvat pöördumatut munandite degeneratsiooni seostati seemnerakkude vähenemisega munandimanustes subkliiniliste AUC-põhiste ekspositsiooni väärtuste puhul (0,1...0,4-kordne kliiniline ekspositsioon, mida täheldatakse inimestele soovitatava annuse manustamisel).

Emaste rottidega läbi viidud fertiilsuse- ja varajase embrüonaalse arengu uuringus täheldati innatsüklite arvu vähenemist ja embrüoletaalsust AUC-põhiste ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid ligikaudu võrdsed inimestele soovitatava annuse järgse kliinilise ekspositsiooniga. Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel täheldati kliiniliselt oluliste AUC-põhiste ekspositsiooni väärtuste puhul pöörduvad tupelimaskesta muutusi koos üksikute rakkude kornifikatsiooni ja innatsüklite muutustega. Minisigadel täheldati subkliiniliste AUC-põhiste ekspositsiooni väärtuste puhul (0,07...0,3-kordne kliiniline ekspositsioon, mida täheldatakse inimestele soovitatava annuse manustamisel) kollaskehade vähenemist ja/või kollaskeha tsüstide teket.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Kapsli kest

Retsevmo 40 mg kõvakapslid
Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Raudoksiid (E172)

Retsevmo 80 mg kõvakapslid
Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Briljantsinine FCF (E133)

Kapslitel kasutatud musta trükivärvi koostis

Šellak
Etanool (96%)
Isopropüülalkohol
Butanool
Propüleenglükool
Puhastatud vesi
Kontsentreeritud ammoniaagilahus
Kaaliumhüdrokksiid
Must raudoksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Plastpudel

Igas pakendis on üks plastmassist keeratava korgiga HDPE pudel.

Retsevmo 40 mg kõvakapslid

HDPE pudelis on 60 Retsevmo 40 mg kõvakapslit.

Retsevmo 80 mg kõvakapslid

HDPE pudelis on 60 või 120 Retsevmo 80 mg kõvakapslit.

Blisterpakend

Retsevmo 40 mg kõvakapslid

Alumiiniumfooliumiga suletud PCTFE/PVC blistrid blisterpakendis, 14, 42, 56 või 168 kõvakapslit pakendis.

Retsevmo 80 mg kõvakapslid

Alumiiniumfooliumiga suletud PCTFE/PVC blistrid blisterpakendis, 14, 28, 56 või 112 kõvakapslit pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. veebruar 2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. detsember 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Retsevmu 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Retsevmu 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Retsevmu 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Retsevmu 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Retsevmu 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg selperkatiniibi.

Retsevmu 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg selperkatiniibi.

Retsevmu 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg selperkatiniibi.

Retsevmu 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg selperkatiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Retsevmu 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helehall ümmargune tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „5340“ ja teisel „Ret 40“. Tableti läbimõõt on ligikaudu 6 mm.

Retsevmu 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tume punakaslilla ümmargune tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „6082“ ja teisel „Ret 80“. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7,3 mm.

Retsevmu 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helelilla ümmargune tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „6120“ ja teisel „Ret 120“. Tableti läbimõõt on ligikaudu 8,75 mm.

Retsevmu 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroosa ümmargune tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „5562“ ja teisel „Ret 160“. Tableti läbimõõt on ligikaudu 9,75 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Retsevmo monoterapiana on näidustatud täiskasvanutele, kellel on:

- kauglearenenud *RET*-fusioonpositiivne mitteväikerakk-kopsuvähk, mida ei ole eelnevalt *RET*-inhibiitoriga ravitud. Patsientide biomarkeripõhise valiku kohta vt lõik 4.2.

Retsevmo monoterapiana on näidustatud täiskasvanutele ning lastele alates 2 aasta vanusest, kellel on:

- kauglearenenud *RET*-fusioonpositiivne kilpnäärmevähk, mis ei allu ravile radioaktiivse joodiga (kui radioaktiivne jood on sobiv ravi). Patsientide biomarkeripõhise valiku kohta vt lõik 4.2;
- kauglearenenud *RET*-mutantne medullaarne kilpnäärmevähk. Patsientide biomarkeripõhise valiku kohta vt lõik 4.2;
- kauglearenenud *RET*-fusioonpositiivsed soliidtuumorid, mille puhul ravivõimalused, mille sihtmärk ei ole RET, annavad vähest kliinilist kasu või on ammendunud (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Patsientide biomarkeripõhise valiku kohta vt lõik 4.2.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Retsevmoga peab alustama ja juhtima vähiravi kogemusega arst.

Patsientide valik

Enne Retsevmoga ravi alustamist tuleb CE-märgisega *in vitro* diagnostikaseadme (IVD) abil, mis on selleks otstarbeks ette nähtud, hinnata *RET* geeni mutatsiooni (medullaarne kilpnäärmevähk, *medullary thyroid cancer* MTC) või fusiooni (kõik teised kasvajatüübid) olemasolu. Kui CE-märgisega IVD-meetod ei ole kättesaadav, tuleb hindamiseks kasutada alternatiivset valideeritud testi.

Annustamine

12-aastastele ja vanematele patsientidele soovitatav kehakaalul põhinev Retsevmo annus on:

- alla 50 kg: 120 mg kaks korda ööpäevas.
- 50 kg või üle selle: 160 mg kaks korda ööpäevas.

Retsevmo soovitatav annus 2-aastastele kuni 12-aastastele lastele põhineb järgmistel kehapindala (BSA) kategooriatel (tabel 1).

Tabel 1. Soovitatav annus lastele vanuses 2 kuni 12 aastat

Kehapindala	Soovitatav annus
0,45...0,65 m ²	40 mg kolm korda ööpäevas
0,66...1,08 m ²	80 mg kaks korda ööpäevas
1,09...1,52 m ²	120 mg kaks korda ööpäevas
≥ 1,53 m ²	160 mg kaks korda ööpäevas

Retsevmo ei ole soovitatav lastele, kelle kehapindala on väiksem kui 0,45 m².

Kui patsient oksendab või unustab annuse võtmata, tuleb teda juhendada, et ta võtaks järgmise annuse selleks ettenähtud ajal; lisaannust võtta ei tohi.

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitoriga tuleb selperkatiniibi annust 50% võrra vähendada. Kui ravi CYP3A inhibiitoriga lõpetatakse, tuleb selperkatiniibi annust suurendada (pärast inhibiitori 3...5 poolväärtusaja pikkuse aja möödumist) annuseni, mida kasutati enne inhibiitoriga ravi alustamist.

Annuse kohandamine

Teatud kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vaja ravi katkestada ja/või annust vähendada. Retsevmu annuse muutmise soovitusel on kokku võetud tabelis 2 ja tabelis 3.

Tabel 2. Retsevmu annuse muutmise soovitusel kõrvaltoimete korral lähtuvalt kehakaalust ja kehapindalast

Annuse muutmine	Täiskasvanud ja noorukid ≥ 50 kg	Täiskasvanud ja noorukid < 50 kg	Lapsed vanuses 2 kuni < 12 aastat, kehapindal $\geq 1,53$ m²	Lapsed vanuses 2 kuni < 12 aastat, kehapindal $1,09...1,52$ m²	Lapsed vanuses 2 kuni < 12 aastat, kehapindal $0,66...1,08$ m²	Lapsed vanuses 2 kuni < 12 aastat, kehapindal $0,45...0,65$ m²
Algannus	160 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	120 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	160 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	120 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	80 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt kolm korda ööpäevas
Esimene annuse vähendamine	120 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	80 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	120 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	80 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas
Teine annuse vähendamine	80 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	80 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas
Kolmas annuse vähendamine*	40 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	Ei kohaldata	40 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	Lõpetada lõplikult	Lõpetada lõplikult

* Patsientidel, kes ei talu ravi ka pärast kolme annuse vähendamist, tuleb selperkatiniibiga ravi lõplikult lõpetada.

Lastel tuleb kõrvaltoimete tõttu vajalikud annuse kohandamised määrata senise annuse alusel, kasutades astmelist annusetaseme muutmise metoodikat, nagu on allpool kirjeldatud täiskasvanute kõrvaltoimete korral (tabel 3), kui ei ole märgitud teisiti.

Tabel 3. Annuse muutmise soovitused kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime		Annuse muutmine
Alaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine	3. või 4. aste	- Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime on taandunud ravieelse tasemeni (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Taasalustada ravi 2 annusetaseme võrra vähendatud annusega. - Kui pärast vähemalt 2 nädalat on selperkatiniib talutav ilma ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse korduva suurenemiseta, suurendada annust 1 annusetaseme võrra. - Kui selperkatiniib on talutav ilma kõrvaltoime kordumiseta vähemalt 4 nädalat, suurendada annust tasemeni, mida kasutati enne 3. või 4. astme ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemise teket. - Kui 3. või 4. astme ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemine kordub hoolimata annuse muutmisest, tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada.
Ülitundlikkus	Kõik astmed	- Katkestada ravi kuni kõrvaltoime taandumiseni ja alustada kortikosteroidide manustamist annuses 1 mg/kg (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Taasalustada ravi selperkatiniibiga annuses 40 mg kaks korda ööpäevas, jätkates samal ajal steroidravi. Ülitundlikkuse kordumisel tuleb ravi selperkatiniibiga lõpetada. - Kui pärast vähemalt 7 päeva on ravi selperkatiniibiga talutav ilma korduva ülitundlikkuse tekketa, suurendada astmeliselt selperkatiniibi annust 1 annusetaseme võrra nädalas, kuni on saavutatud enne ülitundlikkuse teket kasutatud annus. Kui ravi selperkatiniibi lõpliku annusega on olnud talutav vähemalt 7 päeva, vähendada järk-järgult steroidi annust.
QT-intervalli pikenemine	3. aste	- QTcF-intervalli >500 ms puhul katkestada ravi, kuni QTcF taandub väärtuseni <470 ms (või alla 12-aastastel patsientidel ≤ 440 ms) või ravieelse tasemeni (vt lõik 4.4). - Taasalustada ravi selperkatiniibiga järgmisel madalamal annusetasemel.
	4. aste	Kui QT pikenemine püsib pärast kahte annuse vähendamist või kui patsiendil tekivad tõsise rütmihäire nähud või sümptomid, lõpetada alaliselt ravi selperkatiniibiga.

Hüpertensioon	3. aste	• Enne ravi alustamist peab patsiendi vererõhk olema kontrolli all. • Ravi selperkatiniibiga tuleb ajutiselt katkestada meditsiiniliselt olulise hüpertensiooni tekkimisel, kuni see on saadud antihüpertensiivse raviga kontrolli alla. Kliinilise näidustuse korral taaslustada ravi järgmisel madalamal annusetasemel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
	4. aste	• Kui meditsiiniliselt olulist hüpertensiooni ei saada kontrolli alla, tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada.
Hemorraagilised tüsistused	3. aste	• Ravi selperkatiniibiga tuleb katkestada, kuni patsient on paranenud ravieelse seisundini. Taasalustada ravi vähendatud annusega. • Kui 3. astme juhud tekivad pärast annuse muutmist uuesti, tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada.
	4. aste	• Lõpetada alaliselt ravi selperkatiniibiga.
Interstitsiaalne kopsuhaigus (<i>interstitial lung disease, ILD</i>)/pneumoniit	2. aste	• Katkestada ravi selperkatiniibiga kuni kõrvaltoime taandumiseni. • Taasalustada ravi vähendatud annusega. • Korduva ILD/pneumoniidi tekkimisel lõpetada ravi selperkatiniibiga.
	3. või 4. aste	• Lõpetada ravi selperkatiniibiga.
Muud kõrvaltoimed	3. või 4. aste	• Ravi selperkatiniibiga tuleb katkestada, kuni patsient on paranenud ravieelse seisundini. Taasalustada ravi vähendatud annusega. • Kui 4. astme juhud tekivad pärast annuse muutmist uuesti, tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanuse põhjal ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

≥65-aastaste ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud üldisi erinevusi ravist tingitud kõrvaltoimetes või selperkatiniibi efektiivsuses. ≥75-aastaste patsientide kohta on saadud piiratud hulgal andmeid.

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide või dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Tähtis on maksafunktsiooni häirega patsiente hoolikalt jälgida. Kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel kasutatav selperkatiniibi annus on

80 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2). Selperkatiniibi kasutamist alla 18 aasta vanustel maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Alla 18-aastastel raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi alustades olla ettevaatlik ning annuse kohandamisel lähtuda kliinilisest hinnangust ja patsiendi individuaalsest taluvusest. Alla 12-aastastele raske maksakahjustusega lastele soovitatav algannus on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Alla 12-aastastele raske maksakahjustusega lastele soovitatav algannus

Kehapindala	Soovitatav algannus
0,45...0,65 m ²	40 mg üks kord ööpäevas
0,66...1,08 m ²	40 mg kaks korda ööpäevas
1,09...1,52 m ²	40 mg kaks korda ööpäevas
≥ 1,53 m ²	80 mg kaks korda ööpäevas

Lapsed

Retsevmot ei tohi kasutada alla 2 aasta vanustel lastel, sest andmed puuduvad. RET-mutantse MTC, RET-fusioonpositiivse kilpnäärmevähiga ja RET-fusioonpositiivsete soliidtuumoritega patsientidel on Retsevmo ette nähtud kasutamiseks alates 2 aasta vanusest (vt lõigud 4.4 ja 5.1). 12-aastastele ja vanematele patsientidele tuleb ravimit annustada vastavalt kehakaalule (vt lõik 4.2). Patsientidele vanuses 2 kuni 12 aastat tuleb annus määrata kehapindala järgi (vt lõik 4.2). Prekliinilise uuringu tulemuste põhjal (vt lõik 5.3) tuleb noorukitel jälgida avatud kasvuplaate. Ükskõik milliste kasvuplaadi häirete raskuse ja individuaalse riski/kasu hinnangu põhjal tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Manustamisviis

Retsevmo on suukaudseks manustamiseks.

Ühesuguse toime tagamiseks tuleb tabletid neelata tervelt (patsient ei tohi tabletti enne neelamist purustada, närida ega poolitada) ning neid võib võtta koos toiduga või ilma. Kui suuremate tablettide tervelt neelamine on raskendatud, võivad patsiendid kaaluda mitme väiksema tableti võtmist vajaliku annuse saamiseks.

Patsiendid peavad annused sisse võtma iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Prootonpumba inhibiitori samaaegsel kasutamisel peab Retsevmo võtma söögi ajal (vt lõik 4.5).

Retsevmo tuleb manustada 2 tundi enne või 10 tundi pärast H₂-retseptori antagonistide (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Efektiivsus erinevate kasvajatüüpide korral

Selperkatiniibist saadav kasu on kindlaks tehtud üheharulistes uuringutes, mis hõlmavad suhteliselt väikest patsientide valimit, kelle kasvajatel on avaldunud RET geeni fusioonid. Selperkatiniibi soodsat toimet on näidatud objektiivse ravivastuse määra ja ravivastuse kestuse põhjal piiratud arvu kasvajatüüpide puhul. Toime võib olla kvantitatiivselt erinev sõltuvalt kasvaja tüübist ning samuti samaaegselt esinevatest genoomi muutustest (vt lõik 5.1). Nimetatud põhjustel tuleb selperkatiniibi kasutada ainult juhul, kui puuduvad ravivõimalused, mille puhul kliiniline kasu on tõestatud, või kui sellised ravivõimalused on ammendunud (st puuduvad piisavad ravivõimalused).

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)/pneumoniit

Selperkatiniibiga ravitud patsientidel on teatatud rasketest, eluohtlikest või surmlõppega ILD/pneumoniidi juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida ILD-le/pneumoniidile viitavate pulmonaalsete sümptomite suhtes. Kui tekivad ägedad või süvenevad respiratoorsed sümptomid, mis

võivad viidata ILD-le (nt hingeldus, kõha ja palavik), tuleb ravi selperkatiniibiga katkestada ning uurida patsienti koheselt ILD suhtes ja ravida vastavalt meditsiinilisele vajadusele. ILD/pneumoniidi raskusest lähtuvalt tuleb ravi selperkatiniibiga katkestada, annust vähendada või ravi alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Alaniini aminotransferaasi (ALAT)/ aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine

Selperkatiniibi saavatel patsientidel on teatatud ≥ 3 . astme ALAT-i ja ≥ 3 . astme ASAT-i aktiivsuse suurenemisest (vt lõik 4.8). ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust tuleb kontrollida enne selperkatiniibiga ravi alustamist, esimese 3 ravikuu jooksul iga 2 nädala järel, järgmise 3 ravikuu jooksul kord kuus ja muidu vastavalt kliinilisele vajadusele. Sõltuvalt ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemise astmest võib olla vaja selperkatiniibi annust muuta (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon

Selperkatiniibi saavatel patsientidel on teatatud hüpertensiooni tekkest (vt lõik 4.8). Enne selperkatiniibiga ravi alustamist peab patsiendi vererõhk olema kontrolli all, seda tuleb kontrollida selperkatiniibiga ravi ajal ja vajaduse korral ravida standardse antihüpertensiivse raviga. Sõltuvalt vererõhu tõusu astmest võib olla vaja selperkatiniibi annust muuta (vt lõik 4.2). Kui meditsiiniliselt olulist hüpertensiooni ei saada antihüpertensiivse raviga kontrolli alla, tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada.

QT-intervalli pikenemine

Selperkatiniibi saavatel patsientidel on teatatud QT-intervalli pikenemisest (vt lõik 5.1). Selperkatiniibi tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad sellised seisundid nagu kaasasündinud pika QT sündroom või omandatud pika QT sündroom või muud kliinilised seisundid, mille puhul esineb eelsoodumus südame rütmihäirete tekkeks. Enne selperkatiniibiga ravi alustamist peab QTcF-intervall olema ≤ 470 ms (alla 12-aastastel patsientidel ≤ 440 ms) ja seerumi elektrolüütide sisaldus peab jääma normivahemiku piiridesse. Elektrokardiogramm ja seerumi elektrolüütide määramine tuleb teha kõigile patsientidele pärast 1 nädala kestnud ravi selperkatiniibiga, esimese 6 kuu jooksul vähemalt kord kuus ja muidu vastavalt kliinilisele vajadusele, kohandades sagedust riskifaktorite, sh kõhulahtisuse, oksendamise ja/või iivelduse põhjal. Hüpokaleemia, hüpomagneemia ja hüpokaltseemia tuleb korrigeerida enne selperkatiniibiga ravi alustamist ja ravi ajal. EKG QT-intervalli jälgimiseks tuleb sagedamini teha patsientidele, kes vajavad samaaegset ravi teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega. Vajalikuks võib osutuda selperkatiniibi ravi katkestamine või annuse muutmine (vt lõik 4.2).

Hüpotüreooos

Selperkatiniibi saavatel patsientidel on teatatud hüpotüreooosi tekkest (vt lõik 4.8). Kõigile patsientidele on soovitatav teha ravieelsed kilpnäärmefunktsiooni laboratoorsed analüüsid. Olemasoleva hüpotüreooosiga patsiente tuleb ravida vastavalt meditsiinilisele tavapraktikale enne ravi alustamist selperkatiniibiga. Ravi ajal selperkatiniibiga tuleb kõiki patsiente hoolikalt jälgida kilpnäärmefunktsiooni häirete nähtude ja sümptomite suhtes. Kilpnäärmefunktsiooni tuleb kontrollida regulaarselt kogu ravi vältel. Patsiente, kellel tekivad kilpnäärmefunktsiooni häired, tuleb ravida vastavalt meditsiinilisele tavapraktikale, kuid patsiendid ei pruugi saavutada piisavat ravivastust levotüroksiini (T4) asendusravi kasutamisel, sest selperkatiniib võib pärssida levotüroksiini konversiooni trijoodtüroniini (T3) ning vajalikuks võib osutuda liotüroniini täiendav manustamine (vt lõik 4.5).

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Selperkatiniibi toime vähenemise riski tõttu tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5).

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon naistel ja meestel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast selperkatiniibi viimast annust. Mehed, kelle partner on rasestumisvõimeline naine, peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast selperkatiniibi viimast annust (vt lõik 4.6).

Fertiilsus

Mittekliiniliste ohutusandmete põhjal võib ravi Retsevmoga ohustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Enne ravi peavad nii mehed kui naised küsima nõu fertiilsuse säilitamise võimaluste kohta.

Ülitundlikkus

Selperkatiniibi saavatel patsientidel on teatatud ülitundlikkuse tekkest, mille enamikke juhte täheldati eelnevalt PD-1/PD-L1 vastast immunoteraapiat saanud NSCLC-ga patsientidel (vt lõik 4.8).

Ülitundlikkuse nähtudeks ja sümptomiteks olid palavik, lööve ja liigese- või lihasevalud koos samaaegse trombotsüütide arvu vähenemise või aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega.

Ülitundlikkuse tekkimisel tuleb ravi selperkatiniibiga katkestada ja alustada ravi steroididega.

Lähtuvalt ülitundlikkusreaktsioonide astmest võib olla vaja annust muuta (vt lõik 4.2). Ravi steroididega tuleb jätkata kuni eesmärkannuse saavutamiseni ja seejärel nende annust järk-järgult vähendada. Ülitundlikkuse kordumisel tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada.

Verejooksud

Selperkatiniibi saavatel patsientidel on teatatud tõsiste, kaasa arvatud surmlõppega hemorraagiliste tüsistuste tekkest (vt lõik 4.8).

Eluohhtliku või korduva raske verejooksu tekkimisel tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Tuumori lüüsi sündroom (*tumour lysis syndrome, TLS*)

Selperkatiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud TLS-i juhtusid. TLS-i riskifaktorite hulka kuuluvad suur kasvajakoomus, olemasolev krooniline neerupuudulikkus, oliguuria, dehüdratsioon, hüpotensioon ja happeline uriin. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja vastavalt kliinilisele vajadusele ravida ning kaaluda sobivat profülaktikat, sealhulgas piisava hüdratsiooni tagamist.

Reieluupea epifüsiolüüs lastel

Selperkatiniibi saavatel lastel (vanuses alla 18 aasta) on teatatud reieluupea epifüsiolüüsi tekkest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida reieluupea epifüsiolüüsile viitavate sümptomite suhtes ning vajadusel rakendada asjakohast meditsiinilist ja kirurgilist ravi.

Ranked nahareaktsioonid (*severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

Selperkatiniibi manustamisega seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), mis võib olla eluohhtlik või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada raskete nahareaktsioonide ilmingutest ning kui patsient täheldab ükskõik milliseid nendele viitavaid nähte või sümptomeid, tuleb viivitamatult otsida arstiabi. Nendele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb ravi selperkatiniibiga otsekohe lõpetada ja kaaluda muud ravi (vastavalt vajadusele). Kui patsiendil on selperkatiniibi kasutamise ajal tekkinud raske nahareaktsioon (nagu SJS), ei tohi sellel patsiendil ravi mitte mingil ajahetkel uuesti alustada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime selperkatiniibi farmakokineetikale

Selperkatiniibi metabolismi vahendab CYP3A4. Seetõttu võivad selperkatiniibi farmakokineetikat muuta ravimid, mis mõjutavad CYP3A4 ensüümi aktiivsust.

In vitro on selperkatiniib P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat, kuid need transporterid ei tundu vähendavat selperkatiniibi suukaudset imendumist, sest ravimi suukaudne biosaadavus on 73% ja P-gp inhibiitori rifampitsiini samaaegsel manustamisel suurenes selle ekspositsioon ainult minimaalselt (selperkatiniibi AUC₀₋₂₄ ja C_{max} suurenesid vastavalt ligikaudu 6,5% ja 19%).

Ravimid, mis võivad suurendada selperkatiniibi plasmakontsentratsiooni

Selperkatiniibi 160 mg üksikannuse manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitori itrakonasooliga suurenesid selperkatiniibi C_{max} ja AUC vastavalt 30% ja 130% võrreldes selperkatiniibi üksinda manustamisega. Kui samaaegselt on vaja manustada tugevaid CYP3A ja/või P-gp inhibiitoreid (sealhulgas, kuid mitte ainult ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, posakonasool ja nefasodoon), tuleb selperkatiniibi annust vähendada (vt lõik 4.2).

Ravimid, mis võivad vähendada selperkatiniibi plasmakontsentratsiooni

Tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini samaaegne manustamine viis selperkatiniibi C_{max} ja AUC vähenemiseni ligikaudu 87% ja 70% võrreldes selperkatiniibi üksinda manustamisega. Seetõttu tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate (sealhulgas, kuid mitte ainult karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin ja liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]) samaaegset kasutamist.

Selperkatiniibi toime teiste ravimite farmakokineetikale (plasmakontsentratsiooni suurenemine)

Tundlikud CYP2C8 substraadid

Selperkatiniibi toime suurenesid repagliniidi (CYP2C8 substraat) C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 91% ja 188%. Seetõttu tuleb vältida tundlike CYP2C8 substraatide (nt amodiakviin, tserivastatiin, ensalutamiid, paklitaksel, repagliniid, torasemiid, sorafeniib, rosiglitason, buprenorfiin, seleksipaag, dasabuviir ja montelukast) samaaegset kasutamist.

Tundlikud CYP3A4 substraadid

Selperkatiniibi toime suurenesid midasolaami (CYP3A4 substraat) C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 39% ja 54%. Seetõttu tuleb vältida tundlike CYP3A4 substraatide (nt alfentanüül, avanafiil, buspiroon, konivaptaan, darifenatsiin, darunaviir, ebastiin, lomitapiid, lovastatiin, midasolaam, naloksegoöl, nisoldipiin, sakvinaaviir, simvastatiin, tipranaviir, triasolaam, vardenafiil) samaaegset kasutamist.

Manustamine koos mao pH taset mõjutavate ravimitega

Selperkatiniibil on pH-st sõltuv lahustuvus, kus kõrgema pH juures lahustuvus väheneb. Selperkatiniibi farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud koosmanustamisel ranitidiini (H₂-retseptorite antagonist) ööpäevaste korduvannustega, mida manustati 2 tundi pärast selperkatiniibi annust.

Manustamine koos ravimitega, mis on prootonpumba inhibiitorid

Omeprasooli (prootonpumba inhibiitor) ööpäevaste korduvannuste samaaegsel manustamisel vähenesid selperkatiniibi AUC_{0-INF} ja C_{max}, kui selperkatiniibi manustati tühja kõhuga. Omeprasooli

ööpäevaste korduvannuste samaaegne manustamine ei muutnud oluliselt selperkatiniibi AUC_{0-INF} ja C_{max} väärtusi, kui Retsevmot manustati koos toiduga.

Manustamine koos ravimitega, mis on transporterite substraadid

Selperkatiniib inhibeerib renaalset transporterit MATE1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*). Tekkida võivad selperkatiniibi *in vivo* koostoimed MATE1 kliiniliselt oluliste substraatidega, nagu kreatiniin (vt lõik 5.2).

Selperkatiniib on *in vitro* P-gp ja BCRP inhibiitor. *In vivo* suurenesid selperkatiniibi toimetel P-gp substraadi dabigatraani C_{max} ja AUC vastavalt 43% ja 38%. Seetõttu peab olema ettevaatlik tundliku P-gp substraadi (nt feksofenadiin, dabigatraaneteksilaat, kolhitsiin, saksagliptiin) ja eriti kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraadi (nt digoksiin) kasutamisel (vt lõik 5.2). *In vivo* suurenesid selperkatiniibi toimetel BCRP substraadi rosuvastatiini C_{max} ja AUC vastavalt 71% ja 80%. Seetõttu peab olema BCRP substraadi (nt rosuvastatiin, prasosiin) kasutamisel ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Ravimid, mille efektiivsus võib koos selperkatiniibiga manustamisel väheneda

Selperkatiniib võib pärssida D2 deiodinaasi ja seeläbi vähendada levotüroksiini (T4) konversiooni trijoodtüroniini (T3). Patsiendid ei pruugi seetõttu saavutada piisavat ravivastust levotüroksiini asendusravi kasutamisel ning vajalikuks võib osutuda liotüroniini täiendav manustamine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon naistel ja meestel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast selperkatiniibi viimast annust. Mehed, kelle partner on rasestumisvõimeline naine, peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast selperkatiniibi viimast annust.

Rasedus

Selperkatiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Retsevmot ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni. Ravimit tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas selperkatiniib eritub inimese rinnapiima. Riski rinnapiima saavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Ravi ajal Retsevmoga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed selperkatiniibi toime kohta fertiilsusele. Loomkatsetes täheldatud leidude põhjal võib ravi Retsevmoga ohustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Enne ravi peavad nii mehed kui naised küsima nõu fertiilsuse säilitamise võimaluste kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Retsevmo võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidele tuleb soovitada, et nad oleksid autojuhtimisel või masinate käsitsemisel ettevaatlikud juhul, kui neil esineb Retsevmoga ravi ajal väsimust või pearinglust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Esitatud on avatud mitmekeskuselises I/II faasi annuse suurendamise uuringus (LIBRETTO-001) ja kahes avatud mitmekeskuselises randomiseeritud III faasi võrdlusuuringus (LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531) selperkatiniibiga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimete esinemise koondsagedus. Kõige sagedamad ($\geq 1,0\%$) tõsised kõrvaltoimed on pneumoonia (5,3%), verejooks (2,4%), kõhuvalu (2,1%), vere naatriumisisalduse vähenemine (2,0%), kõhulahtisus (1,5%), ülitundlikkus (1,4%), oksendamine (1,3%), vere kreatiniinisalduse suurenemine (1,3%), pürekcia (1,3%), kuseteede infektsioonid (1,3%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (1,0%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine (1,0%).

Ravist tingitud kõrvaltoimete tõttu (hoolimata põhjuslikust seosest) lõpetas ravi Retsevmoga alaliselt 8,8% patsientidest. Kõige sagedamad ravi alalise lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed (3 või enam patsienti) olid ALAT-i aktiivsuse suurenemine (0,7%), väsimus (0,5%), ASAT-i aktiivsuse suurenemine (0,4%), vere bilirubiinisalduse suurenemine (0,3%), pneumoonia (0,3%), trombotsütopeenia (0,3%), verejooks (0,3%) ja ülitundlikkus (0,3%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 5 on toodud uuringutes LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531 selperkatiniibiga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimete koondsagedus ja raskus.

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissageduse grupid on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Ravi kestuse mediaan selperkatiniibiga oli 30,09 kuud (uuring LIBRETTO-001), 16,7 kuud (uuring LIBRETTO-431) ja 14,9 kuud (uuring LIBRETTO-531).

Tabel 5. Selperkatiniibi saanud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed (N=1188)

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin	Kõigi astmete esinemissagedus	
		Kõigi astmete esinemissagedus	≥ 3 . astme esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioonid ^a	Väga sage	Sage
	Pneumoonia ^b	Väga sage	Sage
Immuunsüsteemi häired ^c	Ülitundlikkus ^d	Sage	Sage
Endokriinsüsteemi häired	Hüpotüreoos	Väga sage	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Väga sage	Aeg-ajalt
	Peavalu ^e	Väga sage	Sage
Närvisüsteemi häired	Pearinglus ^f	Väga sage	Aeg-ajalt
	Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine ^g	Väga sage	Sage
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ^h	Väga sage	Väga sage
	Verejooks ⁱ	Väga sage	Sage

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin		
		Kõigi astmete esinemissagedus	≥ 3. astme esinemissagedus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit ^j	Sage	Aeg-ajalt
	Külotooraks	Sage	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^k	Väga sage	Sage
	Suukuivus ^l	Väga sage	Aeg-ajalt
	Kõhuvalu ^m	Väga sage	Sage
	Kõhukinnisus	Väga sage	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Väga sage	Sage
	Oksendamine ⁿ	Väga sage	Sage
	Stomatiit ^o	Väga sage	Aeg-ajalt
	Küloosne astsiit ^p	Sage	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^q	Väga sage	Sage
	Stevensi-Johnsoni sündroom ^r	Teadmata	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Reieluupea epifüsiolüüs ^s	Sage	Sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektiilne düsfunktsioon ^t	Väga sage	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse ^u	Väga sage	Sage
	Väsimus ^v	Väga sage	Sage
	Püreksia	Väga sage	Aeg-ajalt
Uuringud ^w	ASAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Väga sage
	ALAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Väga sage
	Kaltsiumisisalduse vähenemine	Väga sage	Sage
	Lümfotsüütide arvu vähenemine	Väga sage	Väga sage
	Vere valgeliblede arvu vähenemine	Väga sage	Sage
	Albumiinisalduse vähenemine	Väga sage	Sage
	Kreatiniinisalduse suurenemine	Väga sage	Sage
	Naatriumisalduse vähenemine	Väga sage	Väga sage
	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
	Trombotsüütide arvu vähenemine	Väga sage	Sage
	Üldbilirubiini sisalduse suurenemine	Väga sage	Sage
	Neutrofiilide arvu vähenemine	Väga sage	Sage
	Hemoglobiinisalduse vähenemine	Väga sage	Sage
	Magneesiumisisalduse vähenemine	Väga sage	Sage

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin		
		Kõigi astmete esinemissagedus	≥ 3. astme esinemissagedus
	Kaaliumisisalduse vähenemine	Väga sage	Sage

- ^a Kuseteede infektsioonid hõlmavad kuseteede infektsiooni, tsüstiiti, urosepsist, *Escherichia* põhjustatud kuseteede infektsiooni, *Escherichia* põhjustatud püelonefriiti, neeruinfektsiooni, nitritite leidu uriinis, püelonefriiti, uretriiti, bakteriaalset kuseteede infektsiooni ja urogenitaalset seeninfektsiooni.
- ^b Pneumoonia hõlmab kopsupõletikku, kopsuinfektsiooni, aspiratsioonipneumooniat, empüeemi, konsolideerunud kopsu, pleura infektsiooni, bakteriaalset pneumooniat, stafülokokkpneumooniat, atüüpilist kopsupõletikku, kopsuabstsessi, *Pneumocystis jirovecii* pneumooniat, pneumokokkpneumooniat, respiratoor-süntsütaalse viiruse põhjustatud kopsupõletikku, infektsiooset pleuraefusiooni ja viiruspneumooniat.
- ^c Ülitundlikkusreaktsioone iseloomustas makulopapuloosne lööve, millele sageli eelnes palavik koos kaasneva artralgiaga/müalgia patsiendi esimese ravitsükli ajal (tüüpiliselt päevadel 7...21).
- ^d Ülitundlikkus hõlmab ülitundlikkust ravimi suhtes ja ülitundlikkust.
- ^e Peavalu hõlmab peavalu, sinusiidi peavalu ja pingepeavalu.
- ^f Pearinglus hõlmab pearinglust, vertiigot, presünnkoopi ja posturaalselt pearinglust.
- ^g Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine hõlmab QT-intervalli pikenemist elektrokardiogrammil ja QT-intervalli kõrvalekaldeid elektrokardiogrammil.
- ^h Hüpertensioon hõlmab hüpertensiooni ja vererõhu tõusu.
- ⁱ Verejooks hõlmab järgmist: ninaverejooks, hemoptüüs, kontusioon, hematuuria, pärasooles verejooks, tupeverejooks, ajuverejooks, traumaatiline hematoom, veri uriinis, konjunktivi verejooks, ekhümoos, igemete veritsus, hematotseesia, petehhiad, verivill, spontaanne hematoom, kõhuseina hematoom, pärakuvarejooks, *angina bullosa haemorrhagica*, dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, silmaverejooks, maoverejooks, seedetrakti verejooks, intrakraniaalne hemorraagia, subkutaanne hemorraagia, verejooks hemorroididest, maksahematoom, kõhuõõnesisene verejooks, suuvarejooks, söögitoru verejooks, vaagna hematoom, periorbitaalne hematoom, periorbitaalne hemorraagia, neeluvarejooks, kopsu kontusioon, purpur, retroperitoneaalne hematoom, nahaverejooks, subarahnoidaalne hemorraagia, hemorraagiline sooledivertiikul, silma hematoom, hematemees, hemorraagia, hemorraagiline insult, maksaverejooks, kõrvarejooks, seedetrakti alumise osa verejooks, meleena, menorraagia, positiivne peiteveretest, protseduurijärgne verejooks, postmenopausaalne verejooks, võrkkesta verejooks, skleera verejooks, subduraalne hemorraagia, traumaatiline hemotooraks, tuumori verejooks, seedetrakti ülaosa verejooks, emakaverejooks, veresoone punktsioonikoha hematoom, hemartroos ja hematoom.
- ^j Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit hõlmab interstitsiaalset kopsuhaigust, pneumoniiti, kiirituspneumoniiti, restriktiivset kopsuhaigust, ägedat respiratoorse distressi sündroomi, alveoliiti, bronhioliiti, Langerhansi rakkude histiotsütoosi, pulmonaalset kiirituskahjustust, tsüstilist kopsuhaigust, kopsuinfiltratsiooni ja kopsuvarjustust.
- ^k Kõhulahtisus hõlmab kõhulahtisust, roojapidamatust, roojapakitsust, sagenenud roojamist ja seedetrakti hüperperistaltikat.
- ^l Suukuivus hõlmab suukuivust ja limaskestast kuivust.
- ^m Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunnet kõhupiirkonnas, alakõhuvalu ja seedetrakti valu.
- ⁿ Oksendamine hõlmab oksendamist, öökimist ja regurgitatsiooni.
- ^o Stomatiit hõlmab stomatiiti, suuhaavandeid, limaskestapõletikku ja suulimaskestast vilt.
- ^p Kūloosne astsiit hõlmab kūlooset astsiiti ja *ascites chylosa*'t (MedDRA madalaima taseme terminid).
- ^q Lööve hõlmab löövet, makulopapulooset löövet, dermatiiti, naha eksfoliatsiooni, makulooset löövet, erütematooset löövet, urtikaariat, allergilist dermatiiti, eksfoliatiivset löövet, papulooset löövet, morbilliformset löövet, sügelevat löövet, vesikulaarset löövet, libliklöövet, follikulaarset löövet, generaliseerunud löövet, pustulooset löövet ja nahareaktsiooni.
- ^r Turuletulekujärgsete andmete põhjal.
- ^s Reieluue epifüsiolüüsi on täheldatud sageli (6,4%) selperkatiniibiga ravitud lastel (vanuses alla 18 aasta) (n = 47).
- ^t Erektiilset düsfunktsiooni on väga sageli täheldatud (12,4%) meessoost patsientidel, keda raviti selperkatiniibiga kliinilistes uuringutes (n = 986).

- ^u Turse hõlmab perifeerset ödeemi, näo ödeemi, periorbitaalset ödeemi, näopiirkonna turset, piirdunud ödeemi, perifeerseid turseid, generaliseerunud turset, silmalau ödeemi, silma turset, lümfödeemi, genitaalide turset, munandikoti turset, angioödeemi, silma ödeemi, ödeemi, munandikoti ödeemi, nahaturset, paistetust, orbitaalset ödeemi, munandite turset, vulvovaginaalset turset, silmakoopta turset, peenise turset, periorbitaalset turset ja silmalau turset.
- ^v Väsimus hõlmab väsimust, asteeniat ja üldist halba enesetunnet.
- ^w Põhineb laboratoorsetel hindamistel. Protsent on arvutatud patsientide arvu põhjal, kellele tehti ravieelne ja vähemalt üks ravi alustamise järgne hindamine nimetajana.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus selperkatiniibi saanud patsientidel

Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine (ASAT-i / ALAT-i aktiivsuse suurenemine)

Laboratoorse hindamise põhjal teatati ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemisest vastavalt 59,4%-l ja 61%-l patsientidest. 3. või 4. astme ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemisest teatati vastavalt 14,1%-l ja 9,5%-l patsientidest.

Esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan oli: ASAT-i aktiivsuse suurenemine 4,7 nädalat (vahemik: 0,7; 227,9), ALAT-i aktiivsuse suurenemine 4,4 nädalat (vahemik: 0,9; 186,1) uuringus LIBRETTO-001, ASAT-i aktiivsuse suurenemine 5,1 nädalat (vahemik: 0,7; 88,1), ALAT-i aktiivsuse suurenemine 5,1 nädalat (vahemik: 0,7; 110,9) uuringus LIBRETTO-431 ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine 6,1 nädalat (vahemik: 0,1; 85,1), ALAT-i aktiivsuse suurenemine 6,1 nädalat (vahemik: 0,1; 85,1) uuringus LIBRETTO-531.

Annuse muutmine on soovitatav patsientidel, kellel tekib 3. või 4. astme ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.2).

QT-intervalli pikenemine

837 patsiendi seas uuringus LIBRETTO-001, kellele tehti EKG-d, näitas andmete ülevaade, et 8,1%-l patsientidest oli maksimaalne ravieelne QTcF väärtus >500 ms ja 21,6%-l patsientidest oli QTcF-intervalli maksimaalne pikenemine võrreldes ravieelsetega >60 ms. Uuringu LIBRETTO-431 156 patsiendi seas, kellele tehti EKG-d, oli 5,1%-l patsientidest maksimaalne ravieelne QTcF väärtus >500 ms ja 16,7%-l patsientidest oli QTcF-intervalli maksimaalne pikenemine võrreldes ravieelsetega >60 ms. Uuringu LIBRETTO-531 191 patsiendi seas, kellele tehti EKG-d, oli 3,7%-l patsientidest maksimaalne ravieelne QTcF väärtus >500 ms ja 17,8%-l patsientidest oli QTcF-intervalli maksimaalne pikenemine võrreldes ravieelsetega >60 ms.

Uuringutes LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531 ei teatatud *torsade de pointes*'i, ≥3. astme või kliiniliselt oluliste ravist tingitud südame rütmihäirete, ventrikulaarse tahhükardia, vatsakeste virvenduse või laperduse juhtudest. Äkksurma ja südameseiskuse surmaga lõppenud juhtudest teatati olulise südamehaiguse anamneesiga patsientidel. Kõigi uuringute jooksul lõpetasid kaks patsienti (0,2%) ravi selperkatiniibiga QT-intervalli pikenemise tõttu. Vajalikuks võib osutuda Retsevmo ravi katkestamine või annuse muutmine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Hüpertensioon

837 patsiendi seas, kellele tehti vererõhu mõõtmised uuringus LIBRETTO-001, oli süstoolse vererõhu maksimaalse suurenemise mediaan võrreldes algväärtusega 32 mmHg (vahemik: -15, +100).

Diastoolse vererõhu tulemused olid sarnased, kuid tõusu ulatus oli väiksem. Uuringus LIBRETTO-001 püsisid ainult 10,3%-l patsientidest ravi ajal ravieelsed vererõhu väärtused, 40,7%-l esines tõus 1 astme võrra, 38,5%-l 2 astme võrra ja 9,8%-l 3 astme võrra. Ravist tingitud kõrvaltoimena tekkinud hüpertensioonist teatati 44,8%-l varasema hüpertensiooni anamneesiga patsientidest (28,2% 3., 4. aste) ja 41,7%-l varasema hüpertensiooni anamneesita patsientidest (14,1% 3., 4. aste).

154 patsiendi seas, keda raviti selperkatiniibiga ja kellele tehti vererõhu mõõtmised uuringus LIBRETTO-431, püsisid 23,4%-l selperkatiniibiga ravitud patsientidest ravi ajal ravieelsed vererõhu väärtused, 49,4%-l esines tõus 1 astme võrra, 22,7%-l 2 astme võrra ja 3,3%-l 3 astme võrra.

192 patsiendi seas, keda raviti selperkatiniibiga ja kellele tehti vererõhu mõõtmised uuringus LIBRETTO-531, püsisid 20,8%-l selperkatiniibiga ravitud patsientidest ravi ajal ravieelsed vererõhu väärtused, 43,8%-l esines tõus 1 astme võrra, 27,6%-l 2 astme võrra ja 6,8%-l 3 astme võrra.

Üldiselt tekkis uuringus LIBRETTO-001 kokku 19,8%-l patsientidest, uuringus LIBRETTO-431 20,3%-l patsientidest ja uuringus LIBRETTO-531 19,2%-l patsientidest ravist tingitud 3. astme hüpertensioon (määratleti kui maksimaalset süstoolset vererõhku üle 160 mmHg). Uuringus LIBRETTO-001 teatati 4. astme ravist tingitud hüpertensioonist 0,1%-l patsientidest ning uuringutes LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531 vastavaid teateid ei olnud.

Hüpertensiooni tõttu lõpetasid ravi alaliselt kaks patsienti (0,2%) uuringus LIBRETTO-001 ning mitte ükski patsient uuringutes LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531. Hüpertensiooni tekkimisel on soovitatav annust muuta (vt lõik 4.2). Kui meditsiiniliselt olulist hüpertensiooni ei saada antihüpertensiivse raviga kontrolli alla, tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Ülitundlikkuse nähtudeks ja sümptomiteks olid palavik, lööve ja liigese- või lihasevalud koos samaaegse trombotsüütide arvu vähenemise või aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega. Uuringus LIBRETTO-001 oli 24,0% (201/837) selperkatiniibiga ravitud patsientidest eelnevalt saanud PD-1/PD-L1 vastast immunoteraapiat. Ülitundlikkus tekkis kokku 5,7%-l (48/837) selperkatiniibi saavatest patsientidest, sealhulgas 3. astme ülitundlikkus 1,9%-l (16/837) patsientidest.

Uuringus LIBRETTO-001 oli 48 ülitundlikkusega patsiendi seas 54,2%-l (26/48) NSCLC ja nad olid eelnevalt saanud PD-1/PD-L1 vastast immunoteraapiat.

Uuringus LIBRETTO-001 tekkis 3. astme ülitundlikkus 3,5%-l (7/201) patsientidest, kes olid eelnevalt saanud PD-1/PD-L1 vastast immunoteraapiat.

Uuringus LIBRETTO-001 oli tekkeni kulunud aja mediaan 1,9 nädalat (vahemik: 0,7...203,9 nädalat); 1,7 nädalat eelnevalt PD-1/PD-L1 vastast immunoteraapiat saanud patsientidel ja 4,4 nädalat eelnevalt PD-1/PD-L1 vastast immunoteraapiat mittesaanud patsientidel.

Uuringusse LIBRETTO-431 kaasati kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC-ga patsiendid.

Ülitundlikkus tekkis kokku 1,9%-l (3/158) selperkatiniibi saanud patsientidest, sealhulgas 3. astme ülitundlikkus 0,6%-l (1/158) patsientidest. Uuringutes LIBRETTO-001 ja LIBRETTO-431 (N=205) osalenud selperkatiniibiga ravitud ja eelnevat PD-1/PD-L1 vastast ravi saanud NSCLC-ga patsientide koondanalüüsi põhjal tekkis ülitundlikkus 16,6%-l patsientidest, sealhulgas 3. astme ülitundlikkus 5,9%-l patsientidest.

Uuringusse LIBRETTO-531 kaasati kaugelearenenud või metastaatilise MTC-ga patsiendid.

Ülitundlikkus tekkis ühel (0,5% [1/193]) selperkatiniibi saanud patsiendil. Sellel patsiendil esines 3. astme ülitundlikkus.

Vajalikuks võib osutada Retsevmo ravi katkestamine või annuse muutmine (vt lõik 4.2).

Verejooksud

Uuringutes LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531 tekkisid ≥ 3 . astme hemorraagilised tüsistused 2,5%-l selperkatiniibiga ravitud patsientidest. Uuringus LIBRETTO-001 hõlmas see 4 (0,5%) surmlõppega hemorraagiliste tüsistuste juhtu (kahte ajuhemorraagia juhtu ning ühte trahheostoomia koha verejooksu ja ühte hemoptüüsi juhtu). Uuringutes LIBRETTO-431 ja LIBRETTO-531 selperkatiniibiga ravitud patsientidel surmlõppega hemorraagiliste tüsistuste juhtudest ei teatatud. Tekkeni kulunud aja mediaan oli 34,1 nädalat (vahemik: 0,1...234,6 nädalat) uuringus LIBRETTO-001, 16,8 nädalat (vahemik: 1,1...94,1 nädalat) uuringus LIBRETTO-431 ja 10,7 nädalat (vahemik: 1,0...124,1 nädalat) uuringus LIBRETTO-531.

Eluohtliku või korduva raske verejooksu tekkimisel tuleb ravi selperkatiniibiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Lisateave patsientide erirühmade kohta

Lapsed

Uuringus LIBRETTO-001 osales 3 RET-mutantse MTC-ga patsienti vanuses alla 18 aasta (vahemik: 15...17). Uuringus LIBRETTO-121 osales 11 RET-mutantse MTC-ga patsienti vanuses alla 18 aasta (vahemik: 2...17), 13 RET-fusioonpositiivse kilpnäärmevähiga patsienti vanuses alla 18 aasta (vahemik: 6...17) ja 6 RET-muutusega soliidtuumoritega patsienti vanuses alla 18 aasta (vahemik: 5...15), kellest 3 olid RET-fusioonpositiivsete soliidtuumoritega. Uuringus LIBRETTO-531 osales üks 12-aastane RET-mutantse MTC-ga patsient. Alla 18-aastastel selperkatiniibiga ravitud patsientidel on teatatud reieluue epifüsiolüüsi juhtudest (vt lõik 4.4). Lastel vanuses alla 18 aasta ei ole teisi spetsiifilisi ohutusega seotud leide tuvastatud.

Ravimi kõrvaltoimete tabel uuringus LIBRETTO-121

Uuringus LIBRETTO-121 selperkatiniibiga ravitud ≤ 21 -aastastel patsientidel teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused ja raskusastmed on esitatud tabelis 6.

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissageduse rühmad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Ravi kestuse mediaan selperkatiniibiga oli 30,26 kuud.

Tabel 6. Ravimi kõrvaltoimed uuringus LIBRETTO-121 selperkatiniibi saanud patsientidel (n = 36)

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin	Kõigi astmete esinemissagedus [#]	≥ 3 . astme esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioonid ^a	Väga sage	Sage
	Kopsupõletik ^b	Sage	Sage
Immuunsüsteemi häired ^c	Ülitundlikkus ^d	Väga sage	Sage
Endokriinsüsteemi häired	Hüpotüreooos ^e	Väga sage	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Sage	-
	Närvisüsteemi häired		
	Peavalu	Väga sage	-
	Pearinglus	Väga sage	-
Südame häired	Elektrokardiogrammil pikenenud QT ^f	Väga sage	Sage
Vaskulaarsed häired	Hemorraagia ^g	Väga sage	-
	Hüpertensioon	Sage	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^h	Väga sage	Sage
	Iiveldus	Väga sage	Sage
	Kõhuvalu ⁱ	Väga sage	-
	Oksendamine	Väga sage	Sage
	Kõhukinnisus	Väga sage	Sage
	Stomatiit	Väga sage	-
	Suukuivus	Sage	-
	Küloosne astsiit	Sage	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^j	Väga sage	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu ^k	Väga sage	-
	Reieluupea epifüsiolüüs	Sage	Sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektsioonihäire ^l	Väga sage	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia	Väga sage	-
	Väsimus ^m	Väga sage	-
	Ödeem ⁿ	Väga sage	-
	Suurenenud kehakaal	Väga sage	Väga sage
Uuringud ^o	Vähenenud kaltsiumisisaldus	Väga sage	Väga sage

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin	Kõigi astmete esinemissagedus [#]	≥ 3. astme esinemissagedus
	ALAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
	Vähenenud albumiinisaldus	Väga sage	-
	ASAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	-
	Vere valgeliblede arvu vähenemine	Väga sage	Sage
	Neutrofiilide arvu vähenemine	Väga sage	Sage
	Hemoglobiinisalduse vähenemine	Väga sage	Väga sage
	Üldbilirubiini sisalduse suurenemine	Väga sage	Sage
	Magneesiumisisalduse vähenemine	Väga sage	Sage
	Trombotsüütide arvu vähenemine	Väga sage	Sage
	Lümfotsüütide arvu vähenemine	Väga sage	Väga sage
	Kaaliumisisalduse vähenemine	Väga sage	Sage
	Kreatiniinisalduse suurenemine	Väga sage	Sage
	Naatriumisalduse vähenemine	Väga sage	-

[#] Uuringu LIBRETTO-121 36 patsiendist 31 olid alla 18-aastased ja 5 patsienti vanuses 18...21 aastat.

^a Kuseteede infektsioonid hõlmavad kuseteede infektsiooni ja tsüstiiti.

^b Kopsupõletik hõlmab kopsupõletikku ja respiratoor-süntsüaaliiruse põhjustatud kopsupõletikku.

^c Ülitundlikkusreaktsioone iseloomustas makulopapuloosne lööve, millele sageli eelnes palavik koos artralgiaga/müalgia, mis tekkisid patsiendil esimese ravitsükli ajal (tavaliselt 7.–21. päeva vahel).

^d Ülitundlikkus hõlmab ülitundlikkust ravimi suhtes ja ülitundlikkust.

^e Hüpotüreos hõlmab hüpotüreosiooni, vere kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemist ja türeoglobuliini sisalduse suurenemist.

^f Elektrokardiogrammil pikenenud QT hõlmab elektrokardiogrammil pikenenud QT-d ja elektrokardiogrammil pikenenud QRS-kompleksi.

^g Hemorraagia hõlmab ninaverejooksu, hematuuriat, aktiveeritud osalise tromboplastiini pikenenud aega, päraku hemorraagiat, vere leidu uriinis, hemoptüüsi, menorraagiat ja suuverejooksu.

^h Kõhulahtisus hõlmab kõhulahtisust ja päraku pidamatust.

ⁱ Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu, ülakõhuvalu ja ebamugavustunnet kõhus.

^j Lööve hõlmab makulopapuloosset löövet, löövet, erütematoosset löövet ja urtikaariat.

^k Lihaste ja luustiku valu hõlmab artralgiat, jäsemevalu, seljavalu, mittekardiaalset rindkerevalu, luuvalu, rindkere lihaste ja luustiku valu, lihaste ja luustiku valu ja kaelavalu.

^l Erektsoonihäire selperkatiniibiga ravitud meespatsientidel. Nimetajat on meeste soospetsiifilise kõrvaltoime tõttu (n = 19) kohandatud.

^m Väsimus hõlmab väsimust, asteeniat ja halba enesetunnet.

ⁿ Ödeem hõlmab näo ödeemi, perifeerset ödeemi, periorbitaalset ödeemi, generaliseerunud turset, lokaliseerunud turset ja paistetust.

^o Laboratoorsete uuringute põhjal. Protsendi arvutamisel on nimetajaks nende patsientide arv, kelle kohta on olemas algtaseme analüüs ja vähemalt üks algtasemele järgnenud analüüs.

Eakad

Uuringus LIBRETTO-001 olid selperkatiniibi saanud patsientidest 24,7% ≥ 65 ...74-aastased, 8,6% 75...84-aastased ja 1,0% ≥ 85 -aastased. Uuringus LIBRETTO-431 olid 26,6% selperkatiniibi saanud patsientidest ≥ 65 ...74-aastased, 9,5% 75...84-aastased ja 1,3% ≥ 85 -aastased. Uuringus LIBRETTO-531 olid 20,2% selperkatiniibi saanud patsientidest ≥ 65 ...74-aastased, 5,2% 75...84-aastased ja ≥ 85 -aastaseid patsiente ei osalenud. Uuringus LIBRETTO-001 oli ≥ 65 ...74-aastastel (58,0%), 75...84-aastastel (62,5%) ja ≥ 85 -aastastel (100,0%) tõsistest kõrvaltoimetest teatamise sagedus suurem kui < 65 -aastastel patsientidel (46,7%) ning uuringus LIBRETTO-431 oli ≥ 65 ...74-aastastel (38,1%), 75...84-aastastel (46,7%) ja ≥ 85 -aastastel (50,0%) tõsistest kõrvaltoimetest teatamise sagedus samuti suurem kui < 65 -aastastel patsientidel (31,3%). Uuringus LIBRETTO-531 oli 75...84-aastastel (50%) tõsistest kõrvaltoimetest teatamise sagedus suurem kui < 65 -aastastel (20,8%) ja ≥ 65 ...74-aastastel patsientidel (17,9%).

Uuringus LIBRETTO-001 oli ≥ 65 ...74-aastastel (10,1%), 75...84-aastastel (19,4%) ja ≥ 85 -aastastel (37,5%) patsientidel kõrvaltoime tõttu selperkatiniibiga ravi lõpetamise sagedus suurem kui < 65 -aastastel patsientidel (7,6%). Uuringus LIBRETTO-431 oli ≥ 65 ...74-aastastel (14,3%) ja 75...84-aastastel (20,0%) patsientidel kõrvaltoime tõttu selperkatiniibiga ravi lõpetamise sagedus suurem kui < 65 -aastastel patsientidel (7,1%). Ükski ≥ 85 -aastane patsient ei lõpetanud ravi selperkatiniibiga kõrvaltoime tõttu. Uuringus LIBRETTO-531 oli 75...84-aastastel (10%) ja ≥ 65 ...74-aastastel (7,7%) patsientidel kõrvaltoime tõttu selperkatiniibiga ravi lõpetamise sagedus suurem kui < 65 -aastastel patsientidel (3,5%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomeid ei ole kindlaks tehtud. Üleannustamise kahtluse korral tuleb rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX22

Toimemehhanism

Selperkatiniib on transfektsiooni käigus ümber paiknenud (*rearranged during transfection*, RET) retseptori türosiinkinaasi inhibiitor. Selperkatiniib inhibeeris metsikut tüüpi RET-i ja hulgimuteerunud RET isovorme, samuti VEGFR1 ja VEGFR3 IC50 väärtustega vahemikus 0,92 nM kuni 67,8 nM. Teistes ensüümanalüüsides inhibeeris selperkatiniib ka FGFR 1, 2 ja 3 suuremate kliiniliselt saavutatavate kontsentratsioonide puhul. Seondumistestis täheldati selperkatiniibi kontsentratsiooni 1 μ M puhul olulist antagonistlikku toimet seondumisaktiivsusele ($> 50\%$) 5-HT (serotoniini) transporterile (70,2% antagonist) ja $\alpha 2C$ adrenoretseptori (51,7% antagonist) puhul. Kontsentratsioon 1 μ M on ligikaudu 7 korda suurem selperkatiniibi efektiivse annuse kasutamisel saavutatavast maksimaalsest seondumata plasmakontsentratsioonist.

Teatud RET punktmutatsioonid või kromosomaalsed ümberkorraldused, mis hõlmavad RET-i raamisisesi fusioone erinevate partneritega, võivad viia konstitutiivselt aktiveeritud kimäärsete RET fusioonivalkude tekkeni, mis võivad toimida onkogeensete draiveritena, soodustades kasvaja rakuliinide rakkude proliferatsiooni. *In vitro* ja *in vivo* kasvajakomudelites ilmnes selperkatiniibi kasvajavastane toime rakkudes, kus toimus geenifusioonidest ja mutatsioonidest (sh CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M ja RET M918T) tingitud RET valgu konstitutiivne aktivatsioon. Lisaks

ilmnes selperkatiniibi kasvajakasvane toime hiirtel patsiendilt saadud RET-fusioonpositiivse kasvaja intrakraniaalse implantatsiooni korral.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Positiivse kontrolliga põhjalikus QT uuringus 32 tervel uuritaval ei täheldatud QTcF-intervalli suurt muutust (st >20 ms) selperkatiniibi kontsentratsioonide puhul, mis olid sarnased terapeutilise annustamisskeemi puhul täheldatust. Ekspositsiooni-ravivastuse analüüs näitas, et supratherapeutilised kontsentratsioonid võivad viia QTc-intervalli pikenemiseni >20 ms.

Selperkatiniibi saavatel patsientidel teatati QT-intervalli pikenemisest. Seetõttu võib nendel patsientidel olla vaja ravi katkestada või annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Retsevmo efektiivsust hinnati kaugelearenenud RET-fusioonpositiivse NSCLC, RET-fusioonpositiivse kilpnäärmevähki ja teiste RET-fusioonpositiivsete soliidtuumoritega täiskasvanud patsientidel ning RET-mutantse MTC-ga täiskasvanutel ja noorukitel, kes osalesid I/II faasi mitmekeskeselises avatud üheharulises kliinilises uuringus LIBRETTO-001. Retsevmo efektiivsus RET-fusioonpositiivse NSCLC ravis leidis kinnitust III faasi uuringus LIBRETTO-431 (vt lõik „Eelnevalt ravimata RET-fusioonpositiivne NSCLC“). Retsevmo efektiivsus RET-mutantse MTC ravis leidis kinnitust III faasi uuringus LIBRETTO-531 (vt lõik „Vandetanibi ja kabosantiniibiga ravimata RET-mutantne medullaarne kilpnäärmevähk (MTC)“).

Uuringus LIBRETTO-001 oli kaks osa: esimene faas (annuse suurendamine) ja teine faas (annuse laiendamine). I faasi osa eesmärk oli kindlaks määrata selperkatiniibi soovitatav II faasi annus. II faasi osa eesmärk oli hinnata selperkatiniibi kasvajakasvane toimet sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud üldise ravivastuse määra (*overall response rate*, ORR) põhjal. Uuringusse kaasati RECIST 1.1 alusel määratud mõõdetava või mittemõõdetava haigusega patsiendid, kelle kasvajas oli kindlaks tehtud RET geenimutatsioon. Uuringusse sobisid stabiilsete kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasidega patsiendid, samal ajal kui sümptomaatilise primaarse KNS kasvaja, metastaaside, leptomeningealse kartsinomatooosi või seljaaju kompressiooniga patsiendid jäeti uuringust välja. Uuringust jäeti välja ka patsiendid, kellel oli muu teadaolev primaarne juhtmutatsioon kui RET, kliiniliselt oluline aktiivne kardiovaskulaarne haigus või anamneesis müokardiinfarkt, samuti QTcF-intervall >470 ms.

Uuringu II faasi osas said patsiendid Retsevmot annuses 160 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas kuni vastuvõetamatu toksilisuse või haiguse progressiooni tekkeni. RET geenimutatsioon tuvastati prospektiivselt kohalikes laborites, kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimist (NGS), polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) või fluorestsents *in situ* hübriidsatsiooni (FISH). Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR vastavalt RECIST v1.1-le, mida hindas sõltumatu pimehindamise kogu (*Blinded Independent Review Committee*, IRC). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Eelnevalt ravimata RET-fusioonpositiivne NSCLC

LIBRETTO-431

Retsevmo efektiivsus RET-fusioonpositiivse NSCLC korral leidis kinnitust uuringus LIBRETTO-431, III faasi mitmekeskeselises randomiseeritud avatud võrdlusuuringus, mis võrdles selperkatiniibi plaatinapõhise ja pemetrekseedraviga koos pembrolizumabiga või ilma kaugelearenenud või metastaatilise RET-fusioonpositiivse NSCLC-ga patsientidel. Uuringus sobisid osalema histoloogiliselt kinnitatud mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC-ga täiskasvanud patsiendid, kes ei olnud metastaatilise haiguse tõttu eelnevat ravi saanud. Uuringusse sobisid ka adjuvant- ja neoadjuvantravi saanud patsiendid, kui süsteemse ravi viimane annus oli manustatud vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist. Patsiendid said 160 mg selperkatiniibi kaks korda ööpäevas (algannus) või plaatinapõhist ja pemetrekseedi ravi koos pembrolizumabiga või ilma.

Patsiendid stratifitseeriti vastavalt geograafilisele piirkonnale (Ida-Aasia vs. muud piirkonnad), uurija hinnatud ajumetastaaside ravieelsele staatusele (puuduvad või teadmata vs. olemasolu) ja sellele, kas uurijal oli kavatsus (enne randomiseerimist) ravida patsienti pembrolizumabiga või ilma. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli RECIST 1.1 ja sõltumatu tsentraalse pimehindamise (*blinded independent central review*, BICR) alusel hinnatud PFS. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid BICR-i alusel hinnatud OS, ORR/DOR/haiguskontrolli määr (*Disease Control Rate*, DCR), BICR-i alusel hinnatud intrakraniaalne ORR/DOR ja pulmonaalsete sümptomite halvenemiseni kulunud aeg NSCLC sümptomite hindamise küsimustik (*Symptom Assessment Questionnaire*, SAQ) põhjal.

Uuringu LIBRETTO-431 ravikavatsuslikku (ITT) populatsiooni kaasatud ja randomiseeritud 261 patsiendist 212 stratifitseeriti vastavalt sellele, kas uurijal oli kavatsus ravida patsienti pembrolizumabiga (enne randomiseerimist), et moodustada ITT-pembrolizumabi populatsioon. ITT-pembrolizumabi populatsioonis said 129 patsienti selperkatiniibi, samal ajal kui 83 patsienti said plaatinapõhist ja pemetrekseedi keemiaravi koos pembrolizumabiga. Patsientide vanuse mediaan ITT-pembrolizumabi populatsioonis oli 61,5 aastat (vahemik 31...84 aastat). 53,3% patsientidest olid naissoost. 41,3% patsientidest olid euroopiidse rassi esindajad, 56,3% asiaadid ja 1% mustanahalised. 67,9% ei olnud kunagi suitsetanud. ITT-pembrolizumabi populatsioonis oli 93%-l metastaatiline haigus ja 20,3%-l esinesid ravieelsed KNS metastaasid. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (96,7%) või 2 (3,3%). Kõige sagedasem fusioonipartner oli KIF5B (44,8%), millele järgnes CCDC6 (9,9%). Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja, milleks oli PFS-i paranemine nii ITT-pembrolizumabi kui ka ITT populatsioonis. Tabelis 7 ja joonisel 1 on kokku võetud esmased efektiivsustulemused ITT-pembrolizumabi populatsioonis varem ravimata RET-fusioonpositiivse NSCLC-ga patsientidel.

Tabel 7. LIBRETTO-431: efektiivsusandmete kokkuvõte (BICR hinnang, ITT-pembrolizumabi populatsioon)

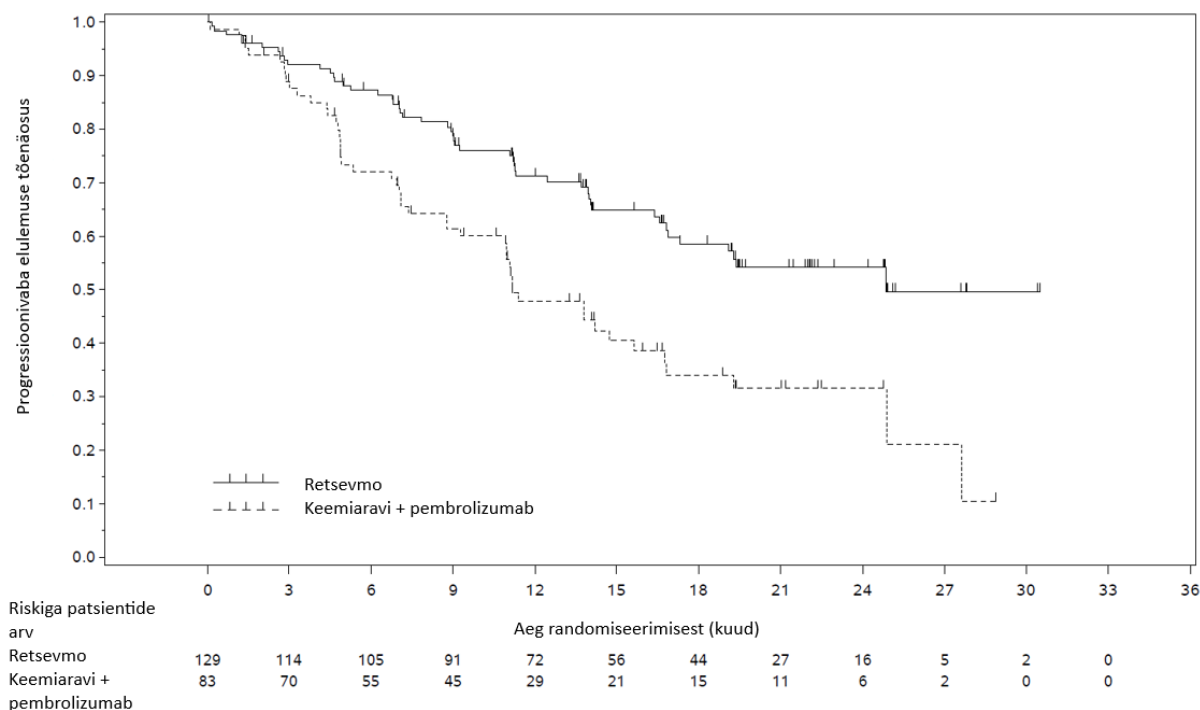
	Selperkatiniib	Kontroll (plaatinapõhine ja pemetrekseedi keemiaravi koos pembrolizumabiga)
Progressioonivaba elulemus	N = 129	N = 83
Mediaan [kuud] (95% CI)	24,84 (16,89; NE)	11,17 (8,77; 16,76)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,465 (0,309; 0,699)	
Stratifitseeritud logaritmiline astak-p-väärtus	0,0002	
24 kuu PFS-i määr (%) (95% CI)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
Objektiivne ravivastus (CR + PR)		
% (95% CI)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
Täielik ravivastus, n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Osaline ravivastus, n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Ravivastuse kestus*		
Mediaan [kuud] (95% CI)	24,18 (17,94; NE)	11,47 (9,66; 23,26)
Püsiva ravivastusega patsientide määr (%)		
24 kuud (95% CI)	59,6 (47,5; 69,8)	22,8 (6,3; 45,5)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

*Järelekontrolli kestuse mediaan oli 17,97 kuud (25., 75. protsentiil: 12,32; 21,03) selperkatiniibi rühmas ja 14,55 kuud (25., 75. protsentiil: 9,69; 20,73) kontrollrühmas.

Andmete kogumise kuupäev: 1. mai 2023

Joonis 1. LIBRETTO-431: progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõverad (BICR hinnang, ITT-pembrolizumabi populatsioon)



Andmete kogumise kuupäev: 1. mai 2023

Esmase PFS-i analüüsi ajal ei olnud OS-i andmed valmis. OS-i ajakohastatud kirjeldava vaheanalüüsi ajal (43% lõplikuks analüüsiks vajalikest eelnevalt kindlaksmääratud OS-i juhtudest andmete lukustamise kuupäevaga 1. mai 2024) täheldati ITT populatsiooni kahes rühmas 75 juhtu ja riskitiheduste suhe (*Hazard Ratio*, HR) oli 1,259 [95% CI: 0,777; 2,040]; $p = 0,3496$). 30. kuul oli hinnanguline üldine elulemus 71% (95% CI: 63; 78) ja 76% (95% CI: 66; 84) vastavalt selperkatiniibi rühmas ja kontrollrühmas. OS-i võib mõjutada tasakaalu puudumine progressioonijärgsete ravide osas. 68-st kontrollrühma patsiendist, kellel tekkis haiguse progressioon, 50 patsienti (74%) said haiguse progresseerumise järgselt selperkatiniibi. 71-st selperkatiniibi rühma patsiendist, kellel tekkis haiguse progressioon, 16 (23%) said keemiaravi ja/või ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoriga ning 44 (62%) jätkasid ravi selperkatiniibiga.

ITT-pembrolizumabi populatsioonis pikenes selperkatiniibi toimet oluliselt aeg patsiendi kirjeldatud NSCLC sümptomite halvenemiseni, mida mõõdeti NSCLC-SAQ üldskoori (≥ 2 -punktilise suurenemise) alusel võrreldes kontrolliga (HR: 0,34 [95% CI: 0,20; 0,55]; selperkatiniibi rühmas aja mediaani ei saavutatud ja kontrollrühmas oli see 1,9 kuud [95% CI: 0,7; 6,6]). Lisaks pikenes selperkatiniibi toimet oluliselt füüsilise toimetuleku kinnitatud halvenemiseni kulunud aeg ja püsis üldine elukvaliteet aja jooksul.

LIBRETTO-001

Uuringusse LIBRETTO-001 kaasatud 362-st RET-fusioonpositiivse NSCLC-ga patsiendist 69 ei olnud eelnevalt ravi saanud. Vanuse mediaan oli 63 aastat (vahemik 23 kuni 92 aastat). 62,3% patsientidest olid naised. 69,6% patsientidest olid europiidse rassi esindajad, 18,8% asiaadid, 5,8% mustanahalised ja 69,6% ei olnud kunagi suitsetanud. Enamikel patsientidel (98,6%) oli uuringusse kaasamise ajal metastaatiline haigus ja 23,2%-l esinesid uurija hinnangul ravieelsed KNS metastaasid. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (94,2%) või 2 (5,8%). Kõige sagedasem fusioonipartner oli KIF5B (69,6%), millele järgnes CCDC6 (14,5%) ja seejärel NCOA4 (1,4%). Tabelis 8 on kokku võetud eelnevalt ravimata RET-fusioonpositiivne NSCLC korral saadud efektiivsustulemused.

Tabel 8. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	69
Objektiivne ravivastus (CR + PR)	
% (95% CI)	82,6 (71,6; 90,7)
Täielik ravivastus, n (%)	5 (7,2)
Osaline ravivastus, n (%)	52 (75,4)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan, 95% CI	20,23 (15,4; 29,5)
Patsientide määr (%) ravivastuse kestusega	
≥ 6 kuud (95% CI)	87,5 (75,5; 93,8)
≥ 12 kuud (95% CI)	66,7 (52,4; 77,6)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, PR = osaline ravivastus

*Järelkontrolli kestuse mediaan oli 37,09 kuud (25., 75. protsentiil: 24,0; 45,1)

Andmete kuupäev: 13. jaanuar 2023

Eelnevalt ravitud RET-fusioonpositiivne NSCLC

Uuringus LIBRETTO-001 olid kokku 247 patsienti saanud eelnevat plaatinapõhist kemoteeraapiat. Vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik 23 kuni 81 aastat). 56,7% patsientidest olid naised. 43,7% patsientidest olid euroopiidse rassi esindajad, 47,8% asiaadid, 4,9% mustanahalised ja 66,8% ei olnud kunagi suitsetanud. Enamikel patsientidel (98,8%) oli uuringusse kaasamise ajal metastaatiline haigus ja 31,2%-l esinesid uurija hinnangul ravieelsed KNS metastaasid. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (97,1%) või 2 (2,8%). Kõige sagedasem fusioonipartner oli KIF5B (61,9%), millele järgnes CCDC6 (21,5%) ja seejärel NCOA4 (2,0%). Eelnevate süsteemsete ravide arvu mediaan oli 2 (vahemik 1...15) ja 43,3% (n = 107/247) olid saanud 3 või enam eelnevat süsteemset ravi; eelnevateks ravideks olid PD1/PD-L1 ravi (58,3%), multikinaasi inhibiitor (MKI) (31,6%) ja taksaanid (34,8%); 41,3% olid saanud muud süsteemset ravi. Tabelis 9 on kokku võetud eelnevalt ravitud RET-fusioonpositiivne NSCLC korral saadud efektiivsustulemused.

Tabel 9. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	247
Objektiivne ravivastus (CR + PR)	
% (95% CI))	61,5 (55,2; 67,6)
Täielik ravivastus, n (%)	20 (8,1)
Osaline ravivastus, n (%)	132 (53,4)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan (95% CI)	31,6 (20,4; 42,3)
Patsientide määr (%) ravivastuse kestusega	
≥ 6 kuud (95% CI)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 kuud (95% CI)	73,0 (65,0; 79,5)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, PR = osaline ravivastus

*Järelkontrolli kestuse mediaan oli 39,52 kuud (25., 75. protsentiil: 24,6; 45,0)

Andmete kuupäev: 13. jaanuar 2023

KNS ravivastus RET-fusioonpositiivse NSCLC korral

Uuringus LIBRETTO-431 oli BICR-i alusel hinnatud KNS ORR 82,4% (14/17 95% CI: 56,6; 96,2) selperkatiniibiga ravitud ravieelsete mõõdetavate ajumetastaasidega 17 patsiendi seas vs. 58,3% (7/12 95% CI: 27,7...84,4) ITT-pembrolizumabi populatsiooni kontrollrühma 12 patsiendi seas. Täielikku ravivastust täheldati 6/17 (35,3%) selperkatiniibi rühma vs. 2/12 (16,7%) kontrollrühma patsientidest.

Kui DOR-i jälgimisaja mediaan oli selperkatiniibi rühmas 9,92 kuud (95% CI: 7,66; 18,10) ja kontrollrühmas 12,68 kuud (95% CI: 2,79; NE), siis selperkatiniibi puhul DOR-i mediaani ei saavutatud (95% CI: 7,62; NE) ja kontrollrühmas oli see 13,4 kuud (95% CI: 3,45; NE). 192 patsiendi seas, kelle kohta olid olemas ravieelsed intrakraniaalsed kuvauuringu ülesvõtted, olid BICR-i alusel hinnatud KNS progressiooni tekkeni kulunud aja põhjusespetsiifiline riskitiheduste suhe 0,28; 95% CI: 0,12; 0,68 (HR 0,17; 95% CI: 0,04; 0,69) ilma ravieelsete intrakraniaalsete metastaasideta patsiendi ja HR 0,61; 95% CI: 0,19; 1,92 42 ravieelsete intrakraniaalsete metastaasidega patsiendi puhul). KNS progressiooni esimene ilming tekkis 8 patsiendil (6,7%) selperkatiniibi rühmas ja 13 patsiendil (18,1%) kontrollrühmas.

Uuringus LIBRETTO-001 oli 26 mõõdetava haigusega patsiendi seas IRC hinnatud KNS ORR 84,6% (22/26; 95% CI: 65,1; 95,6). Täielikku ravivastust täheldati 7-l (26,9%) ja osalist ravivastust 15-l (57,5%) patsiendil. KNS DOR-i mediaan oli 9,36 kuud (95% CI: 7,4; 15,3).

Süsteemset ravi mittesaanud RET-fusioonpositiivne kilpnäärmevähk

RET-fusioonpositiivse kilpnäärmevähiga patsientidest, kes ei olnud saanud muud süsteemset ravi peale radioaktiivse joodi ja kaasati uuringusse LIBRETTO-001, oli võimalus jälgida 24 patsienti vähemalt 6 kuud ja nad loeti efektiivsuse hindamiseks sobivateks patsientideks. Vanuse mediaan oli 60,5 aastat (vahemik 20...84 aastat). 58,3% patsientidest olid mehed. 75% patsientidest olid euroopiidse rassi esindajad. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (95,8%) või 2 (4,2%). 100%-l patsientidest oli anamneesis metastaatiline haigus. 22 patsienti 24-st (91,7%) said radioaktiivset joodi enne uuringusse kaasamist ja loeti seetõttu radioaktiivse joodi suhtes refraktaarseteks. 24 patsiendil esinenud erinevad histoloogilised vormid olid järgmised: papillaarne (n = 23) ja madalalt diferentseerunud (n = 1). Kõige sagedasem fusioonipartner oli CCDC6 (62,5%), millele järgnes NCOA4 (29,2%). Tabelis 10 on kokku võetud süsteemset ravi mittesaanud RET-fusioonpositiivne kilpnäärmevähi korral saadud efektiivsuse tulemused.

Tabel 10. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	24
Objektiivne ravivastus (CR + PR)	
% (95% CI)	95,8 (78,9; 99,9)
Täielik ravivastus, n (%)	5 (20,8)
Osaline ravivastus, n (%)	18 (75,0)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan (95% CI)	NE (42,8; NE)
Kestva ravivastusega patsientide määr (%)	
≥ 12 kuud (95% CI)	100,0 (100,0; 100,0)
≥ 24 kuud (95% CI)	94,4 (66,6; 99,2)
≥ 36 kuud (95% CI)	88,9 (62,4; 97,1)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

*Järellkontrolli kestuse mediaan oli 54,80 kuud (25., 75. protsentiil: 32,3; 62,5).

Andmete kuupäev: 14. veebruar 2025

Eelnevalt ravitud RET-fusioonpositiivne kilpnäärmevähk

RET-fusioonpositiivse kilpnäärmevähiga patsientidest, kes olid eelnevalt saanud muud süsteemset ravi kui radioaktiivset joodi ja kaasati uuringusse LIBRETTO-001, oli võimalus jälgida 41 patsienti vähemalt 6 kuud ja nad loeti efektiivsuse hindamiseks sobivateks patsientideks. Vanuse mediaan oli 58 aastat (vahemik 25...88 aastat). 43,9% patsientidest olid mehed. 58,5% patsientidest olid euroopiidse rassi esindajad, samal ajal kui 29,3% olid asiaadid ja 7,3% mustanahalised. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (92,7%) või 2 (7,3%). 100%-l patsientidest oli metastaatiline haigus. Patsiendid olid saanud mediaanselt 3 eelnevat süsteemset ravi (vahemik 1...7). Kõige sagedamad eelnevad ravid olid radioaktiivne jood (73,2%), MKI (85,4%). 19,8% olid saanud muud süsteemset ravi. 41 patsiendil esinenud erinevad histoloogilised vormid olid järgmised: papillaarne (n = 31),

madalalt diferentseerunud (n = 5), anaplastiline (n = 4) ja Hürthle-rakuline (n = 1). Kõige sagedasem fusioonipartner oli CCDC6 (61,0%), millele järgnes NCOA4 (19,5%).

Tabelis 11 on kokku võetud eelnevalt ravitud RET-fusioonpositiivne kilpnäärmevähi korral saadud efektiivsustulemused.

Tabel 11. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	41
Objektiivne ravivastus (CR + PR)	
% (95% CI)	85,4 (70,8; 94,4)
Täielik ravivastus, n (%)	5 (12,2)
Osaline ravivastus, n (%)	30 (73,2)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan (95% CI)	26,7 (12,1; NE)
Kestva ravivastusega patsientide määr (%)	
≥ 12 kuud (95% CI)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 kuud (95% CI)	50,7 (30,4; 67,8)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

*Järelkontrolli kestuse mediaan oli 33,87 kuud (25., 75. protsentil: 12,9; 44,8).

Andmete kuupäev: 13. jaanuar 2023

Vandetaniibi ja kabosantiniibiga ravimata RET-mutantne medullaarne kilpnäärmevähk (MTC)

LIBRETTO-531

Retsevmo efektiivsus *RET*-mutantse MTC korral leidis kinnitust III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud avatud võrdlusuuringus LIBRETTO-531, mis võrdles selperkatiniibi arsti valitud kabosantiniibi või vandetaniibiga progresseeruva kaugelearenenud kinaasi inhibiitoriga ravimata *RET*-mutantse MTC-ga patsientidel. Uuringus sobisid osalema täiskasvanud või noorukid, kellel oli histoloogiliselt kinnitatud mitteresetseeritav lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline MTC ja keda ei olnud eelnevalt kinaasi inhibiitoriga ravitud. Patsiendid said 160 mg selperkatiniibi kaks korda ööpäevas (algannus) või arsti valikul kabosantiniibi (140 mg üks kord ööpäevas) või vandetaniibi (300 mg üks kord ööpäevas). Patsiendid stratifitseeriti vastavalt *RET* mutatsioonile (M918T vs. muu) ja kavatsesid ravile, kui olid randomiseeritud kontrollrühma (kabosantiniib vs. vandetaniib). Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli RECIST 1.1 ja BICR-i alusel hinnatud PFS. Põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravi ebaõnnestumise vaba elulemus (*treatment failure-free survival*, TFFS) ja võrdlev talutavus ning muud teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid BICR-i alusel hinnatud OS ja ORR/DOR.

Uuringu LIBRETTO-531 ITT populatsiooni kaasatud ja randomiseeritud 291 patsiendist 193 randomiseeriti selperkatiniibi rühma ja 98 kontrollrühma. 98-st kontrollrühma randomiseeritud patsiendist 73 stratifitseeriti saama kabosantiniibi ja 25 stratifitseeriti saama vandetaniibi. Patsientide vanuse mediaan ITT populatsioonis oli 55 aastat (vahemik: 12...84 aastat). 37,1% patsientidest olid naissoost. 69,4% patsientidest olid europiidse rassi esindajad, 27,7% asiaadid ja 2,9% mustanahalised. Enamikel patsientidel (77%) esines uuringusse kaasamise ajal metastaatiline haigus. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (98,3%) või 2 (1%). Kõige sagedasem mutatsioon oli M918T (62,5%). Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja, milleks oli PFS-i paranemine ITT populatsioonis. Tabelis 12 ja joonisel 2 on kokku võetud efektiivsustulemused ITT populatsioonis.

Tabel 12. LIBRETTO-531: efektiivsusandmete kokkuvõte (BICR hinnang, ITT populatsioon)

	Selperkatiniib	Kontroll (kabosantiniib või vandetaniib)
Progressioonivaba elulemus	N = 193	N = 98
Mediaan [kuud] (95% CI)	NE (NE; NE)	16,76 (12,22; 25,10)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,280 (0,165; 0,475)	
Stratifitseeritud logaritmiline astak-p-väärtus	<0,0001	
30 kuu PFS-i määr (%) 95% CI	76,4 (66,5; 83,8)	24,8 (6,9; 48,3)
Ravi ebaõnnestumise vaba elulemus*	N = 193	N = 98
Mediaan [kuud] (95% CI)	NE (NE; NE)	13,93 (11,27; 25,10)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,254 (0,153; 0,423)	
Stratifitseeritud logaritmiline astak-p-väärtus	<0,0001	
30 kuu TFFS-i määr (%) 95% CI	75,8 (65,9; 83,2)	25,3 (7,2; 48,8)
Objektiivne ravivastus (CR + PR)		
% (95% CI)	69,4 (62,4; 75,8)	38,8 (29,1; 49,2)
Täielik ravivastus, n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Osaline ravivastus, n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Ravivastuse kestus[#]		
Mediaan [kuud] (95% CI)	NE (NE; NE)	16,56 (10,41; NE)
Püsiva ravivastusega patsientide määr (%)		
≥24 kuud (95% CI)	79,1 (66,9; 87,2)	NE (NE; NE)

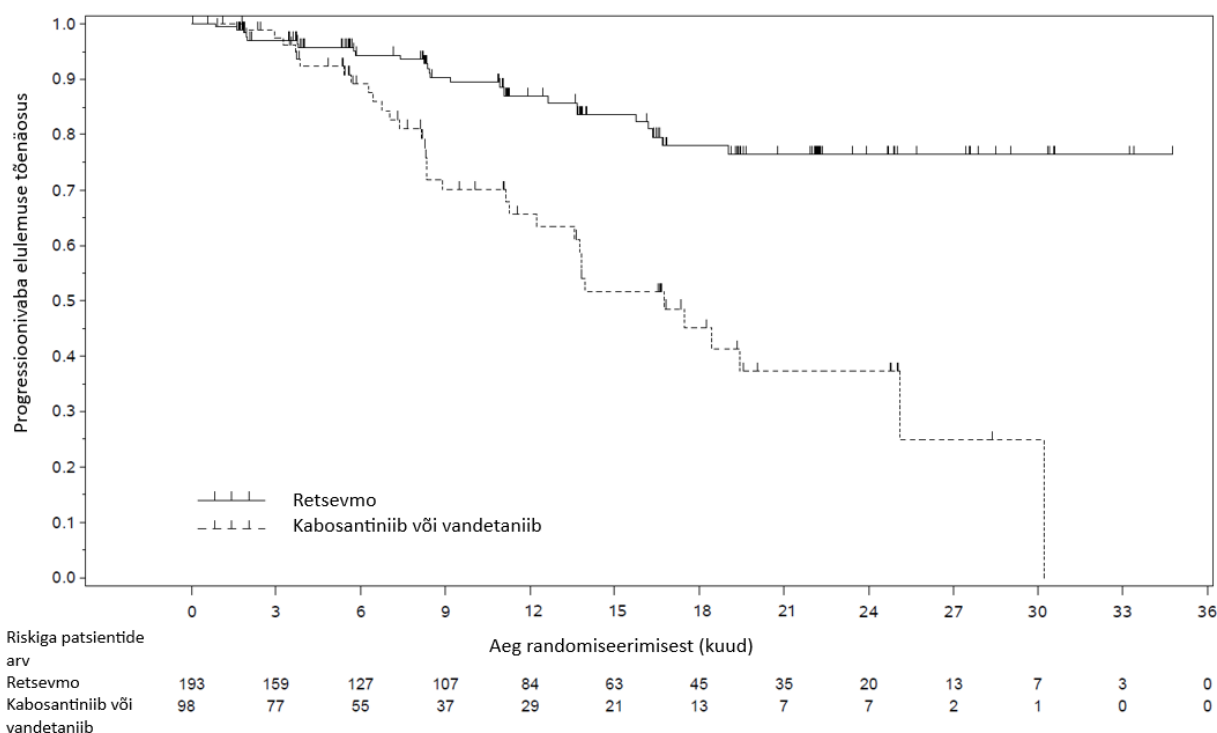
CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

*Ravi ebaõnnestumise vaba elulemust määratletakse kui aega randomiseerimisest kuni RECIST 1.1 alusel hinnatud dokumenteeritud radioloogilise haiguse progressiooni või uurija poolt hinnatud ravi lõpetamiseni viiva vastuvõetamatu toksilisuse esmakordse tekkeni või mis tahes põhjusel surmani.

[#]Järeלקontrolli kestuse mediaan oli 11,14 kuud (25., 75. protsentiil: 5,62; 16,62) selperkatiniibi rühmas ja 12,81 kuud (25., 75. protsentiil: 6,34; 15,51) kontrollrühmas.

Andmete kogumise kuupäev: 22. mai 2023

Joonis 2. LIBRETTO-531: progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad (BICR hinnang, ITT populatsioon)



Andmete kogumise kuupäev: 22. mai 2023

Esmase PFS-i analüüsi ajal täheldati kahe rühma lõikes 18 OS-i juhtu. ITT populatsioonis oli OS HR 0,374 ([95% CI: 0,147; 0,949]). Tsenseerimismäär oli selperkatiniibi rühmas 95,9% ja kontrollrühmas 89,8%.

Võrdlevat talutavust hinnati 242 patsiendil (selperkatiniibi rühm, N=161; kontrollrühm, N=81). Selperkatiniibi rühmas oli statistiliselt oluliselt väiksem aja osakaal ravi saamise jooksul, mil patsiendid teatasid „suurest kõrvaltoime häirivast mõjust“ (8%), kui kontrollrühmas (24%) (95% CI: -23%, -10%; $p < 0,0001$), hinnatuna vähiravi funktsionaalse hindamise punkti GP5 vastuse 3 „Üsna palju“ või 4 „Väga palju“ järgi.

Hilisemas OS-i analüüsis (andmete lukustamise kuupäev 11. märts 2024) täheldati kahe rühma lõikes 26 juhtu ja HR oli 0,275 (95% CI: 0,124; 0,608). Selle analüüsi puhul oli PFS HR 0,202 (95% CI: 0,128; 0,320) ning ORR oli selperkatiniibi puhul 82,4% ja kontrollrühmas 43,9%.

LIBRETTO-001

324-st uuringusse LIBRETTO-001 kaasatud *RET*-mutantse MTC-ga patsiendist 143 ei olnud saanud ravi kabosantiniibi ja vandetaniibiga. Nendest 116 ei olnud varem muud süsteemset ravi saanud ja 27 olid eelnevalt saanud muud süsteemset ravi. Kabosantiniibi ja vandetaniibiga ravimata patsientide vanuse mediaan oli 57 aastat (vahemik 15...87 aastat). 2 patsienti (1,4%) oli alla 18-aastased. 58,0% patsientidest olid meessoost. 86,7% patsientidest olid europiidse rassi esindajad, 5,6% asiaadid, 1,4% mustanahalised. Enamikel patsientidel (97,9%) olid uuringusse kaasamise ajal metastaatiline haigus. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (95,9%) või 2 (4,2%). Kõige sagedam mutatsioon oli M918T (60%), millele järgnesid ekstsellulaarsed tsüsteinmutatsioonid (23,8%). Kabosantiniibi ja vandetaniibiga ravimata *RET*-mutantse MTC-ga patsientide efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 13.

Tabel 13. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	143
Objektiivne ravivastus (CR + PR)	
% (95% CI)	82,5 (75,3; 88,4)
Täielik ravivastus, n (%)	34 (23,8)
Osaline ravivastus, n (%)	84 (58,7)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan, 95% CI	NE (51,3; NE)
Ravivastuse kestuse määr (%)	
≥ 12 kuud (95% CI)	91,4 (84,6; 95,3)
≥ 24 kuud (95% CI)	84,1 (75,9; 89,7)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

*Järelkontrolli kestuse mediaan oli 39,4 kuud (25., 75. protsentiil: 32,3; 45,4).

Andmete kuupäev 13. jaanuar 2023

Eelnevalt ravitud RET-mutantne medullaarne kilpnäärmevähk

RET-mutantse MTC-ga patsientidest, kes kaasati uuringusse LIBRETTO-001, 152 olid eelnevalt saanud ravi kabosantiniibi ja vandetaniibiga ning nad loeti efektiivsuse hindamiseks sobivateks patsientideks. Vanuse mediaan oli 58 aastat (vahemik 17 aastat kuni 90 aastat); 1 patsient (0,7%) oli < 18-aastane. 63,8% patsientidest olid mehed. 90,1% patsientidest olid euroopiidse rassi esindajad, samal ajal kui 1,3% olid asiaadid ja 1,3% mustanahalised. ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (92,7%) või 2 (7,2%). 98,0%-l patsientidest oli metastaatiline haigus. Kõige sagedasem mutatsioon oli M918T (65,1%), millele järgnesid ekstratsellulaarsed tsüsteiinmutatsioonid (15,8%). 100% (n = 152) patsientidest olid saanud eelnevat süsteemset ravi, mediaanselt 2 eelnevat süsteemset raviskeemi, ning 27,6% (n = 42) olid saanud 3 või enam eelnevat süsteemset ravi.

Tabelis 14 on kokku võetud eelnevalt ravitud RET-mutantse MTC korral saadud efektiivsustulemused.

Tabel 14. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	152
Objektiivne ravivastus (CR + PR)	
% (95% CI)	77,6 (70,2; 84,0)
Täielik ravivastus, n (%)	19 (12,5)
Osaline ravivastus, n (%)	99 (65,1)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan (95% CI)	45,3 (33,6; NE)
Ravivastuse kestuse määr (%)	
≥ 12 kuud (95% CI)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 kuud (95% CI)	66,4 (56,3; 74,7)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

*Järelkontrolli kestuse mediaan oli 38,3 kuud (25., 75. protsentiil: 23,0; 46,1).

Andmete kuupäev 13. jaanuar 2023.

Teised RET-fusioonpositiivsed soliidtumoriid

Efektiivsust hinnati 75 patsiendil, kellel esinesid muud RET-fusioonpositiivsed kasvaja kui NSCLC ja kilpnäärmevähk ning kelle haigus oli progresseerunud eelneva süsteemse ravi ajal või järgselt või kelle jaoks puudusid piisavad alternatiivsed ravivõimalused. Vanuse mediaan oli 59 aastat (vahemik

21...92); 50,7% olid naissoost; 60,0% olid europiidse rassi esindajad, 34,7% asiaadid ja 4,0% mustanahalised; ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (90,6%) või 2 (9,3%) ning 96,0%-l patsientidest oli metastaatiline haigus. Kuuskümmend üheksa patsienti (92,0%) olid saanud eelnevat süsteemset ravi mediaaniga 2 eelnevat süsteemset ravi (vahemik 0...9) ja 36,0% olid saanud 3 või enam eelnevat süsteemset ravi. Ühtegi patsienti ei olnud eelnevalt ravitud selektiivse RET inhibiitoriga. Kõige sagedamad vähivormid olid käärsoole- (29,3%), pankrease- (24,0%) ja süljenäärmevähk (6,7%) ning sarkoom (6,7%) ja kolangiokartsinoom (6,7%). Kõige sagedasemad fusioonipartnerid olid NCOA4 (38,7%), CCDC6 (20,0%) ja KIF5B (8,0%). Tabelis 15 ja tabelis 16 on kokku võetud teiste *RET*-fusioonpositiivsete soliidtuumorite (väljaarvatud NSCLC ja kilpnäärmevähk) puhul saadud efektiivsuse tulemused.

Tabel 15. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus

	Efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid IRC hinnang
N	75
Objektiivne ravivastus (CR+PR)	
% (95% CI)	46,7 (35,1; 58,6)
Täielik ravivastus, n (%)	4 (5,3)
Osaline ravivastus, n (%)	31 (41,3)
Ravivastuse kestus (kuud)*	
Mediaan (95% CI)	24,54 (11,2; 49,1)
Ravivastuse kestuse määr (%)	
≥ 6 kuud (95% CI)	82,0 (64,2; 91,5)
≥ 12 kuud (95% CI)	68,6 (49,3; 81,8)
≥ 24 kuud (95% CI)	52,5 (32,6; 69,0)
≥ 36 kuud (95% CI)	43,3 (24,0; 61,1)

*Järelkontrolli kestuse mediaan oli 32,23 kuud (25., 75. protsentiil: 13,3; 50,8)

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, NE = mittehinnatav, PR = osaline ravivastus

Andmete kogumise kuupäev: 14. veebruar 2025

Tabel 16. LIBRETTO-001: objektiivne ravivastus ja ravivastuse kestus kasvaja tüübi järgi

Kasvaja tüüp	Patsiendid (N = 75)	ORR (IRC hinnang)		DOR vahemik (kuud)
		n (%)	95% CI	
Kolorektaalvähk	22	10 (45,5)	24,4; 67,8	4,63; 36,14+
Pankreasevähk	18	9 (50,0)	26,0; 74,0	2,50; 52,14
Süljenäärmevähk	5	3 (60,0)	14,7; 94,7	5,72; 37,19
Kolangiokartsinoom	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	7,36; 14,82
Sarkoom	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	3,71; 56,51+
Naha kartsinoom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	27,14
Teadmata algkoldega vähk	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,23
Rinnavähk	2	PR; CR	15,8; 100,0	2,30+; 17,28
Ksantogranuloom	2	NE; NE ^a	0,0; 84,2	NA
Kartsinoid	1	PR	2,5; 100,0	49,08
Munasarjavähk	1	PR	2,5; 100,0	28,55+
Kopsu kartsinosarkoom	1	NE	0,0; 97,5	NA
Pärasoole neuroendokriinkasvaja	1	NE	0,0; 97,5	NA
Peensoolevähk	1	CR	2,5; 100,0	24,54
Neuroendokriinkasvaja	1	PR	2,5; 100,0	23,13
Väikerakk-kopsuvähk	1	SD	0,0; 97,5	NA
Mao- ja söögitoru ühenduskoha vähk	1	SD	0,0; 97,5	NA
Pankrease neuroendokriinkasvaja	1	PR	2,5; 100,0	17,51+
Maovähk	1	SD	0,0; 97,5	NA

+ tähistab püsivat ravivastust.

^a Ühel ksantogranuloomiga patsiendil oli haigus, mida ei saanud hinnata IRC, kuna nahk olid ainus haiguse paige. Uurija hinnangu põhjal esines antud patsiendil CR.

CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, DOR = ravivastuse kestus, NA = mittekohaldatav, NE = mittehinnatav, ORR = objektiivse ravivastuse määr, PR = osaline ravivastus, SD = stabiilne haigus.

Andmete kogumise kuupäev: 14. veebruar 2025

RET-fusioonpositiivse vähi harukordsuse tõttu uuriti erinevate kasvajatüüpidega patsiente, kus mõne kasvajatüübiga patsiente oli piiratud hulgal, mis põhjustas ebakindlust ORR-i hindamisel kasvajatüübi järgi. ORR kogupopulatsioonis ei pruugi näidata spetsiifilise kasvajatüübi korral oodatavat ravivastust.

Lapsed

2024. aasta 8. novembri seisuga oli efektiivsust hinnatud 36 patsiendil vanuses 2...≤ 20 aastat uuringus LIBRETTO-121, mis oli I/II faasi uuring aktiveeriva RET mutatsiooniga kaugelearenenud soliidtuumori või primaarse KNS kasvajaga lastel. Nendest 36 patsiendist 31 olid alla 18 aasta vanused. 36 patsiendist 14-l oli RET-mutantne MTC, 1 patsiendil oli RET-fusioonpositiivne MTC, 15 patsiendil oli RET-fusioonpositiivne kilpnäärmevähk, 3 patsiendil oli RET-fusioonpositiivne muu soliidtuumor ja 3 patsiendil oli RET-mutantne muu soliidtuumor.

RET-mutantse MTC-ga 14 patsiendist 11 olid alla 18-aastased, neist 5 patsienti olid alla 12-aastased. IRC hinnangul oli kõigi 14 patsiendi puhul objektiivse ravivastuse määr 57,1% (95% CI: 28,9; 82,3). 5 patsiendil oli kinnitatud täielik ravivastus ja 3 patsiendil oli kinnitatud osaline ravivastus. 14 patsiendi ravivastuse mediaankestus (kuudes) ei olnud hinnatav (95% CI: 24,9; NE). Patsientide osakaal (%) ravivastuse kestusega ≥ 24 kuud oli 100% (95% CI: 100; 100) ja ≥ 30 kuud 83,3% (95% CI: 27,3; 97,5).

RET-fusioonpositiivse kilpnäärmevähiga 15-st patsiendist 13 olid alla 18-aastased, neist 3 patsienti olid alla 12-aastased. 15 patsiendist 7 olid varem saanud ravi radioaktiivse joodiga. IRC hinnangul oli kõigi 15 patsiendi puhul objektiivse ravivastuse määr 53,3% (95% CI: 26,6; 78,7). 4 patsiendil oli kinnitatud täielik ravivastus ja 4 patsiendil oli kinnitatud osaline ravivastus. 15 patsiendi ravivastuse mediaankestus (kuudes) ei olnud hinnatav (95% CI: NE; NE). Patsientide osakaal (%) ravivastuse kestusega ≥ 42 kuud oli 100% (95% CI: 100; 100).

Kõik 3 RET-fusioonpositiivse muu soliidtuumoriga patsienti olid alla 18-aastased, neist 1 patsient oli alla 12-aastane. Kolmest patsiendist kahel oli kinnitatud osaline ravivastus.

Kõik 3 RET-mutantsete muude soliidtuumoritega patsienti olid alla 18-aastased, neist 2 patsienti olid alla 12-aastased. Ühelgi 3-st RET-mutantse muu soliidtuumoriga patsiendist ei tekkinud selperkatiniibile ravivastust.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama selperkatiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi 6 kuu vanuste ja väiksemate patsientide kohta soliidtuumorite korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Selperkatiniibi farmakokineetikat hinnati lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiliste soliidtuumoritega patsientidel, kellele manustati 160 mg kaks korda ööpäevas, kui ei olnud teisiti määratletud. Tasakaaluseisundi selperkatiniibi AUC ja $C_{\max}$ suurenesid lineaarselt kuni enam kui proportsionaalselt annusega annusevahemikus 20 mg üks kord ööpäevas kuni 240 mg kaks korda ööpäevas.

Tasakaaluseisund saavutati ligikaudu 7 päevaga ja akumulatsioonisuhte mediaan pärast 160 mg manustamist kaks korda ööpäevas oli 3,4-kordne. Selperkatiniibi keskmine tasakaaluseisundi [variatsioonikoefitsient (CV%)] $C_{\max}$ oli 2980 (53%) ng/ml ja $AUC_{0...24h}$ oli 51 600 (58%) ng*h/ml.

In vivo uuringud näitavad, et selperkatiniib on nõrk P-gp inhibiitor.

In vitro uuringud näitavad, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei inhibeeri ega indutseeri selperkatiniib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 või CYP2D6.

In vitro uuringud näitavad, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides inhibeerib selperkatiniib MATE1 ja BCRP-d, kuid ei inhibeeri OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP-d ja MATE2-K-d. Selperkatiniib võib suurendada seerumi kreatiniinisaldust, vähendades MATE1 inhibeerimise kaudu kreatiini renaalset tubulaarset sekretsiooni.

Selperkatiniibi kõvakapsli ja õhukese polümeerikattega tableti ravimvormid on bioekvivalentsed.

Imendumine

Pärast 160 mg suukaudse annuse manustamist imendus Retsevmo kiiresti; $t_{\max}$ oli ligikaudu 2 tundi. Selperkatiniibi absoluutse suukaudse biosaadavuse geomeetriline keskmine oli 73,2% (vahemik: 60,2...81,5%).

Toidu mõju

Kui tervetele uuritavatele manustati 160 mg suukaudne üksikannus koos suure rasvasisaldusega einega, suurenes selperkatiniibi AUC 9% ja $C_{\max}$ vähenes 14% võrreldes tühja kõhuga manustatud

selperkatiniibi AUC ja C_{max} väärtustega. Neid muutusi ei loetud kliiniliselt olulisteks. Seetõttu võib selperkatiniibi manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis hinnatud selperkatiniibi keskmine (CV%) näiline jaotusruumala (V_{ss}/F) on 203,1 l (69%) pärast selperkatiniibi suukaudset manustamist täiskasvanud patsientidele. *In vitro* on selperkatiniibi seonduvus inimese plasmavalkudega 96% ja seondumine ei sõltu kontsentratsioonist. Vere- ja plasmakontsentratsioonide suhe on 0,7.

Biotransformatsioon

Selperkatiniib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel. Pärast [^{14}C]-märgistatud 160 mg selperkatiniibi suukaudse üksikannuse manustamist tervetele uuritavatele moodustas muutumatul kujul selperkatiniib 86% plasmas mõõdetud radioaktiivsetest komponentidest.

Eritumine

Pärast selperkatiniibi suukaudset manustamist täiskasvanud patsientidele on keskmine (CV%) näiline kliirens (CL/F) 5,5 l/h (45%) ja poolväärtusaeg 26,5 tundi. Pärast [^{14}C]-märgistatud 160 mg selperkatiniibi suukaudse üksikannuse manustamist tervetele uuritavatele eritus 69% (14% muutumatul kujul) manustatud radioaktiivsusest roojaga ja 24% (11,5% muutumatul kujul) uriiniga.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu ja kehakaal

Vanusel (vahemik: 2 aastat kuni 92 aastat) ega sool ei olnud kliiniliselt olulist mõju Retsevmõ farmakokineetikale. Selperkatiniibi V_{ss}/F ja CL/F suurenevad koos kehakaaluga (9,6...179 kg). 12-aastased ja vanemad patsiendid kehakaaluga < 50 kg peavad alustama ravi Retsevmõ annusega 120 mg kaks korda ööpäevas ja patsiendid kehakaaluga ≥ 50 kg annusega 160 mg kaks korda ööpäevas.

Lastel vanuses 2 kuni 12 aastat tuleb ravi Retsevmõga alustada annusega, mis on määratud lapse kehapiindala järgi (tabel 1). Retsevmõ ei ole soovitatav lastele, kelle kehapiindala on väiksem kui 0,45 m².

Maksakahjustus

Childi-Pugh' klassifikatsioonil põhineva kerge maksakahjustusega patsientidel suurenes selperkatiniibi $AUC_{0-\infty}$ 7% ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel 32%. Seega on selperkatiniibi ekspositsioon (AUC) kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klassid A ja B) võrreldav 160 mg annuse saanud tervetel uuritavatel täheldatud ekspositsiooniga.

Raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C) suurenes selperkatiniibi $AUC_{0-\infty}$ 77%. Raske maksakahjustusega patsientidelt on selperkatiniibi ohutuse kohta saadud piiratud hulgal kliinilisi andmeid. Seetõttu on raske maksakahjustusega patsientidel soovitatav annust muuta (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Selperkatiniibi 160 mg üksikannuse kliinilis-farmakoloogilises uuringus püsis ravimi ekspositsioon (AUC) kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel muutumatuna. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente ($eGFR < 15$ ml/min) ja dialüüsi saavaid patsiente ei ole uuritud.

Lapsed

Selperkatiniibi ekspositsioonid 2-aastastel ja vanematel lastel on võrreldavad täiskasvanud patsientidel soovitatavate annustega saavutatud ekspositsioonidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse iseloomustamiseks viidi korduvtoksilisuse uuringud läbi juveniilsetel ja noorukieas/täiskasvanud rottidel ja noorukieas/täiskasvanud minisigadel. Rottidel ja sigadel täheldatud ühised toksilisuse sihtorganid olid vereloomesüsteem, lümfoidkoed, keel, pankreas, seedetrakt, epifüüsi kasvuplaad ja isaste loomade reproduktiivkoed. Üldiselt oli nendes organites täheldatud toksilisus pöörduv; eranditeks olid munandite toksilisus noorukieas/täiskasvanud ja juveniilsetel loomadel ning kasvuplaadi muutused juveniilsetel rottidel. Pöörduvat toksilisust munasarjades täheldati ainult minisigadel. Suurte annuste puhul põhjustas seedetrakti toksilisus haigestumust minisigadel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid üldjuhul väiksemad inimestel soovitatud annuse manustamise järgselt täheldatud väärtustest. Ühes minisigade uuringus tekkis emastel loomadel QTc-intervalli vähenemine ja pöörduv pikenemine (ligikaudu 12% võrreldes kontrollloomadega ja 7% võrreldes ravieelsete väärtustega). Ainult rottidel täheldatud toksilisuse sihtorganid olid lõikehambad, maks, tupp, kopsud, Brunneri nääre ja hüperfosfateemiaga seotud erinevate kudede mineralisatsioon. Ainult rottidel nimetatud organites täheldatud toksilisus oli pöörduv.

Juveniilne toksilisus

Selperkatiniibi ekspositsioon, mis oli ligikaudu 0,5...2 korda suurem täiskasvanud inimestel esinevast ekspositsioonist, põhjustas noorematel kui 21 päeva vanustel rottidel suremust. Võrreldav ekspositsioon oli 21-päevaste ja vanemate rottide poolt talutav.

Selperkatiniibi saanud avatud kasvuplaatidega juveniilsetel ja noorukieas/täiskasvanud rottidel ning noorukieas/täiskasvanud minisigadel ilmnesid kasvuplaadi kõhre (füüs) hüpertroofia, hüperplaasia ja düsplaasia viitavad mikroskoopilised muutused. Juveniilsetel rottidel oli kasvuplaatide düsplaasia pöördumatu ning seotud reieluu pikkuse ja luu mineraalse tiheduse vähenemisega. Luustiku muutusi täheldati ekspositsiooni väärtuste puhul, mis oli võrdsed täiskasvanud patsientidel soovitatava annuse 160 mg kaks korda ööpäevas manustamisel täheldatuga.

Juveniilsetel isastel rottidel, kellele manustati selperkatiniibi ja lasti pärast ravimi manustamise lõpetamist saavutada reproduktiivne vanus, ilmnes reproduktiivse funktsiooni langus paaritumisel ravimata emaste rottidega. Fertiilsuse ja paaritumisindeksite vähenemist, suurenenud implantatsioonieelseid ja -järgseid kaotusi ning elujõuliste embrüote arvu vähenemist täheldati ekspositsiooni puhul, mis oli ligikaudu 3,4 korda suurem efektiivsest ekspositsioonist täiskasvanutel.

Genotoksilisus

Terapeutilistes annustes ei ole selperkatiniib genotoksiline. *In vivo* mikrotuumade testis rottidel andis selperkatiniib positiivse tulemuse kontsentratsioonide puhul, mis olid üle 7 korra suuremad inimestel 160 mg kaks korda ööpäevas manustamisel täheldatud C_{max} väärtustest. *In vitro* mikrotuumade testis inimese perifeerse vere lümfotsüütidega täheldati ebamäära vastust kontsentratsiooni puhul, mis oli ligikaudu 485 korda suurem inimestele ettenähtud annuse järgsetest C_{max} väärtustest.

Mutageenes

Bakteriaalse mutageensuse testis ei põhjustanud selperkatiniib mutatsioonide teket.

Kartsinogenees

Selperkatiniibi 2-aastases kartsinogeensusuuringus rottidel täheldati mõnedel emasloomadel tupekasvajaid plasmakontsentratsiooni väärtuste puhul, mis olid sarnased kaks korda ööpäevas 160 mg annusega ravitud täiskasvanud patsientidel täheldatuga. Emaste rottide reproduktiivtraktis kasvajaalseid muutusi ei täheldatud. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata. Selles uuringus ei olnud selperkatiniib kartsinogeenne isastel rottidel.

6-kuulises uuringus ei olnud selperkatiniib kartsinogeenne isastel ega emastel hiirtel.

Embrüotoksilisus/teratogeensus

Loomadega läbi viidud reproduktsiooniuringute ja ravimi toimemehhanismi põhjal võib selperkatiniib rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust. Selperkatiniibi manustamine tiinetele rottidele organogeneesi perioodil, kui emasloomal saavutatud ekspositsiooni väärtused olid ligikaudu võrdsed inimestele soovitatava annuse 160 mg kaks korda ööpäevas manustamisel täheldatud väärtustega, põhjustas embrüoletaalsuse ja väärarengute teket.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottide ja minisigadega läbi viidud uuringute tulemused näitavad, et selperkatiniib võib kahjustada isaste ja emaste loomade fertiilsust.

Isaste rottidega läbi viidud fertiilsusuuringus täheldati annusest sõltuvat sugurakkude arvu vähenemist ja spermatiidide peetust subkliiniliste AUC-põhiste ekspositsiooni väärtuste puhul (0,2-kordne kliiniline ekspositsioon, mida täheldatakse inimestele soovitatava annuse manustamisel). Need toimed olid seotud organite kaalu vähenemise, seemnerakkude vähenenud liikuvuse ja ebanormaalsete seemnerakkude arvu suurenemisega AUC-põhiste ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid ligikaudu kaks korda suuremad inimestele soovitatava annuse järgsest kliinilisest ekspositsioonist. Fertiilsusuuringus isastel rottidel täheldatud mikroskoopilised leiud olid kooskõlas korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja minisigadel täheldatud toimetega, kus annusest sõltuvat pöördumatut munandite degeneratsiooni seostati seemnerakkude vähenemisega munandimanustes subkliiniliste AUC-põhiste ekspositsiooni väärtuste puhul (0,1...0,4-kordne kliiniline ekspositsioon, mida täheldatakse inimestele soovitatava annuse manustamisel).

Emaste rottidega läbi viidud fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus täheldati innatsüklite arvu vähenemist ja embrüoletaalsust AUC-põhiste ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid ligikaudu võrdsed inimestele soovitatava annuse järgse kliinilise ekspositsiooniga. Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel täheldati kliiniliselt oluliste AUC-põhiste ekspositsiooni väärtuste puhul pöörduvad tupelmaskesta muutusi koos üksikute rakkude kornifikatsiooni ja innatsüklite muutustega. Minisigadel täheldati subkliiniliste AUC-põhiste ekspositsiooni väärtuste puhul (0,07...0,3-kordne kliiniline ekspositsioon, mida täheldatakse inimestele soovitatava annuse manustamisel) kollaskehade vähenemist ja/või kollaskeha tsüstide teket.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.2 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Mannitool
Naatriumkroskarmelloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Naatriumstearüülfumaraat

Õhuke polümeerikate

Retsevm 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Must raudoksiid (E172)

Retsevmo 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Talk

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Retsevmo 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Talk

Must raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Retsevmo 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Talk

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Külmvormitud alumiiniumfooliumist (*cold formable aluminium foil*, CFAF) blistrid, mis on suletud alumiiniumfooliumist kattega. Pakendis on 30, 56 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eli Lilly Nederland B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1527/012
EU/1/20/1527/013
EU/1/20/1527/014
EU/1/20/1527/015
EU/1/20/1527/016
EU/1/20/1527/017
EU/1/20/1527/018
EU/1/20/1527/019
EU/1/20/1527/020
EU/1/20/1527/021
EU/1/20/1527/022
EU/1/20/1527/023

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. veebruar 2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. detsember 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PLASTPUDEL - 40 MG KÕVAKAPSLITE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Retsevmo 40 mg kõvakapslid
selperkatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 40 mg selperkatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1527/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Retsevmu 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PLASTPUDEL - 40 MG KÕVAKAPSLITE ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Retsevmo 40 mg kõvakapslid
selperkatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 40 mg selperkatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kui pitseerimisketas on katki, ärge kasutage.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Lilly logo

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1527/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTERPAKEND - 40 MG KÕVAKAPSLITE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Retsevmo 40 mg kõvakapslid
selperkatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 40 mg selperkatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 kõvakapslit
42 kõvakapslit
56 kõvakapslit
168 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1527/004 (14 kõvakapslit)

EU/1/20/1527/005 (42 kõvakapslit)

EU/1/20/1527/006 (56 kõvakapslit)

EU/1/20/1527/007 (168 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Retsevm 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND - 40 MG KÕVAKAPSLITE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Retsevmu 40 mg kõvakapslid
selperkatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTERPAKEND - BLISTERPAKENDI SEES KASUTATAV 40 MG KÕVAKAPSLITE

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Retsevmu 40 mg
selperkatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PLASTPUDEL - 80 MG KÕVAKAPSLITE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Retsevmo 80 mg kõvakapslid
selperkatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 80 mg selperkatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit
120 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1527/002 (60 kõvakapslit)

EU/1/20/1527/003 (120 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Retsevmu 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PLASTPUDEL – 80 MG KÕVAKAPSLITE ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Retsevmu 80 mg kõvakapslid
selperkatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 80 mg selperkatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit
120 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kui pitseerimisketas on katki, ärge kasutage.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Lilly logo

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1527/002 (60 kõvakapslit)

EU/1/20/1527/003 (120 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTERPAKEND - 80 MG KÕVAKAPSLITE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Retsevmo 80 mg kõvakapslid
selperkatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 80 mg selperkatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 kõvakapslit
28 kõvakapslit
56 kõvakapslit
112 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Retsevm 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND - 80 MG KÕVAKAPSLITE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Retsevmio 80 mg kõvakapslid
selperkatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND - BLISTERPAKENDI SEES KASUTATAV 80 MG KÕVAKAPSLITE
BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Retsevmu 80 mg
selperkatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**40 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Retsevmio 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
selperkatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg selperkatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1527/012 (30 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/20/1527/013 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/20/1527/014 (60 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Retsevmu 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
40 MG ÕHUKESSE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Retsevmio 40 mg tabletid
selperkatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**80 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Retsevmio 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
selperkatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg selperkatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1527/015 (30 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/20/1527/016 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/20/1527/017 (60 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Retsevmio 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
80 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Retsevmio 80 mg tabletid
selperkatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**120 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Retsevmio 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid
selperkatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg selperkatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1527/018 (30 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/20/1527/019 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/20/1527/020 (60 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Retsevmu 120 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
120 MG ÕHUKESSE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Retsevmio 120 mg tabletid
selperkatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**160 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Retsevmio 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
selperkatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg selperkatiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1527/021 (30 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/20/1527/022 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/20/1527/023 (60 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Retsevmu 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
160 MG ÕHUKESSE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Retsevmio 160 mg tabletid
selperkatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Retsevmo 40 mg kõvakapslid

Retsevmo 80 mg kõvakapslid

selperkatiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Käesolev infoleht on koostatud nii, nagu seda loeks ravimit kasutav inimene. Kui ravim on määratud teie lapsele, kehtib „teie“ „teie lapse“ kohta.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Retsevmo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Retsevmo võtmist
3. Kuidas Retsevmot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Retsevmot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Retsevmo ja milleks seda kasutatakse

Retsevmo on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainet selperkatiniibi.

Seda kasutatakse järgnevalt loetletud pahaloomuliste kasvaja (vähkkasvaja) raviks, mis on põhjustatud teatud ebanormaalsest muutusest RET-geenis ning mis on levinud ja / või mida ei saa kirurgiliselt eemaldada:

- kopsuvähi tüüp, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks, täiskasvanutel, keda ei ole eelnevalt *RET*-inhibiitoriks nimetatava ravimiga ravitud.
- kilpnäärmevähk (mis tahes tüüpi) täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest, kui ravi radioaktiivse joodiga (kui see on sobiv) ei ole suutnud teie vähki kontrolli all hoida.
- haruldane kilpnäärmevähi tüüp, mida nimetatakse medullaarseks kilpnäärmevähiks, täiskasvanutel ning lastel alates 2 aasta vanusest.
- soliidtuumorid (vähk) teistes kehaosades täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest pärast seda, kui eelnevate ravimeetmetega ei ole vähk kontrolli all.

Teie arst teeb testi, et kontrollida, kas teie vähil on muutus RET-geenis, et veenduda, kas Retsevmo sobib teile.

Kuidas Retsevmo toimib

Patsientidel, kelle vähil on muutunud RET-geen, põhjustab geeni muutus ebanormaalse RET-valgu tootmist organismis, mis võib viia rakkude kontrollimatu kasvu ja vähi tekkeni. Retsevmo blokeerib ebanormaalse RET-valgu toime ja võib seega vähi kasvu aeglustada või peatada. See võib aidata kaasa ka vähi mõõtmete vähenemisele.

Kui teil on küsimusi Retsevmo toime või selle ravimi väljakirjutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Retsevmo võtmist

Retsevmot ei tohi võtta

- kui olete selperkatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on kunagi pärast Retsevmo võtmist tekkinud tõsine nahalööve või naha ketendus, villid ja/või suuhaavandid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Retsevmo võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on muud kopsu- või hingamisprobleemid kui kopsuvähk;
- kui teil on kõrge vererõhk;
- kui teile on öeldud pärast elektrokardiogrammi (EKG) tegemist, et teil südame rütmihäire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks;
- kui teil on probleeme kilpnäärmega või kilpnäärmehormoonide sisaldusega;
- Retsevmo võib kahjustada naiste ja meeste viljakust, mis võib mõjutada teie võimet saada lapsi. Rääkige oma arstiga, kui see teile muret teeb;
- kui teil on hiljuti olnud märkimisväärne verejooks.

Retsevmo võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone, nagu palavik, lööve ja valu. Kui teil tekib mõni nimetatud reaktsioonidest, pidage nõu oma arstiga. Pärast sümptomite kontrollimist võib arst paluda teil kortikosteroide võtta kuni sümptomite paranemiseni.

Retsevmo võtmise ajal võib tekkida vähirakkude kiire lagunemine (tuumori lüüsi sündroom, TLS). See võib põhjustada ebakorrapärase südametegevust, neerupuudulikkust või kõrvalekaldeid vereanalüüside tulemustes. Kui teil on esinenud neeruprobleeme või madalat vererõhku, pidage nõu oma arstiga, sest need võivad suurendada TLS-iga seotud riske.

Lastel (vanuses alla 18 aasta) võib Retsevmo põhjustada puusaliigese ebakorrapärase kasvu või kahjustust. Kui teil tekib puusa- või põlvevalu või ebaselge põhjusega lonkamine, pidage nõu oma arstiga.

See ravim võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone. Kui te märkate ükskõik milliseid nende tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomeid, mida on kirjeldatud lõigus 4, lõpetage otsekohe Retsevmo kasutamine ja otsige arstiabi.

Vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ ja mis tahes sümptomite tekkimisel pidage nõu oma arstiga.

Mida arst kontrollib enne ravi alustamist ja ravi ajal

- Retsevmo võib põhjustada rasket, eluohtlikku või surmaga lõppevat kopsupõletikku. Arst jälgib teid enne ravi ja ravi ajal Retsevmoga selle sümptomite suhtes. Teatage kohe oma arstile, kui märkate ükskõik milliseid kopsuprobleemide sümptomeid, sealhulgas hingeldust, köha ja kehatemperatuuri tõusu.
- Retsevmo võib mõjutada teie vererõhku. Enne ravi Retsevmoga ja ravi ajal mõõdetakse teie vererõhku.
- Retsevmo võib mõjutada teie maksatalitlust. Öelge kohe oma arstile, kui teil tekivad maksaprobleemide sümptomid, sealhulgas: ikterus ehk kollasus (naha ja silmavalgete kollane värvus), isutus, iiveldus või oksendamine või valu paremal pool ülakõhus.
- Retsevmo võib põhjustada kõrvalekaldeid EKG-l. Teile tehakse enne Retsevmoga ravi alustamist ja ravi ajal EKG. Öelge oma arstile, kui teil tekib minestamine, kuna see võib olla EKG-l ilmneva kõrvalekalde sümptom.
- Retsevmo võib mõjutada kilpnäärmetalitlust. Arst jälgib teie kilpnäärmetalitlust enne ravi ja ravi ajal Retsevmoga.
- Teile tehakse enne ravi Retsevmoga ja ravi ajal regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida maksatalitlust ja elektrolüütide sisaldust (nt naatrium, kaalium, magneesium ja kaltsium) teie veres.
- Kui olete vanuses alla 18 aasta, võib arst ravi ajal jälgida teie kasvu. Kui teil tekib puusa-,

põlve- või muu jalavalu, andke sellest teada oma arstile.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele lastele.

Retsevmot ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 18-aastastel patsientidel, kellel on kopsuvähk.

Muud ravimid ja Retsevmot

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Enne Retsevmot võtmist rääkige kindlasti oma arstile või apteekrile, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- ravimid, mis võivad suurendada Retsevmot kontsentratsiooni veres:
 - o klaritromütsiin (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks)
 - o itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool (kasutatakse seennakkuste raviks)
 - o atasanaviir, ritonaviir, kobitsistaat (kasutatakse HIV-nakkuste / AIDSi raviks)
- ravimid, mis võivad vähendada Retsevmot efektiivsust:
 - o karbamasepiin (kasutatakse epilepsia, närvivalu, bipolaarse häire raviks)
 - o rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja mõnede teiste infektsioonide raviks)
 - o naistepuna (taimne ravim, mida kasutatakse kerge depressiooni ja ärevuse raviks)
 - o omeprasool, lansoprasool või teised prootonpumba inhibiitorid, mida kasutatakse kõrvetiste, haavandite ja happe refluksi raviks. Kui te võtate mõnda neist ravimiteist, võtke Retsevmot sisse söögikorra ajal
 - o ranitidiin, famotidiin või teised H₂-blokaatorid, mida kasutatakse haavandite ja happe refluksi raviks. Kui te võtate mõnda neist ravimiteist, peate neid võtma 2 tundi pärast Retsevmot võtmist.
- ravimid, mille kontsentratsioon veres võib Retsevmot toimel suurenedada:
 - o repagliniid (kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve raviks ja veresuhkru taseme kontrollimiseks)
 - o dasabuviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks)
 - o seleksipaag (kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks)
 - o digoksiin (kasutatakse südamehaiguste raviks)
 - o lovastatiin ja simvastatiin (kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse raviks)
 - o dabigatraan (kasutatakse trombite ennetamiseks ja raviks)
- ravimid, mille efektiivsus võib koos Retsevmotiga võtmisel väheneda:
 - o levotüroksiin (kasutatakse hüpotüreooosi raviks)

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Retsevmot ei tohi kasutada raseduse ajal, sest Retsevmot mõju sündimata lapsele pole teada.

Imetamine

Ravi ajal Retsevmotiga ei tohi last rinnaga toita, kuna Retsevmot võib kahjustada rinnaga toidetavat last. Ei ole teada, kas Retsevmot eritub rinnapiima. Pärast viimast Retsevmot annust ei tohi last rinnaga toita vähemalt üks nädal.

Kontratseptsioon

Retsevmotiga ravi ajal on naistel soovitatav rasestumist ja meestel viljastamist vältida, sest see ravim võib last kahjustada. Kui on olemas võimalus, et seda ravimit kasutav isik võib rasestuda või viljastada, peab ta ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast Retsevmot viimast annust kasutama piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Fertiilsus

Retsevmo võib mõjutada teie võimet saada lapsi. Enne ravi pidage nõu oma arstiga, et küsida nõu viljakuse säilitamise kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimisel ja masinatega töötamisel peate olema eriti ettevaatlik, kuna Retsevmo võtmise ajal võite tunda väsimust või peeringlust.

3. Kuidas Retsevmot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud, teile väljakirjutatud annuses. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

Täiskasvanud ning 12-aastased ja vanemad noorukid

Teie arst määrab Teie jaoks sobiva annuse. Maksimaalne soovitatav annus on järgmine:

- Kehakaaluga kuni 50 kg: 120 mg kaks korda ööpäevas.
- Kehakaaluga 50 kg või rohkem: 160 mg kaks korda ööpäevas.

Retsevmot võetakse kaks korda ööpäevas, iga päev umbes samal kellaajal, eelistatult hommikul ja õhtul.

Lapsed vanuses 2 kuni 12 aastat

Teie arst määrab teile õige annuse. Maksimaalne soovitatav annus on järgmine.

Kehapindala	Soovitatav annus
0,45...0,65 m ²	40 mg kolm korda ööpäevas
0,66...1,08 m ²	80 mg kaks korda ööpäevas
1,09...1,52 m ²	120 mg kaks korda ööpäevas
≥ 1,53 m ²	160 mg kaks korda ööpäevas

Retsevmo ei ole soovitatav lastele, kelle kehapindala on väiksem kui 0,45 m².

Lastele võib see ravim olla sobivam tableti kujul; pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil tekivad Retsevmo võtmise ajal teatud kõrvaltoimed, võib arst teie annust vähendada või ravi ajutiselt või alaliselt lõpetada.

Manustamisviis

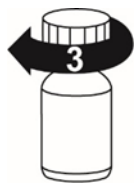
Kapsleid võite võtta koos toiduga või ilma. Neelake kapsel tervelt koos klaasi veega. Ärge närige, purustage ega poolitage kapslit enne allaneelamist.

Retsevmo on saadaval blisterpakendites ja pudelites. Pudelit kaitseb plastmassist keeratav kork:

Pudeli avamiseks suruge plastmassist keeratav kork alla, keerates seda samal ajal vastupäeva, nagu pildil näidatud.



Pudeli sulgemiseks keerake kork päripäeva tihedalt kinni.



Kui te võtate Retsevmot rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju kapsleid või keegi teine võtab teie ravimit, võtke nõu küsimiseks ühendust arsti või haiglaga. Võite vajada ravi.

Kui te unustate Retsevmo annuse võtmata

Kui te oksendate pärast annuse võtmist või unustate annuse võtmata, võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata või oksendasite selle välja.

Kui te lõpetate Retsevmo võtmise

Ärge lõpetage Retsevmo võtmist enne, kui arst seda soovitab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui te märkate ükskõik milliseid järgmiseid tõsiste nahareaktsioonide sümptomeid, lõpetage otsekohe Retsevmo kasutamine ja otsige arstiabi:

- punetavad tasapinnalised märklauda meenutavad või ringikujulised laigud kehatüvel, mille keskosas on sageli villid, naha ketendus, haavandid suus, neelus, ninas, suguelunditel ja silmades. Nendele tõsistele nahalöövetele võivad eelneda palavik ja gripilaadsed sümptomid [Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)].

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni järgnevalt loetletud sümptomitest:

- muud kopsu- või hingamisprobleemid kui kopsuvähk, mille sümptomiteks on näiteks hingeldus, köha ja kehatemperatuuri tõus (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st);
- maksaprobleemid (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st ja olla seotud kõrvalekalletega maksatalitlust hindavates vereanalüüsides, näiteks maksaensüümide aktiivsuse suurenemine), sealhulgas: naha ja silmavalgete kollane värvus (ikterus ehk kollasus), uriini tumenemine, söögiisu kadumine, iiveldus või oksendamine või valu paremal pool ülakõhus;
- allergiline reaktsioon, mida tavaliselt näitavad palavik ning lihase- ja liigesevalu, millele järgneb lööve (võib tekkida kuni ühel inimesel 10st);
- kõrge vererõhk (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st);
- verejooks koos selliste sümptomitega nagu veriköha.

Rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- kaltsiumisisalduse vähenemine veres,
- lihaste, liigeste, luude ja nendega seotud kudede valu ≤ 21 -aastastel patsientidel,
- vere valgeliblede (nt lümfotsüütide, neutrofiilide jms) arvu vähenemine,
- albumiinisalduse vähenemine veres,
- vedelikupeetus, mis võib põhjustada käte või pahklude piirkonna turset,
- kõhulahtisus,
- kreatiniinisalduse suurenemine vereanalüüsides, mis võib viidata sellele, et neerud ei tööta korralikult (neerutalitluse häired),
- väsimus või kurnatus,

- suukuivus,
- naatriumisisalduse vähenemine veres,
- vereliistakute arvu vähenemine, mis võib põhjustada verejooksu ja/või verevalumite teket,
- lööve,
- kõhuvalu,
- kõhukinnisus,
- hemoglobiinisalduse vähenemine, mis võib põhjustada aneemiat,
- magneesiumisisalduse vähenemine veres,
- iiveldus,
- peavalu,
- oksendamine,
- verejooksu sümptomid,
- impotentsus,
- söögiisu vähenemine,
- kõrvalekalded EKG-l,
- kehakaalu suurenemine ≤ 21 -aastastel patsientidel,
- kaaliumisisalduse vähenemine veres,
- pearinglus,
- kuseteede infektsioon,
- palavik ehk kõrge kehatemperatuur,
- suulimaskesta põletik,
- kilpnäärme alatalitus.

Sage (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 100st)

- lümfivedelik võib koguneda pleuraõõnde või kõhuõõnde, mis võib põhjustada hingamisprobleeme või kõhu suurenemist;
- valu või lonkamist põhjustav puusaliigese ebakorrapärane kasv või kahjustus alla 18-aastastel patsientidel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Retsevmot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil või blisterpakendil ja karbil tähise „EXP“ kõrval. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et pitseerimisketas on katki või kui pakend on kahjustatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Retsevmu sisaldab

Toimeaine on selperkatiniib. Üks kõvakapsel sisaldab 40 või 80 mg selperkatiniibi:

Teised koostisosad on:

- Kapsli sisu: kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos.
- Kapsli kest 40 mg: želatiin, titaandioksiid (E171) ja raudoksiid (E172).
- Kapsli kest 80 mg: želatiin, titaandioksiid (E171) ja briljantsinine FCF (E133).
- Must trükivärv: šellak, etanool (96%), isopropüülalkohol, butanool, propüleenglükool, puhastatud vesi, ammoniaagilahus (kontsentreeritud), kaaliumhüdroksiid, must raudoksiid.

Kuidas Retsevmu välja näeb ja pakendi sisu

Retsevmu 40 mg on hall läbipaistmatu kõva želatiinikapsel, millel on must kiri „Lilly”, „3977” ja „40 mg”.

Retsevmu 80 mg on sinine läbipaistmatu kõva želatiinikapsel, millel on must kiri „Lilly”, „2980” ja „80 mg”.

Retsevmu on pakendatud plastmassist keeratava korgiga valgesse läbipaistmatusse pudelisse, mis sisaldab 60 kõvakapslit (40 mg) ja 60 või 120 kõvakapslit (80 mg). Igas karbis on üks pudel.

Retsevmu on pakendatud blisterpakenditesse, mis sisaldab 14, 42, 56 või 168 40 mg kõvakapslit või 14, 28, 56 või 112 80 mg kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holland.

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΔΙΛΛΥ 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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Retsevmo 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Retsevmo 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Retsevmo 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Retsevmo 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
selperkatiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Käesolev infoleht on koostatud nii, nagu seda loeks ravimit kasutav inimene. Kui ravim on määratud teie lapsele, kehtib „teie“ „teie lapse“ kohta.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Retsevmo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Retsevmo võtmist
3. Kuidas Retsevmot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Retsevmot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Retsevmo ja milleks seda kasutatakse

Retsevmo on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainet selperkatiniibi.

Seda kasutatakse järgnevalt loetletud pahaloomuliste kasvaja (vähkkasvaja) raviks, mis on põhjustatud teatud ebanormaalsetest muutustest RET-geenis ning mis on levinud ja / või mida ei saa kirurgiliselt eemaldada:

- kopsuvähi tüüp, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks, täiskasvanutel, keda ei ole eelnevalt *RET*-inhibiitoriks nimetatava ravimiga ravitud.
- kilpnäärmevähk (mis tahes tüüpi) täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest, kui ravi radioaktiivse joodiga (kui see on sobiv) ei ole suutnud teie vähi kontrolli all hoida.
- haruldane kilpnäärmevähi tüüp, mida nimetatakse medullaarseks kilpnäärmevähiks, täiskasvanutel ning lastel alates 2 aasta vanusest.
- soliidtuumorid (vähk) teistes kehaosades täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest pärast seda, kui eelnevate ravimeetmetega ei ole vähk kontrolli all.

Teie arst teeb testi, et kontrollida, kas teie vähil on muutus RET-geenis, et veenduda, kas Retsevmo sobib teile.

Kuidas Retsevmo toimib

Patsientidel, kelle vähil on muutunud RET-geen, põhjustab geeni muutus ebanormaalse RET-valgu tootmist organismis, mis võib viia rakkude kontrollimatu kasvu ja vähi tekkeni. Retsevmo blokeerib ebanormaalse RET-valgu toime ja võib seega vähi kasvu aeglustada või peatada. See võib aidata kaasa ka vähi mõõtmete vähenemisele.

Kui teil on küsimusi Retsevmo toime või selle ravimi väljakirjutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Retsevmot võtmist

Retsevmot ei tohi võtta

- kui olete selperkatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on kunagi pärast Retsevmot võtmist tekkinud tõsine nahalööve või naha ketendus, villid ja/või suuhaavandid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Retsevmot võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on muud kopsu- või hingamisprobleemid kui kopsuvähk;
- kui teil on kõrge vererõhk;
- kui teile on öeldud pärast elektrokardiogrammi (EKG) tegemist, et teil südame rütmihäire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks;
- kui teil on probleeme kilpnäärmega või kilpnäärmehormoonide sisaldusega;
- Retsevmot võib kahjustada naiste ja meeste viljakust, mis võib mõjutada teie võimet saada lapsi. Rääkige oma arstiga, kui see teile muret teeb;
- kui teil on hiljuti olnud märkimisväärne verejooks.

Retsevmot võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone, nagu palavik, lööve ja valu. Kui teil tekib mõni nimetatud reaktsioonidest, pidage nõu oma arstiga. Pärast sümptomite kontrollimist võib arst paluda teil kortikosteroide võtta kuni sümptomite paranemiseni.

Retsevmoti võtmise ajal võib tekkida vähirakkude kiire lagunemine (tuumori lüüsi sündroom, TLS). See võib põhjustada ebakorrapärase südametegevust, neerupuudulikkust või kõrvalekaldeid vereanalüüside tulemustes. Kui teil on esinenud neeruprobleeme või madalat vererõhku, pidage nõu oma arstiga, sest need võivad suurendada TLS-iga seotud riske.

Lastel (vanuses alla 18 aasta) võib Retsevmot põhjustada puusaliigese ebakorrapärase kasvu või kahjustust. Kui teil tekib puusa- või põlvevalu või ebaselge põhjusega lonkamine, pidage nõu oma arstiga.

See ravim võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone. Kui te märkate ükskõik milliseid nende tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomeid, mida on kirjeldatud lõigus 4, lõpetage otsekohe Retsevmoti kasutamine ja otsige arstiabi.

Vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ ja mis tahes sümptomite tekkimisel pidage nõu oma arstiga.

Mida arst kontrollib enne ravi alustamist ja ravi ajal

- Retsevmot võib põhjustada rasket, eluohtlikku või surmaga lõppevat kopsupõletikku. Arst jälgib teid enne ravi ja ravi ajal Retsevmoti võtmise suhtes. Teatage kohe oma arstile, kui märkate ükskõik milliseid kopsuprobleemide sümptomeid, sealhulgas hingeldust, köha ja kehatemperatuuri tõusu.
- Retsevmot võib mõjutada teie vererõhku. Enne ravi Retsevmoti võtmise ja ravi ajal mõõdetakse teie vererõhku.
- Retsevmot võib mõjutada teie maksatalitlust. Öelge kohe oma arstile, kui teil tekivad maksaprobleemide sümptomid, sealhulgas: ikterus ehk kollasus (naha ja silmavalgete kollane värvus), isutus, iiveldus või oksendamine või valu paremal pool ülakõhus.
- Retsevmot võib põhjustada kõrvalekaldeid EKG-l. Teile tehakse enne Retsevmoti võtmise ravi alustamist ja ravi ajal EKG. Öelge oma arstile, kui teil tekib minestamine, kuna see võib olla EKG-l ilmneva kõrvalekalde sümptom.
- Retsevmot võib mõjutada kilpnäärmatalitlust. Arst jälgib teie kilpnäärmatalitlust enne ravi ja ravi ajal Retsevmoti võtmise.
- Teile tehakse enne ravi Retsevmoti võtmise ja ravi ajal regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida maksatalitlust ja elektrolüütide sisaldust (nt naatrium, kaalium, magneesium ja kaltsium) teie veres.
- Kui olete vanuses alla 18 aasta, võib arst ravi ajal jälgida teie kasvu. Kui teil tekib puusa-,

põlve- või muu jalavalu, andke sellest teada oma arstile.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele lastele.

Retsevmot ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 18-aastastel patsientidel, kellel on kopsuvähk.

Muud ravimid ja Retsevmot

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Enne Retsevmot võtmist rääkige kindlasti oma arstile või apteekrile, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- ravimid, mis võivad suurendada Retsevmot kontsentratsiooni veres:
 - o klaritromütsiin (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks)
 - o itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool (kasutatakse seennakkuste raviks)
 - o atasanaviir, ritonaviir, kobitsistaat (kasutatakse HIV-nakkuste / AIDSi raviks)
- ravimid, mis võivad vähendada Retsevmot efektiivsust:
 - o karbamasepiin (kasutatakse epilepsia, närvivalu, bipolaarse häire raviks)
 - o rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja mõnede teiste infektsioonide raviks)
 - o naistepuna (taimne ravim, mida kasutatakse kerge depressiooni ja ärevuse raviks)
 - o omeprasool, lansoprasool või teised prootonpumba inhibiitorid, mida kasutatakse kõrvetiste, haavandite ja happe refluksi raviks. Kui te võtate mõnda neist ravimitest, võtke Retsevmot sisse söögikorra ajal
 - o ranitidiin, famotidiin või teised H₂-blokaatorid, mida kasutatakse haavandite ja happe refluksi raviks. Kui te võtate mõnda neist ravimitest, peate neid võtma 2 tundi pärast Retsevmot võtmist.
- ravimid, mille kontsentratsioon veres võib Retsevmot toimel suurened:
- o repagliniid (kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve raviks ja veresuhkru taseme kontrollimiseks)
- o dasabuviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks)
- o seleksipaag (kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks)
- o digoksiin (kasutatakse südamehaiguste raviks)
- o lovastatiin ja simvastatiin (kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse raviks)
- o dabigatraan (kasutatakse trombidet ennetamiseks ja raviks)
- ravimid, mille efektiivsus võib koos Retsevmotaga võtmisel väheneda:
 - o levotüroksiin (kasutatakse hüpotüreooosi raviks)

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Retsevmot ei tohi kasutada raseduse ajal, sest Retsevmot mõju sündimata lapsele pole teada.

Imetamine

Ravi ajal Retsevmotaga ei tohi last rinnaga toita, kuna Retsevmot võib kahjustada rinnaga toidetavat last. Ei ole teada, kas Retsevmot eritub rinnapiima. Pärast viimast Retsevmot annust ei tohi last rinnaga toita vähemalt üks nädal.

Kontratseptsioon

Retsevmotaga ravi ajal on naistel soovitatav rasestumist ja meestel viljastamist vältida, sest see ravim võib last kahjustada. Kui on olemas võimalus, et seda ravimit kasutav isik võib rasestuda või viljastada, peab ta ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast Retsevmot viimast annust kasutama piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Fertiilsus

Retsevmot võib mõjutada teie võimet saada lapsi. Enne ravi pidage nõu oma arstiga, et küsida nõu viljakuse säilitamise kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimisel ja masinatega töötamisel peate olema eriti ettevaatlik, kuna Retsevmot võtmise ajal võite tunda väsimust või peeringlust.

Retsevmot sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Retsevmot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud, teile väljakirjutatud annuses. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

Täiskasvanud ning 12-aastased ja vanemad noorukid

Teie arst määrab Teie jaoks sobiva annuse. Maksimaalne soovitatav annus on järgmine:

- Kehakaaluga kuni 50 kg: 120 mg kaks korda ööpäevas.
- Kehakaaluga 50 kg või rohkem: 160 mg kaks korda ööpäevas.

Retsevmot võetakse kaks korda ööpäevas, iga päev umbes samal kellaajal, eelistatult hommikul ja õhtul.

Lapsed vanuses 2 kuni 12 aastat

Teie arst määrab teile õige annuse. Maksimaalne soovitatav annus on järgmine.

Kehapindala	Soovitatav annus
0,45...0,65 m ²	40 mg kolm korda ööpäevas
0,66...1,08 m ²	80 mg kaks korda ööpäevas
1,09...1,52 m ²	120 mg kaks korda ööpäevas
≥ 1,53 m ²	160 mg kaks korda ööpäevas

Retsevmot ei ole soovitatav lastele, kelle kehapindala on väiksem kui 0,45 m².

Manustamisviis

Tablette võite võtta koos toiduga või ilma. Neelake tablett tervelt koos klaasi veega. Ärge näridge, purustage ega poolitage tabletti enne allaneelamist, et tagada õige annuse saamine.

Kui teile valmistab raskust suuremate tablettide tervelt neelamine, arutage oma arstiga mitme väiksema tableti võtmist ettenähtud annuse saamiseks.

Kui teil tekivad Retsevmot võtmise ajal teatud kõrvaltoimed, võib arst teie annust vähendada või ravi ajutiselt või alaliselt lõpetada.

Kui te võtate Retsevmot rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju tablette või keegi teine võtab teie ravimit, võtke nõu küsimiseks ühendust arsti või haiglaga. Võite vajada ravi.

Kui te unustate Retsevmot annuse võtmata

Kui te oksendate pärast annuse võtmist või unustate annuse võtmata, võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata või oksendasite selle välja.

Kui te lõpetate Retsevmõ võtmise

Ärge lõpetage Retsevmõ võtmist enne, kui arst seda soovib.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui te märkate ükskõik milliseid järgmiste nahareaktsioonide sümptomeid, lõpetage otsekohe Retsevmõ kasutamine ja otsige arstiabi:

- punetavad tasapinnalised märklauda meenutavad või ringikujulised laigud kehatüvel, mille keskosas on sageli villid, naha ketendus, haavandid suus, neelus, ninas, suguelunditel ja silmades. Nendele tõsistele nahalöövetele võivad eelneda palavik ja gripilaadsed sümptomid [Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)].

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni järgnevalt loetletud sümptomitest:

- muud kopsu- või hingamisprobleemid kui kopsuvähk, mille sümptomiteks on näiteks hingeldus, köha ja kehatemperatuuri tõus (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st);
- maksaprobleemid (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st ja olla seotud kõrvalekalletega maksatalitlust hindavates vereanalüüsides, näiteks maksaensüümide aktiivsuse suurenemine), sealhulgas: naha ja silmavalgete kollane värvus (ikterus ehk kollasus), uriini tumenemine, söögiisu kadumine, iiveldus või oksendamine või valu paremal pool ülakõhus;
- allergiline reaktsioon, mida tavaliselt näitavad palavik ning lihase- ja liigesevalu, millele järgneb lööve (võib tekkida kuni ühel inimesel 10st);
- kõrge vererõhk (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st);
- verejooks koos selliste sümptomitega nagu veriköha.

Rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- kaltsiumisisalduse vähenemine veres,
- lihaste, liigeste, luude ja nendega seotud kudede valu ≤ 21 -aastastel patsientidel,
- vere valgeliblede (nt lümfotsüütide, neutrofiilide jms) arvu vähenemine,
- albumiinisalduse vähenemine veres,
- vedelikupeetus, mis võib põhjustada käte või pahklude piirkonna turset,
- kõhulahtisus,
- kreatiniinisalduse suurenemine vereanalüüsides, mis võib viidata sellele, et neerud ei tööta korralikult (neerutalitluse häired),
- väsimus või kurnatus,
- suukuivus,
- naatriumisalduse vähenemine veres,
- vereliistakute arvu vähenemine, mis võib põhjustada verejooksu ja/või verevalumite teket,
- lööve,
- kõhuvalu,
- kõhukinnisus,
- hemoglobiinisalduse vähenemine, mis võib põhjustada aneemiat,
- magneesiumisisalduse vähenemine veres,
- iiveldus,
- peavalu,
- oksendamine,
- verejooksu sümptomid,
- impotentsus,
- söögiisu vähenemine,
- kõrvalekaldeid EKG-l,

- kehakaalu suurenemine ≤ 21 -aastastel patsientidel,
- kaaliumisisalduse vähenemine veres,
- pearinglus,
- kuseteede infektsioon,
- palavik ehk kõrge kehatemperatuur,
- suulimaskesta põletik,
- kilpnäärme alatalitus.

Sage (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 100st)

- lümfivedelik võib koguneda pleuraõõnde või kõhuõõnde, mis võib põhjustada hingamisprobleeme või kõhu suurenemist;
- valu või lonkamist põhjustav puusaliigese ebakorrapärane kasv või kahjustus alla 18-aastastel patsientidel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Retsevmo säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil tähise „EXP“ kõrval. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et pitseerimisketas on katki või kui pakend on kahjustatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Retsevmo sisaldab

Toimeaine on selperkatiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40, 80, 120 või 160 mg selperkatiniibi:

Teised koostisosad on:

- Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, mannitool, naatriumkroskarmelloos, hüdroksüpropüülselluloos, naatriumstearüülfumaraat.
- Õhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, punane raudoksiid (E172) [ainult 80 mg, 120 mg ja 160 mg tabletid] ja must raudoksiid (E172) [ainult 40 mg, 80 mg ja 120 mg tabletid].

Kuidas Retsevmo välja näeb ja pakendi sisu

Retsevmo 40 mg on helehall ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „5340“ ja teisel „Ret 40“.

Retsevmo 80 mg on tume punakaslilla ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „6082“ ja teisel „Ret 80“.

Retsevmo 120 mg on helelilla ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „6120“ ja teisel „Ret 120“.

Retsevmu 160 mg on heleroosa ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükk „5562“ ja teisel „Ret 160“.

Retsevmu on pakendatud blisterpakenditesse, mis sisaldavad 30, 56 või 60 40 mg, 80 mg, 120 mg ja 160 mg õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>