

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Retsevmo 40 mg kietosios kapsulės

Retsevmo 80 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Retsevmo 40 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 40 mg selperkatinibo.

Retsevmo 80 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 80 mg selperkatinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietosios kapsulės.

Retsevmo 40 mg kietosios kapsulės

Pilkos spalvos, nepermatoma, 6 x 18 mm (2 dydžio) dydžio kapsulė, ant kurios juoduoju rašalu atspausdinta „Lilly“, „3977“ ir „40 mg“.

Retsevmo 80 mg kietosios kapsulės

Mėlynos spalvos, nepermatoma, 8 x 22 mm (0 dydžio) dydžio kapsulė, ant kurios juoduoju rašalu atspausdinta „Lilly“, „2980“ ir „80 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Retsevmo monoterapija skirta suaugusiųjų gydymui, kuriems yra diagnozuotas:

- išplitęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) su *RET* geno fuzija anksčiau negydytiems *RET* inhibitoriumi;
- išplitę solidiniai navikai su aptikta *RET* geno fuzija, kai galimų gydymo būdų, nesusijusių su *RET*, klinikinė nauda yra nepakankama arba tokio gydymo galimybės yra išnaudotos (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Retsevmio monoterapija skirta suaugusiųjų bei 12 metų ir vyresnių paauglių, kuriems yra diagnozuotas:

- išplitęs skydliaukės vėžys su *RET* geno fuzija, kuris yra atsparus radioaktyvaus jodo poveikiui (jei radioaktyvusis jodas yra tinkamas);
- išplitęs medulinis skydliaukės vėžys (MSV) su *RET* geno mutacija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Retsevmio turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis priešvėžinio gydymo patirties.

RET testavimas

RET geno mutacija (MSV atveju) arba fuzija (visų kitų rūšių navikų atvejais) turi būti patvirtintos validuotu testu prieš pradedant gydymą Retsevmio.

Dozavimas

Rekomenduojama Retsevmio dozė priklauso nuo kūno masės:

- mažesnė kaip 50 kg: 120 mg du kartus per parą.
- 50 kg ar didesnė: 160 mg du kartus per parą.

Pacientui, kuris vemia arba praleidžia dozes, reikia nurodyti, kad kitą dozę išgertų plane numatytu laiku (papildomos dozės vartoti negalima).

Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksiškumas.

Skiriant kartu su stipraus poveikio CYP3A inhibitoriumi, tuo metu vartotą selperkatinibo dozę reikia sumažinti 50 %. Nutraukus gydymą CYP3A inhibitoriumi, selperkatinibo dozę reikia padidinti (po 3-5 inhibitoriaus pusinių periodų) iki dozės, kuri buvo vartota prieš pradedant gydymą inhibitoriumi.

Dozės keitimai

Norint suvaldyti kai kurias nepageidaujamas reakcijas, gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinti dozę. Retsevmio dozės keitimai apibendrintas 1 ir 2 lentelėse.

1 lentelė. Retsevmio dozės keitimai pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms, atsižvelgiant į kūno masę

Dozės keitimai	Suaugusiems ir paaugliams ≥50 kg	Suaugusiems ir paaugliams < 50 kg
Pradinė dozė	160 mg per burną du kartus per parą	120 mg per burną du kartus per parą
Pirmasis dozės mažinimas	120 mg per burną du kartus per parą	80 mg per burną du kartus per parą
Antrasis dozės mažinimas	80 mg per burną du kartus per parą	40 mg per burną du kartus per parą
Trečiasis dozės mažinimas	40 mg per burną du kartus per parą	Netaikoma

2 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą (NRV)		Dozės keitimas
Alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas	3 arba 4 laipsnio	• Laikinai sustabdyti dozavimą, kol toksiškumas išnyks iki pradinio lygio (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Atnaujinti dozavimą, dozę sumažinus 2 lygiais. • Jeigu po ne trumpesnio kaip 2 savaičių laikotarpio selperkatinibas yra toleruojamas nepasikartojant ALT ar AST aktyvumo padidėjimui, dozę padidinti 1 lygiu. • Jeigu selperkatinibas yra toleruojamas nepasikartojant ne trumpiau kaip 4 savaites, dozę padidinti iki tokios, kuri buvo vartota prieš atsirandant 3 ar 4 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimui. • Jeigu, nepaisant dozės pakeitimo, pasikartoja 3 ar 4 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimas, visam laikui nutraukti selperkatinibo vartojimą.
Padidėjęs jautrumas	Visų laipsnių	• Laikinai sustabdyti dozavimą, kol toksiškumas išnyks, ir pradėti vartoti 1 mg/kg kortikosteroidų dozę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Atnaujinti selperkatinibo vartojimą, skiriant 40 mg du kartus per parą, toliau tęsiant gydymą steroidu. Jeigu padidėjęs jautrumas atsinaujina, selperkatinibo vartojimą nutraukti. • Praėjus ne mažiau kaip 7 paroms, selperkatinibą toleruojant be padidėjusio jautrumo atsinaujinimo, palaipsniui didinti selperkatinibo dozę, didinant po 1 dozės lygį kas savaitę, kol pasiekama iki padidėjusio jautrumo atsiradimo vartota dozė. Jeigu selperkatinibas, vartojant galutinę dozę, yra toleruojamas nepasikartojant padidėjusiam jautrumui ne trumpiau kaip 7 paras, palaipsniui sumažinti steroido dozę.
QT intervalo pailgėjimas	3 laipsnio	• Laikinai sustabdyti dozavimą, jeigu QTcF intervalas yra ilgesnis kaip 500 ms, kol QTcF vėl taps trumpesnis už 470 ms ar pradinio ilgio (žr. 4.4 skyrių). • Atnaujinti gydymą selperkatinibu, skiriant vartoti vienu lygiu mažesnę dozę.

Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą (NRV)		Dozės keitimas
	4 laipsnio	Jeigu QT pailgėjimas išlieka nekontroliuojamas po dviejų dozės sumažinimų arba pacientui pasireiškia sunkios aritmijos požymių ar simptomų, visam laikui nutraukti selperkatinibo vartojimą.
Hipertenzija	3 laipsnio	- Paciento kraujospūdis turi būti kontroliuojamas prieš pradedant gydymą. - Pasireiškus medicininiu požiūriu reikšmingai hipertenzijai, selperkatinibo vartojimą reikia laikinai sustabdyti, kol kraujospūdis taps kontroliuojamu skiriant antihipertenzinių vaistinių preparatų. Jeigu būtina, atsižvelgiant į klinikinę būklę, dozavimą reikia atnaujinti, skiriant vartoti vienu lygiu mažesnę dozę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
	4 laipsnio	Jeigu medicininiu požiūriu reikšmingos hipertenzijos sureguliuoti nepavyksta, visam laikui nutraukti selperkatinibo vartojimą.
Kraujavimo reiškiniai	3 laipsnio	- Laikina sustabdyti selperkatinibo vartojimą, kol toksiškumas išnyks iki pradinio lygio. Atnaujinti vartojimą, skiriant mažesnę dozę. - Jeigu po dozės pakeitimo 3 laipsnio reiškinys atsinaujina, selperkatinibo vartojimą nutraukti visam laikui.
	4 laipsnio	Visam laikui nutraukti selperkatinibo vartojimą.
Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas	2 laipsnio	- Sustabdyti selperkatinibo vartojimą, kol toksiškumas išnyks. - Atnaujinti gydymą mažesne doze. - Nutraukti selperkatinibo vartojimą, jeigu IPL / pneumonitas atsinaujina.
	3 arba 4 laipsnio	Nutraukti selperkatinibo vartojimą.
Kitos nepageidaujamos reakcijos	3 arba 4 laipsnio	- Laikina sustabdyti selperkatinibo vartojimą, kol toksiškumas išnyks iki pradinio lygio. Atnaujinti vartojimą, skiriant mažesnę dozę. - Jeigu po dozės pakeitimo 4 laipsnio reiškinys atsinaujina, selperkatinibo vartojimą nutraukti visam laikui.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Atsižvelgiant į amžių, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Gydant selperkatinibu pasireiškusių nepageidaujamų reiškinų ar veiksmingumo 65 metų ir vyresniems pacientams, palyginti su jaunesniais, skirtumų nepastebėta. Duomenų apie 75 metų ir vyresnius pacientus nepakanka.

Sutrikusi inkstų funkcija

Dozės keisti pacientams, kuriems pasireiškia lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nereikia. Duomenų apie pacientus, sergančius galutinės stadijos inkstų ligą, arba pacientus, kuriems atliekamos dializės, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Svarbu atidžiai stebėti pacientus, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi. Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas (A klasės pagal *Child Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus (C klasės pagal *Child Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, reikia vartoti 80 mg selperkatinibo dozę du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Retsevmio negalima vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams.

Duomenų apie vaikus ir paauglius, kuriems diagnozuoti navikai su aptikta *RET* geno fuzija, nėra, išskyrus skydliaukės vėžį su aptikta *RET* geno fuzija.

Retsevmio skirtas gydyti pacientus nuo 12 metų, kuriems diagnozuotas MSV, turinčius *RET* mutacijų ir skydliaukės vėžys su nustatyta *RET* geno fuzija (žr. 5.1 skyrių). Yra labai mažai gydymo duomenų apie vaikų ir jaunesnių kaip 18 metų paauglių, sergančių MSV su *RET* mutacijomis ir skydliaukės vėžiu su nustatyta *RET* geno fuzija. Dozę pacientams reikia apskaičiuoti pagal kūno masę (žr. 4.2 skyrių). Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), reikia stebėti ar paauglių augimo zonos yra atviros. Atsižvelgiant į bet kokio augimo plokštelės sutrikimo sunkumą bei individualų rizikos ir naudos įvertinimą, reikia spręsti dėl gydymo pertraukos arba nutraukimo.

Vartojimo metodas

Retsevmio yra skirtas vartoti per burną.

Visą kapsulę reikia nuryti prieš arba po maisto (prieš nuryjant, kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti).

Pacientai turi išgerti dozę maždaug tuo pačiu laiku kiekvieną dieną.

Kartu su protonų siurblio inhibitoriumi vartojamą Retsevmio reikia išgerti su maistu (žr. 4.5 skyrių).

Retsevmio reikia išgerti likus 2 valandoms iki arba praėjus 10 valandų po kartu vartojamų H₂ receptorių blokatorių išgėrimo (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Veiksmingumas gydant įvairių rūšių navikus

Selperkatinibo nauda buvo nustatyta, atlikus vienos grupės tyrimus, apėmusius palyginti nedidelę pacientų, kurių navikuose buvo aptikta *RET* genų fuzijų, imtį. Palankus selperkatinibo poveikis buvo nustatytas, atsižvelgiant į objektyvaus atsako dažnį ir atsako trukmę nedideliame skaičiui navikų rūšių. Poveikis gali kiekybiškai skirtis, priklausomai nuo naviko rūšies, taip pat nuo gretutinių genomo pokyčių (žr. 5.1 skyrių). Todėl selperkatinibą reikia vartoti tik tada, kai nėra gydymo galimybių, kurių klinikinė nauda yra nustatyta, arba jei tokie gydymo būdai jau išnaudoti (t. y. nėra tinkamų gydymo būdų).

Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas

Gauta pranešimų, apie selperkatinibu gydytus pacientus ištikusius sunkius, gyvybei pavojingus ar mirtinus IPL / pneumonito atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti, ar jiems neatsiranda IPL / pneumonitą rodančių plaučių simptomų. Jeigu pasireiškia ūminiai ar pasunkėja kvėpavimo organų simptomai, kurie gali rodyti IPL (pvz., dusulys, kosulys, karščiavimas), selperkatinibo vartojimą reikia

sustabdyti, o pacientus nedelsiant ištirti, ar nėra IPL, ir tinkamai juos gydyti pagal indikacijas. Atsižvelgiant į IPL / pneumonito sunkumą, reikia susilaikyti nuo selperkatinibo vartojimo, sumažinti dozę arba gydymą nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Alaninaminotransferazės (ALT) ar aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas

Selperkatinibo vartojantiems pacientams buvo nustatytas 3 ir didesnio laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas bei 3 ir didesnio laipsnio AST aktyvumo padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Reikia matuoti ALT ir AST aktyvumą prieš pradedant gydymą selperkatinibu, kas 2 savaites per pirmuosius 3 gydymo mėnesius, kas mėnesį kitus 3 gydymo mėnesius arba kitaip, kai yra klinikinių indikacijų. Atsižvelgiant į ALT ar AST aktyvumo padidėjimą, gali prireikti selperkatinibo dozės pakeitimo (žr. 4.2 skyrių).

Hipertenzija

Buvo pranešta, kad selperkatinibo vartojantiems pacientams pasireiškė hipertenzija (žr. 4.8 skyrių). Paciento kraujospūdis turi būti kontroliuojamas prieš pradedant gydymą selperkatinibu, matuojamas gydymo selperkatinibu metu ir gydomas, jeigu reikia, skiriant įprastą antihipertenzinį gydymą. Atsižvelgiant į kraujospūdžio padidėjimo laipsnį, gali prireikti koreguoti selperkatinibo dozę (žr. 4.2 skyrių). Jeigu pasireiškia medicininis požūrių reikšminga hipertenzija, kurios nepavyksta sureguliuoti skiriant antihipertenzinį gydymą, selperkatinibo vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui.

QT intervalo pailgėjimas

Buvo pranešta, kad selperkatinibą vartojantiems pacientams pasireiškė QT intervalo pailgėjimas (žr. 5.1 skyrių). Selperkatinibo vartoti reikia atsargiai pacientams, kuriems pasireiškia tokie sutrikimai, kaip įgimtas ilgo QT intervalo sindromas ar įgytas ilgo QT intervalo sindromas arba kitos būklės, kurios yra aritmijų jautrinamieji veiksniai.

Prieš pradedant gydymą selperkatinibu, pacientų QTcF intervalas turi būti 470 ms arba trumpesnis, o elektrolitų koncentracijos serume normos ribose. Reikia užrašyti visų pacientų elektrokardiogramas ir išmatuoti elektrolitų koncentracijas serume praėjus 1 gydymo selperkatinibu savaitei, ne rečiau kaip vieną kartą per mėnesį per pirmuosius 6 mėnesius arba kitaip, kai yra klinikinių indikacijų, dažnumą koreguoti atsižvelgiant į rizikos veiksnius, įskaitant viduriavimą, vėmimą ir (arba) pykinimą. Prieš pradedant gydymą selperkatinibu ir gydymo metu reikia koreguoti hipokalemiją, hipomagnezemiją ir hipokalcemiją. Pacientų, kuriuos reikia kartu gydyti QT intervalą ilginančiais vaistinėmis preparatais, QT intervalą registruojant EKG reikia matuoti dažniau.

Gali prireikti selperkatinibo dozavimo pertraukos arba dozės keitimo (žr. 4.2 skyrių).

Hipotirozė

Buvo pranešta, kad selperkatinibą vartojantiems pacientams pasireiškė hipotirozė (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama visiems pacientams atlikti pradinį laboratorinį skydliaukės funkcijos tyrimą. Prieš pradedant gydymą selperkatinibu pacientams, kuriems pirmiau buvo pasireiškusi hipotirozė, reikia skirti gydymą, atsižvelgiant į įprastą medicininę praktiką. Reikia atidžiai stebėti visus pacientus, ar gydymo selperkatinibu metu nepasireiškia skydliaukės funkcijos sutrikimo požymių ir simptomų. Gydymo selperkatinibu metu reikia periodiškai tirti skydliaukės funkciją. Pacientus, kuriems pasireiškia skydliaukės funkcijos sutrikimas, reikia gydyti, atsižvelgiant į įprastą medicininę praktiką, tačiau pacientų atsakas į pakeičiamąją terapiją levotiroksinu (T4) gali būti nepakankamas, nes selperkatinibas gali slopinti levotiroksino virsmą trijodtironinu (T3), ir gali prireikti papildomai skirti liotironino (žr. 4.5 skyrių).

Stipriai CYP3A4 sužadinantys vaistiniai preparatai

Dėl selperkatinibo veiksmingumo sumažėjimo rizikos reikėtų vengti vartoti kartu stipriai CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Vaisingos moterys / moterų ir vyrų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir ne trumpiau kaip vieną savaitę po paskutiniosios selperkatinibo dozės. Vyrų, turintys vaisingų partnerių, gydymo metu ir mažiausiai vieną savaitę po paskutiniosios selperkatinibo dozės turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingumas

Remiantis ikiklinikinių tyrimų saugumo duomenimis, gydant Retsevmu, gali sutrikti vyrų ir moterų vaisingumas (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Prieš gydymą ir vyrai, ir moterys turėtų konsultuotis dėl vaisingumo išsaugojimo.

Padidėjęs jautrumas

Gauta pranešimų apie padidėjusį selperkatinibo vartojančių pacientų jautrumą. Dauguma atvejų buvo nustatyti pacientams, sergantiems NSLPV, kuriems pirmiau buvo skirta imunoterapija antikūnais prieš PD-1 ar PD-L1 (žr. 4.8 skyrių). Padidėjusio jautrumo požymiai ir simptomai apima karščiavimą, išbėrimą ir sąnarių ar raumenų skausmus, pasireiškiančius kartu su trombocitų skaičiaus sumažėjimu ir aminotransferazių aktyvumo padidėjimu.

Pasireiškus padidėjusiam jautrumui, selperkatinibo vartojimas turi būti laikinai sustabdytas ir pradėtas gydymas steroidu. Atsižvelgiant į padidėjusio jautrumo reakcijų laipsnį, gali prireikti selperkatinibo dozės pakeitimo (žr. 4.2 skyrių). Steroidų vartojimą reikia tęsti tol, kol pasiekama tikslinė dozė ir tada ją mažinti. Jeigu padidėjęs jautrumas atsinaujina, selperkatinibo vartojimą nutraukti visam laikui.

Kraujavimai

Gauta pranešimų apie selperkatinibo vartojantiems pacientams pasireiškusius sunkius, įskaitant mirtino kraujavimo reiškinius (žr. 4.8 skyrių).

Pacientų, kuriems pasireiškia gyvybei pavojingas arba pasikartojantis sunkus kraujavimas, gydymas selperkatinibu turi būti nutrauktas visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Naviko lizės sindromas (NLS)

Pacientams vartojant selperkatinibą, buvo pastebėta NLS atvejų. NLS rizikos veiksniai yra didelis naviko agresyvumas, lėtinis inkstų nepakankamumas prieš pradedant gydymą, oligurija, dehidratacija, hipotenzija ir šlapimo acidozė. Šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti ir gydyti pagal klinikines indikacijas, taip pat reikia apsvarstyti tinkamas profilaktikos priemones, įskaitant hidrataciją.

Šlaunikaulio galvos epifiziolizė vaikų populiacijos pacientams

Buvo pranešta, kad selperkatinibą vartojantiems vaikų populiacijos pacientams (< 18 metų) pasireiškė šlaunikaulio galvos epifiziolizė (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda šlaunikaulio galvos epifiziolizę rodančių simptomų, ir juos gydyti tinkamais medikamentiniais ir chirurginiais būdais.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis selperkatinibo farmakokinetinėms savybėms

Selperkatinibo metabolizmą veikia CYP3A4. Todėl vaistiniai preparatai, kurie gali paveikti CYP3A4 izofermentų aktyvumą, gali keisti selperkatinibo farmakokinetines savybes.

Selperkatinibas yra P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *the Breast Cancer Resistance Protein, BCRP*) substratas *in vitro*, visgi, neatrodo, kad dėl šių pernašos baltymų būtų ribojama per burną vartojamo selperkatinibo absorbcija, nes per burną vartojamo selperkatinibo biologinis prieinamumas yra 73 % ir jo ekspozicija vartojant kartu su P-gp inhibitoriumi rifampicinu padidėjo minimaliai (selperkatinibo AUC_{0-24} ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug 6,5 % ir 19 %).

Medžiagos, kurios gali didinti selperkatinibo koncentracijas plazmoje

Kartu su vienkartinę 160 mg selperkatinibo doze pavartojus itraconazolo (stipraus poveikio CYP3A inhibitorius), selperkatinibo C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai maždaug 30 % ir 130 %, palyginti su vieno selperkatinibo vartojimu. Vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A ir (arba) P-gp inhibitoriais, įskaitant, bet neapsiribojant ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicinu, pozakonazolu ar nefazodonu, selperkatinibo dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Medžiagos, kurios gali mažinti selperkatinibo koncentracijas plazmoje

Kartu su rifampicinu (stipriai CYP3A4 sužadinantis vaistinis preparatas) vartojamo selperkatinibo AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai maždaug 87 % ir 70 %, palyginti su vieno selperkatinibo vartojimu, todėl reikia vengti vartojimo kartu su stipriai CYP3A4 sužadinančiomis medžiagomis, įskaitant, bet neapsiribojant karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną, rifabutiną, rifampiciną ir jonažoles (*Hypericum perforatum*).

Selperkatinibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetinėms savybėms (koncentracijos plazmoje padidėjimas)

CYP2C8 jautrūs substratai

Selperkatinibas padidino repaglinido (CYP2C8 substratas) C_{max} ir AUC atitinkamai maždaug 91 % ir 188 % . Todėl reikia vengti vartojimo kartu su CYP2C8 jautriais substratais (pvz.: odiakvinu, cerivastatinu, enzalutamidu, paklitakseliu, repaglinidu, torazemidu, sorafenibu, roziglitazonu, buprenorfinu, seleksipagu, dasabuviru, montelukastu).

CYP3A4 jautrūs substratai

Selperkatinibas padidino midazolamo (CYP3A4 substratas) C_{max} ir AUC atitinkamai maždaug 39 % ir 54 %. Todėl reikia vengti vartojimo kartu su CYP3A4 jautriais substratais (pvz.: alfentaniliu, avanafilu, buspironu, konivaptanu, darifenacinu, darunaviru, ebastinu, lomitapidu, lovastatinu, midazolamu, nalokseglu, nizoldipinu, sakvinaviru, simvastatinu, tipranaviru, triazolamu, vardenafilu).

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie veikia skrandžio pH

Selperkatinibo tirpumas priklauso nuo pH: didėjant pH, tirpumas mažėja. Vartojant kartu su kartotinėmis ranitidino (H_2 receptorių blokatorius) paros dozėmis, išgertomis likus 2 valandoms iki selperkatinibo dozės vartojimo, kliniškai reikšmingų selperkatinibo farmakokinetinių savybių skirtumų nepastebėta.

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra protonų siurblio inhibitoriai

Vartojant kartu su kartotinėmis omeprazolo (protonų siurblio inhibitorius) paros dozėmis, nevalgius išgerto selperkatinibo AUC_{0-INF} ir C_{max} sumažėjo. Retseimo išgėrus su maistu, vartojimas kartu su kartotinėmis omeprazolo paros dozėmis reikšmingai neveikė selperkatinibo AUC_{0-INF} ir C_{max} .

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra pernašos baltymų substratai

Selperkatinibas slopina 1 tipo įvairių vaistų pernašos ir šalinimo iš ląstelės baltymo inkstuose baltymus (angl. *the renal transporter multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1*). Gali pasireikšti selperkatinibo sąveika *in vivo* su kliniškai svarbiais *MATE1* substratais (žr. 5.2 skyrių).

Selperkatinibas yra P-gp ir *BCRP* inhibitorius *in vitro*. *In vivo*, selperkatinibas padidino P-gp substrato dabigatrano C_{max} ir *AUC* atitinkamai 43 % ir 38 %. Todėl vartojant jautresius P-gp substratus (pvz.: feksofenadiną, dabigatrano eteksilatą, kolchiciną, saksagliptiną), ypač tuos, kurie turi mažą terapinį indeksą (pvz.: digoksinas), reikia imtis atsargumo priemonių (žr. 5.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių veiksmingumas vartojant kartu su selperkatinibu gali būti mažesnis

Selperkatinibas gali slopinti D2 dejodinazę ir todėl mažiau levotiroksino (T4) gali būti verčiama į trijodtironiną (T3). Todėl gali sumažėti pacientų atsakas į pakeičiamąją terapiją levotiroksinu ir prireikti papildomai skirti liotironino (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys bei moterų ir vyrų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir ne trumpiau kaip vieną savaitę po paskutiniosios selperkatinibo dozės. Vyrų, turintys vaisingų partnerių moterų, gydymo metu ir mažiausiai vieną savaitę po paskutiniosios selperkatinibo dozės turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie selperkatinibą vartojimą moterims nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Retsevmio nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Nėštumo metu jo galima vartoti tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar selperkatinibo išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Gydymo Retsevmio metu žindymą reikia nutraukti ir nežindyti kūdikio ne trumpiau kaip vieną savaitę po paskutiniosios dozės.

Vaisingumas

Selperkatinibo poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, gydymas Retsevmio gali sutrikdyti patinų ir patelių vislumą (žr. 5.3 skyrių). Prieš gydymą ir vyrai, ir moterys turėtų konsultuotis dėl vaisingumo išsaugojimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Retsevmio gali turėti nedidelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant ar valdant mechanizmus tuo atveju, jeigu gydymo Retsevmio metu jaučiasi pavargę arba pasireiškia svaigulys (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pateikiama integruotų duomenų apie nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą (NRV), apie kurias buvo pranešta pacientus gydant selperkatinibu atviru būdu daugelyje centrų atlikto dozės didinimo 1/2 fazės tyrimo (*LIBRETTO-001*) ir dviejų atviru būdu daugelyje centrų atliktų atsitiktinių imčių 3 fazės palyginamųjų tyrimų (*LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531*) metu, dažnį santrauka. Dažniausios ($\geq 1,0\%$) pavojingos NRV yra pneumonija (5,3%), kraujavimas (2,4%), pilvo skausmas (2,1%), natrio koncentracijos serume sumažėjimas (2,0%), viduriavimas (1,5%), padidėjęs jautrumas (1,4%), vėmimas (1,3%), kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas (1,3%), karščiavimas (1,3%), šlapimo takų infekcijos (1,3%), ALT aktyvumo padidėjimas (1,0%) ir AST aktyvumo padidėjimas (1,0%).

Gydymas Retsevmo dėl gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių, neatsižvelgiant į sąsajas, visam laikui buvo nutrauktas 8,8% pacientų. Dažniausios NRV, dėl kurių buvo visam laikui nutrauktas gydymas (3 ar daugiau pacientų), buvo ALT aktyvumo padidėjimas (0,7%), nuovargis (0,5%), AST aktyvumo padidėjimas (0,4%), bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (0,3%), pneumonija (0,3%), trombocitopenija (0,3%), kraujavimas (0,3%) ir padidėjęs jautrumas (0,3%).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Integruoti NRV, apie kurias buvo pranešta pacientus gydant selperkatinibu *LIBRETTO-001*, *LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531* tyrimų metu, dažnio ir sunkumo duomenys yra pateikiami 3 lentelėje.

NRV suklasifikuotos pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnį.

Dažnio grupės apibrėžiamos tokiais apibūdinimais: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Gydymo selperkatinibu trukmės mediana – 30,09 mėnesio (*LIBRETTO-001* tyrimo metu), 16,7 mėnesio (*LIBRETTO-431* tyrimo metu) ir 14,9 mėnesio (*LIBRETTO-531* tyrimo metu).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, pasireiškusios selperkatinibu gydytiems pacientams (N = 1 188)

MedDRA organų sistemų klasės	MedDRA pageidautina sąvoka	Visų laipsnių reakcijų dažnis	≥ 3 laipsnio reakcijų dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcijos ^a	Labai dažnas	Dažnas
	Pneumonija ^b	Labai dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai ^c	Padidėjęs jautrumas ^d	Dažnas	Dažnas
Endokrininiai sutrikimai	Hipotirozė	Labai dažnas	-
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas	Labai dažnas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas ^e	Labai dažnas	Dažnas
	Svaigulys ^f	Labai dažnas	Nedažnas
Širdies sutrikimai	QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas ^g	Labai dažnas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^h	Labai dažnas	Labai dažnas
	Kraujavimas ⁱ	Labai dažnas	Dažnas

MedDRA organų sistemų klasės	MedDRA pageidautina sąvoka	Visų laipsnių reakcijų dažnis	≥ 3 laipsnio reakcijų dažnis
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Intersticinė plaučių liga / pneumonitas ^j	Dažnas	Nedažnas
	Chilozinis skystis pleuros ertmėje	Dažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas ^k	Labai dažnas	Dažnas
	Burnos džiūvimas ^l	Labai dažnas	Nedažnas
	Pilvo skausmas ^m	Labai dažnas	Dažnas
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	Nedažnas
	Pykinimas	Labai dažnas	Dažnas
	Vėmimas ⁿ	Labai dažnas	Dažnas
	Stomatitas ^o	Labai dažnas	Nedažnas
	Chilozinis skystis pilvaplėvės ertmėje ^p	Dažnas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ^q	Labai dažnas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamųjų audinio sutrikimai	Šlaunikaulio galvos epifiziolizė ^r	Dažnas	Dažnas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Erekcijos sutrikimas ^s	Labai dažnas	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Edema ^t	Labai dažnas	Dažnas
	Nuovargis ^u	Labai dažnas	Dažnas
	Karščiavimas	Labai dažnas	Nedažnas
Tyrimai ^v	AST aktyvumo padidėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas
	ALT aktyvumo padidėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas
	Kalcio koncentracijos sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Limfocitų skaičiaus sumažėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas
	Leukocitų skaičiaus sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Albumino koncentracijos sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Kreatinino koncentracijos padidėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Natrio koncentracijos sumažėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas
	Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Trombocitų skaičiaus sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Magnio koncentracijos sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Kalio koncentracijos sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas

- ^a Šlapimo takų infekcijos – tai šlapimo takų infekcija, cistitas, urosepsis, *escherichia* sukelta šlapimo takų infekcija, *escherichia* sukeltas pielonefritas, inkstų infekcija, nitritai šlapime, pielonefritas, uretritas, šlapimo takų bakterinė infekcija ir urogenitalinė grybelinė infekcija.
- ^b Pneumonija apima pneumoniją, plaučių infekciją, aspiracinę pneumoniją, empiemą, plaučių konsolidaciją, pleuros infekciją, bakterinę pneumoniją, stafilokokinę pneumoniją, atipinę pneumoniją, plaučių abscesą, *pneumocystis jirovecii* sukeltą pneumoniją, pneumokokinę pneumoniją, respiracinio sincitinio viruso sukeltą pneumoniją, infekcinį skystį pleuros ertmėje ir virusinę pneumoniją.
- ^c Padidėjusio jautrumo reakcijoms būdingas makulopapulinis išbėrimas dažnai prasidėjo karščiavimu, susijusiu su sąnarių ar raumenų skausmais per pirmąjį paciento gydymo ciklą (paprastai tarp 7-21 parų).
- ^d Padidėjęs jautrumas apima padidėjusį jautrumą vaistiniam preparatui ir padidėjusį jautrumą.
- ^e Galvos skausmas apima galvos skausmą, sinusinį galvos skausmą ir įtampos galvos skausmą.
- ^f Svaigulys apima svaigulį, svaigimą (vertigo), būklę prieš apalpstant ir nuo padėties priklausomą svaigulį.
- ^g QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas apima QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimą ir nenormalų QT intervalą elektrokardiogramoje.
- ^h Hipertenzija apima hipertenziją ir kraujospūdžio padidėjimą.
- ⁱ Kraujavimas apima kraujavimą iš nosies, atsikosėjimą krauju (hemoptozę), sumušimą, hematuriją, kraujavimą iš tiesiosios žarnos, kraujavimą iš makšties, kraujavimą į galvos smegenis, trauminę hematomą, kraują šlapime, kraujavimą iš junginės, dėminę kraujosruvą (ekchimozę), kraujavimą iš dantenų, šviežią kraują išmatose (hematocheziją), taškines kraujosruvas (petechijas), kraujo pūslelę, spontanišką hematomą, pilvo sienos hematomą, kraujavimą iš išangės, pūslinę hemoraginę anginą (*angina bullosa haemorrhagica*), diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją, kraujavimą iš akies, kraujavimą iš skrandžio, kraujavimą iš virškinamojo trakto, intrakranijinį kraujavimą, kraujavimą po oda, kraujavimą iš hemorojaus, kepenų hematomą, kraujavimą į pilvo ertmę, kraujavimą iš burnos, kraujavimą iš stemplės, mažojo dubens hematomą, periorbitinę hematomą, periorbitinę kraujosruvą, ryklės kraujosruvą, plaučių sumušimą, purpurą, retroperitoninę hematomą, odos kraujosruvą, subarachnoidinį kraujavimą, kraujavimą iš žarnyno divertikulų, akies hematomą, vėmimą krauju (hematemezę), kraujavimą, hemoraginį insultą, kraujavimą iš kepenų, kraujavimą iš gerklų, kraujavimą iš apatinės virškinimo trakto dalies, meleną, menoragiją, teigiamą slapto kraujavimo testą, kraujavimą po procedūros, kraujavimą po menopauzės, kraujavimą į tinklainę, kraujavimą į odeną, kraujavimą po kietuoju smegenų dangalu (subdurinį), trauminį hemotoraksą, kraujavimą iš naviko, kraujavimą iš viršutinės virškinimo trakto dalies, kraujavimą iš gimdos, hematomą dūrio į kraujagyslę vietoje, hemartozę ir hematomą.
- ^j Intersticinė plaučių liga / pneumonitas apima intersticinę plaučių ligą, pneumonitą, radiacinį pneumonitą, restrikcinę plaučių ligą, ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (hialininių membranų ligą), alveolitą, bronchiolitą, langerhanso ląstelių histiocitozę, radiacijos sukeltą plaučių pažeidimą, cistinę plaučių ligą, plaučių infiltraciją ir drumstis plaučių vaizduose.
- ^k Viduriavimas apima viduriavimą, išmatų nelaikymą, skubų poreikį pasituštinti, dažną tuštinimąsi ir pernelyg aktyvią virškinamojo trakto peristaltiką.
- ^l Burnos džiūvimas apima burnos džiūvimą ir gleivinių džiūvimą.
- ^m Pilvo skausmas apima pilvo skausmą, skausmą viršutinėje pilvo dalyje, diskomfortą pilve, skausmą apatinėje pilvo dalyje ir virškinimo trakto skausmą.
- ⁿ Vėmimas apima vėmimą, atpylinėjimą ir regurgitaciją.
- ^o Stomatitas apima stomatitą, burnos išopėjimą, gleivinės uždegimą ir pūslių burnos gleivinėje susidarymą.
- ^p Chilozinis skystis pilvaplovės ertmėje apima chilozinį skystį pilvaplovės ertmėje ir chilozinį ascitą (*MedDRA* mažiausiojo lygmens sąvoka).
- ^q Išbėrimas apima išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, dermatitą, odos lupimąsi, makulinį išbėrimą, eriteminį išbėrimą, dilgėlinę, alerginį dermatitą, eksfoliacinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, į tymus panašų (morbilliforminį) išbėrimą, niežtintįjį išbėrimą, pūslelinį išbėrimą, drugelio formos išbėrimą, folikulinį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, pūlingą išbėrimą ir odos reakciją.
- ^r Selperkatiniu gydytiems vaikų populiacijos pacientams (< 18 metų; n = 47) dažnai (6,4%) buvo stebima šlaunikaulio galvos epifiziolizė.
- ^s Erekcijos sutrikimas klinikinių tyrimų metu (n = 986) selperkatiniu gydytiems vyrams pasireiškė labai dažnai (12,4%).
- ^t Edema apima periferinę edemą, veido edemą, periorbitinę edemą, veido paburkimą, lokalizuotą edemą, periferinį patinimą, generalizuotą edemą, akies voko edemą, akių patinimą, limfedemą, lytinių organų edemą, kapšelio patinimą, angioneurozinę edemą, akių edemą, edemą, kapšelio edemą, odos edemą, patinimą, orbitinę edemą, sėklidžių patinimą, vulvos ir makšties patinimą, akiduobės patinimą, varpos patinimą, audinių aplink akiduobę patinimą ir akies vokų patinimą.
- ^u Nuovargis apima nuovargį, asteniją ir negalavimą.
- ^v Remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis. Procentinė dalis apskaičiuota, remiantis pacientų, turinčių pradinį įvertinimą ir bent vieną įvertinimą po pradinio, skaičiumi, kuris yra vardiklyje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė selperkatinibą vartojantiems pacientams, apibūdinimas

Aminotransferazių aktyvumo padidėjimas (AST / ALT aktyvumo padidėjimas)

Remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis, buvo pranešta, kad ALT ir AST aktyvumo padidėjimas pasireiškė atitinkamai 59,4% ir 61% pacientų. Buvo pranešta, kad 3 ar 4 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimas pasireiškė atitinkamai 14,1% ir 9,5% pacientų.

Laikotarpio iki pirmojo reiškinio pradžios mediana: AST aktyvumo padidėjimas – 4,7 savaitės (kitimo sritis: 0,7, 227,9), ALT aktyvumo padidėjimas – 4,4 savaitės (kitimo sritis: 0,9, 186,1) *LIBRETTO-001* tyrimo metu, AST aktyvumo padidėjimas – 5,1 savaitės (kitimo sritis: 0,7, 88,1), ALT aktyvumo padidėjimas – 5,1 savaitės (kitimo sritis: 0,7, 110,9) *LIBRETTO-431* tyrimo metu ir AST aktyvumo padidėjimas – 6,1 savaitės (kitimo sritis: 0,1, 85,1), ALT aktyvumo padidėjimas – 6,1 savaitės (kitimo sritis: 0,1, 85,1) *LIBRETTO-531* tyrimo metu.

Dozę rekomenduojama keisti pacientams, kuriems pasireiškia 3 ar 4 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimas (žr. 4.2 skyrius).

QT intervalo pailgėjimas

837 pacientų, dalyvavusių *LIBRETTO-001* tyrime, kuriems buvo užrašyta EKG, duomenų peržiūra atskleidė, kad 8,1% pacientų didžiausias QTcF intervalas po pradinio rodmens buvo ilgesnis kaip 500 ms ir 21,6% pacientų didžiausias QTcF intervalo pailgėjimas buvo ilgesnis kaip 60 ms, palyginti su pradiniu rodmeniu. Remiantis 156 pacientų, dalyvavusių *LIBRETTO-431* tyrime, kuriems buvo užrašyta EKG, duomenimis, 5,1% pacientų didžiausias QTcF intervalas po pradinio rodmens buvo ilgesnis kaip 500 ms ir 16,7% pacientų didžiausias QTcF intervalo pailgėjimas buvo ilgesnis kaip 60 ms, palyginti su pradiniu rodmeniu. Remiantis 191 paciento, dalyvavusių *LIBRETTO-531* tyrime, kuriems buvo užrašyta EKG, duomenimis, 3,7% pacientų didžiausias QTcF intervalas po pradinio rodmens buvo ilgesnis kaip 500 ms ir 17,8% pacientų didžiausias QTcF intervalo pailgėjimas buvo ilgesnis kaip 60 ms, palyginti su pradiniu rodmeniu.

Remiantis *LIBRETTO-001*, *LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531* tyrimų duomenimis, pranešimų apie *torsades de pointes*, 3 ar didesnio laipsnio reiškinius arba kliniškai reikšmingas gydymo sukeltas aritmijas, skilvelinę tachikardiją, skilvelių virpėjimą ar skilvelių plazdėjimą negauta. Buvo užregistruota mirtinų staigios mirties ir širdies sustojimo atvejų pacientams, turintiems reikšmingų širdies sutrikimų anamnezę. Remiantis visų tyrimų duomenimis, dėl QT pailgėjimo gydymas selperkatinibu buvo nutrauktas dviem pacientams (0,2%). Gali tekti laikinai sustabdyti Retsevmio dozavimą arba keisti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hipertenzija

Remiantis 837 pacientų, dalyvavusių *LIBRETTO-001* tyrime, kuriems buvo matuojamas kraujospūdis, duomenimis, sistolinio kraujospūdžio didžiausio padidėjimo, palyginti su pradiniu, mediana – 32 mm Hg (kitimo sritis: –15, +100). Diastolinio kraujospūdžio duomenys buvo panašūs, bet padidėjimas buvo mažesnis. Remiantis *LIBRETTO-001* tyrimo duomenimis, tik 10,3% pacientų kraujospūdis gydymo metu išliko pradinėse ribose, 40,7% buvo stebimas vis didesnis 1 laipsnio poslinkis, 38,5% – 2 laipsnio, o 9,8% – 3 laipsnio. Gydymo sukeltas nepageidaujamas reiškinys hipertenzija buvo diagnozuota 44,8% pacientų, kuriems pirmiau jau buvo pasireiškusi hipertenzija (28,2% 3, 4 laipsnių), ir 41,7% pacientų be hipertenzijos anamnezėje (14,1% 3, 4 laipsnių).

Remiantis 154 pacientų, dalyvavusių *LIBRETTO-431* tyrime, kuriems buvo matuojamas kraujospūdis, duomenimis, 23,4 % selperkatinibu gydytų pacientų kraujospūdis gydymo metu išliko pradinio laipsnio, 49,4 % – padidėjo 1 laipsniu, 22,7 % – 2 laipsniais, o 3,3 % – 3 laipsniais.

Remiantis 192 selperkatinibu gydytų pacientų, dalyvavusių *LIBRETTO-531* tyrime, kuriems buvo matuojamas kraujospūdis, duomenimis, 20,8% selperkatinibu gydytų pacientų gydymo metu hipertenzija išliko pradinio laipsnio, 43,8% – padidėjo 1 laipsniu, 27,6% – 2 laipsniais, o 6,8% – 3 laipsniais.

Apskritai, iš viso 19,8% *LIBRETTO-001* tyrime, 20,3 % *LIBRETTO-431* ir 19,2% *LIBRETTO-531* tyrime dalyvavusių tiriamųjų gydymo metu pasireiškė 3 laipsnio hipertenzija (apibrėžiama didžiausiu

sistoliniu kraujospūdžiu didesniu kaip 160 mm Hg). Ketvirtojo (4) laipsnio hipertenzija gydymo metu buvo diagnozuota 0,1% *LIBRETTO-001* tyrime dalyvavusių pacientų, o *LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531* tyrimų metu pranešimų apie 4 laipsnio hipertenziją negauta.

Dviejų *LIBRETTO-001* tyrime dalyvavusių pacientų (0,2%) gydymas dėl hipertenzijos buvo visam laikui nutrauktas, o *LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531* tyrimuose tokių pacientų nebuvo. Pacientams, kuriems pasireiškia hipertenzija, rekomenduojama keisti dozę (žr. 4.2 skyrių). Selperkatinibo vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui, jeigu pasireiškia medicininis požįūrius reikšminga hipertenzija, kurios nepavyksta sureguliuoti skiriant antihipertenzinį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs jautrumas

Padidėjusio jautrumo požymiai ir simptomai apėmė karščiavimą, išbėrimą ir sąnarių ar raumenų skausmą kartu sumažėjus trombocitų skaičiui ar padidėjus aminotransferazių aktyvumui.

Remiantis *LIBRETTO-001* tyrimo duomenimis, 24,0% (201 iš 837) selperkatinibu gydytų pacientų pirmiau buvo skirta imunoterapija antikūnais prieš PD-1/PD-L1. Padidėjęs jautrumas pasireiškė iš viso 5,7% (48 iš 837) selperkatinibą vartojančių pacientų, įskaitant 3 laipsnio padidėjusį jautrumą 1,9% (16 iš 837) pacientų.

Iš 48 *LIBRETTO-001* tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems pasireiškė padidėjęs jautrumas, 54,2% (26 iš 48) sirgo NSLPV ir pirmiau buvo skirta imunoterapija antikūnais prieš PD-1/PD-L1.

Trečiojo (3) laipsnio padidėjęs jautrumas pasireiškė 3,5% (7 iš 201) *LIBRETTO-001* tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems pirmiau buvo skirta imunoterapija antikūnais prieš PD-1/PD-L1.

Remiantis *LIBRETTO-001* tyrimo duomenimis, laikotarpio iki pirmojo reiškinio pradžios mediana – 1,9 savaitės (kitimo sritis: nuo 0,7 iki 203,9 savaitės): 1,7 savaitės pacientams, kuriems pirmiau buvo skirta imunoterapija antikūnais prieš PD-1/PD-L1, ir 4,4 savaitės pacientams, kurie imunoterapijos antikūnais prieš PD-1/PD-L1 negavo.

I *LIBRETTO-431* tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs arba metastazavęs NSLPV. Padidėjęs jautrumas pasireiškė iš viso 1,9% (3 iš 158) selperkatinibą vartojusių pacientų, įskaitant 3 laipsnio padidėjusį jautrumą 0,6% (1 iš 158) pacientų. Remiantis integruotos *LIBRETTO-001* ir *LIBRETTO-431* tyrimuose dalyvavusių pacientų, kuriems yra diagnozuotas NSLPV ir vartojo selperkatinibą, kuriems pirmiau buvo skirta terapija antikūnais prieš PD-1/PD-L1, duomenų analizės duomenimis (N = 205), padidėjęs jautrumas pasireiškė 16,6% pacientų, įskaitant 5,9% pacientų, kuriems pasireiškė 3 ar didesnio laipsnio padidėjęs jautrumas.

I *LIBRETTO-531* tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs arba metastazavęs MSV. Padidėjęs jautrumas pasireiškė vienam (0,5% [1 iš 193]) selperkatinibą vartojusiam pacientui. Šiam vienam pacientui pasireiškė 3 laipsnio padidėjęs jautrumas.

Gali prireikti laikinai sustabdyti Retseymo dozavimą arba keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Kraujavimai

Remiantis *LIBRETTO-001*, *LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531* tyrimų duomenimis, 3 ar didesnio laipsnio kraujavimo reiškiniai pasireiškė 2,5% selperkatinibu gydytų pacientų. *LIBRETTO-001* tyrime 4 (0,5%) pacientai patyrė mirtiną kraujavimą: du kraujavimo į galvos smegenis atvejai ir po vieną kraujavimo iš tracheostomos vietos ir kraujo atkosėjimo atvejį. *LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531* tyrimų metu pranešimų apie mirtinus kraujavimo atvejus selperkatinibu gydytiems pacientams negauta. Laikotarpio iki pirmojo reiškinio pradžios mediana – 34,1 savaitės (kitimo sritis: nuo 0,1 savaitės iki 234,6 savaitės) *LIBRETTO-001* tyrimo metu, 16,8 savaitės (kitimo sritis: nuo 1,1 iki 94,1 savaitės) *LIBRETTO-431* tyrimo metu ir 10,7 savaitės (kitimo sritis: nuo 1,0 iki 124,1 savaitės) *LIBRETTO-531* tyrimo metu.

Pacientams, kuriems pasireiškia gyvybei pavojingas arba pasikartojantis sunkus kraujavimas, gydymas selperkatinibu turi būti nutrauktas visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Papildoma informacija apie ypatingas populiacijas

Vaikų populiacijos pacientai

LIBRETTO-001 tyrime dalyvavo 3 jaunesni kaip 18 metų pacientai (amžius kitimo sritis: 15-17), kuriems buvo diagnozuotas MSV su *RET* geno mutacija. *LIBRETTO-121* tyrime dalyvavo 8 jaunesni kaip 18 metų pacientai (amžiaus kitimo sritis: 12-17), kuriems buvo diagnozuotas skydliaukės vėžys su aptikta *RET* geno fuzija. *LIBRETTO-531* tyrime dalyvavo vienas 12 metų pacientas, kuriam

diagnozuotas MSV su *RET* geno mutacija. Gauta pranešimų apie šlaunikaulio galvos epifiziolizės atvejus gydant selperkatinibu jaunesnius kaip 18 metų pacientus (žr. 4.4 skyrių). Kitų išskirtinių saugumo duomenų, susijusių su jaunesniais kaip 18 metų vaikų populiacijos pacientais, nenustatyta.

Senyvi pacientai

Remiantis selperkatinibo vartojančių pacientų duomenimis, *LIBRETTO-001* tyrime 24,7% tiriamųjų buvo 65 metų ir vyresni, bet jaunesni nei 74 metų, 8,6% – 75–84 metų ir 1,0% 85 metų ar vyresni. *LIBRETTO-431* tyrime 26,6% selperkatinibą vartojančių pacientų buvo 65 metų ir vyresni, bet jaunesni nei 74 metų, 9,5% – 75–84 metų ir 1,3% – 85 metų ir vyresni. *LIBRETTO-531* tyrime 20,2% selperkatinibą vartojančių pacientų buvo 65 metų ir vyresni, bet jaunesni nei 74 metų, 5,2% – 75–84 metų ir nebuvo 85 metų ar vyresnių pacientų. Pranešimai apie sunkius nepageidaujamus reiškinius *LIBRETTO-001* tyrimo metu buvo dažnesni 65 metų ir vyresnių, bet jaunesnių nei 74 metų (58,0%), 75–84 metų (62,5%) bei 85 metų ir vyresnių (100,0%) nei jaunesnių kaip 65 metų pacientų (46,7%) grupėse, o *LIBRETTO-431* tyrimo metu buvo dažnesni 65 metų ir vyresnių, bet jaunesnių nei 74 metų (38,1%), 75–84 metų (46,7%) bei 85 metų ir vyresnių (50,0%) nei jaunesnių kaip 65 metų pacientų (31,3%) grupėse. Pranešimai apie sunkius nepageidaujamus reiškinius *LIBRETTO-531* tyrimo metu buvo dažnesni 75–84 metų pacientų grupėje (50%) nei jaunesnių kaip 65 metų (20,8%) ar 65–74 metų (17,9%) pacientų grupėse.

NR, dėl kurių buvo nutrauktas selperkatinibo vartojimas, dažnis *LIBRETTO-001* tyrimo metu buvo didesnis 65 metų ir vyresnių, bet jaunesnių nei 74 metų (10,1%), 75–84 metų (19,4%) bei 85 metų ir vyresnių (37,5%) nei jaunesnių kaip 65 metų pacientų (7,6%) grupėse. Remiantis *LIBRETTO-431* tyrimo duomenimis, nepageidaujamų reiškinių (NR), dėl kurių buvo nutrauktas selperkatinibo vartojimas, dažnis buvo didesnis 65 metų ir vyresnių, bet jaunesnių nei 74 metų (14,3%), 75–84 metų (20,0%) nei jaunesnių kaip 65 metų pacientų (7,1%) grupėse. Selperkatinibo vartojimas 85 metų ir vyresniems pacientams dėl NR nutrauktas nebuvo. *LIBRETTO-531* tyrimo duomenimis, NR, dėl kurių selperkatinibo vartojimas buvo nutrauktas, dažnis buvo didesnis 75–84 metų (10%) bei 65 metų ir vyresnių, bet jaunesnių kaip 74 metų (7,7%) pacientų grupėse nei jaunesnių kaip 65 metų pacientų grupėje (3,5%).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo Sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo simptomai nenustatyti. Įtarus perdozavimą, turėtų būti teikiama palaikomoji pagalba.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai ir imunomodulatoriai, antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitorius. ATC kodas: L01EX22

Veikimo mechanizmas

Selperkatinibas – tai pertvarkyto transfekcijos būdu (angl. *the rearranged during transfection, RET*) receptoriaus tirozino inhibitorius. Selperkatinibas slopino laukinio tipo *RET* ir įvairias mutavusias *RET* izoformas, o taip pat *VEGFR1* ir *VEGFR3* (IC_{50} rodmenų kitimo sritis nuo 0,92 nM iki 67,8 nM). Atliekant kitus fermentinius mėginius, selperkatinibas taip pat slopino *FGFR* 1, 2 ir 3, esant didesnėms koncentracijoms, kurios vis dar buvo kliniškai pasiekiamos. Atliekant prisijungimo mėginius, esant 1 μ M selperkatinibo koncentracijai, buvo stebėtas reikšmingas antagonizmas (> 50%)

prisijungus prie 5 HT (serotonino) nešiklių (70,2% antagonistas) ir $\alpha 2C$ adrenoreceptorių (51,7% antagonistas). Vieno (1) μM koncentracija yra maždaug 7 kartus didesnė už didžiausią neprisijungusio vaistinio preparato koncentraciją plazmoje esant efektyviai selperkatinibo dozei.

Tam tikros taškinės *RET* mutacijos ar chromosomų persitvarkymai, susiję su *RET* geno ir įvairių komponentų fuzija, gali sukelti chimerinių *RET* geno fuzijos baltymų struktūrinę aktyvaciją ir tokie aktyvuoti baltymai gali veikti kaip onkogeniniai veiksniai, skatindami naviko ląstelių linijų proliferaciją. Eksperimentinių naviko tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenimis, selperkatinibas sukėlė antinavikinį poveikį ląstelėms, kuriose pasireiškė struktūrinė *RET* baltymo aktyvacija dėl geno fuzijos ir mutacijų, įskaitant CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M ir RET M918T. Be to, selperkatinibas parodė antinavikinį aktyvumą pelėms, kurioms į kaukolę buvo implantuota iš pacientų paimto naviko, kuriame aptikta *RET* geno fuzija.

Farmakodinaminės savybės

Širdies elektrokardiofiziologija

Išsamaus QT tyrimo su teigiama kontrole, kuriame dalyvavo 32 sveiki tiriamieji, duomenimis, didelių QTcF intervalo pokyčių (tai yra didesnių už 20 ms) nenustatyta, kai selperkatinibo koncentracijos buvo panašios į tas, kurios stebėtos vartojant pagal terapinio dozavimo planą. Ekspozicijos ir atsako analizė parodė, kad esant didesnėms už gydomąsias koncentracijoms, QTc gali pailgėti virš 20 ms. Gauta pranešimų apie QT intervalo pailgėjimą pacientams vartojant selperkatinibo. Todėl pacientams gali prireikti laikinai sustabdyti dozavimą arba keisti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo tirtas Retsevmo veiksmingumas suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija, skydliaukės vėžys su aptikta *RET* geno fuzija, kitokie solidiniai navikai su aptikta *RET* geno fuzija, bei suaugusiems ir paaugliams pacientams, kuriems diagnozuotas MSV su *RET* mutacijomis, dalyvavusiems keliuose centruose atviru būdu atliktame 1 / 2 fazės, vienos grupės klinikiniame tyrime – *LIBRETTO-001* tyrimas. Retsevmo veiksmingumas gydant NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija sergančius pacientus buvo patvirtintas 3 fazės tyrimo *LIBRETTO-431* metu (žr. skyrelį „Anksčiau negydyti pacientai, kuriems diagnozuotas NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija“). Retsevmo veiksmingumas gydant MSV su aptikta *RET* geno mutacija buvo patvirtintas 3 fazės tyrimo (*LIBRETTO-531*) metu (žr. skyrelį „Vandetanibu ir kabozantinibu pirmiau negydyti pacientai, kuriems diagnozuotas medulinis skydliaukės vėžys [MSV] su *RET* geno mutacija“).

LIBRETTO-001 tyrimas buvo dviejų dalių: 1 fazė (dozės didinimo) ir 2 fazė (dozės išplėtimo). Pagrindinis 1 fazės dalies tikslas buvo nustatyti rekomenduojamą 2 fazės selperkatinibo dozę. Pagrindinis 2 fazės dalies tikslas buvo įvertinti selperkatinibo antinavikinį aktyvumą, nustatant objektyvaus atsako dažnį (OAD), kaip įvertino nepriklausomas peržiūros komitetas. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems pagal 1.1 versijos atsako kietuosiuose navikuose vertinimo kriterijus (angl. *the Response Evaluation Criteria In Solid Tumours 1.1, RECIST 1.1*) buvo diagnozuota išmatuojama arba neišmatuojama liga su nustatytais *RET* geno pokyčiais navikuose. Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, turintys metastazių CNS, jeigu jų būklė buvo stabili, o pacientai, kuriems buvo diagnozuoti simptomus sukeliantys pirminiai CNS navikai, metastazės, leptomeninginė karcinomatozė ar nugaros smegenų kompresija, į tyrimą buvo neįtraukti. Į tyrimą buvo neįtraukti pacientai, kuriems buvo nustatyta žinomų pirminių patogenezės veiksnių pokyčių, išskyrus *RET*, kliniškai reikšminga aktyvi širdies ir kraujagyslių liga arba miokardo infarktas anamnezėje, ilgesnis kaip 470 ms QTc intervalas.

Antros (2) fazės dalyje pacientai vartojo Retsevmo 160 mg per burną du kartus per parą tol, kol pasireiškė nepriimtinas toksiskumas arba ligos progresavimas. *RET* geno pokyčiai buvo perspektyviai nustatyti vietinėse laboratorijose, naudojant naujos kartos sekos nustatymo tyrimą (angl. *next generation sequencing, NGS*) polimerazės grandininės reakcijos (PGR) arba fluorescencijos *in situ* hibridizacijos (FISH) būdais. Pagrindinis veiksmingumo baigčių rodmuo buvo OAD, kurį, atsižvelgdama į *RECIST v1.1*, nustatė nepriklausoma koduotų duomenų peržiūros komisija (NDPK). Antrinės vertinamosios baigtys – tai atsako trukmė (AT), išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir bendrasis išgyvenamumas (BI).

LIBRETTO-431

Retsevmio veiksmingumas gydant pacientus, kuriems diagnozuotas NSLPV su aptikta RET geno fuzija, buvo patvirtintas *LIBRETTO-431* tyrimo metu. Tai yra daugelyje centrų atliktas 3 fazės atsitiktinių imčių atviru būdu atliktas palyginamasis tyrimas, kurio metu gydymas selperkatinibu buvo palygintas su terapija platinos pagrindu ir pemetreksedu kartu su pembrolizumabu arba be pembrolizumabo, gydant pacientus, sergančius išplitusiu ar metastazavusiu NSLPV su aptikta RET geno fuzija. Atrankoje galėjo dalyvauti visi suaugę pacientai, kuriems histologiniu tyrimu buvo patvirtintas neoperuotinas vietiškai išplitęs arba metastazavęs NSLPV. Atrankoje taip pat galėjo dalyvauti pacientai, kuriems buvo taikytas adjuvantinis arba neoadjuvantinis gydymas, jei paskutinė sisteminio gydymo dozė buvo suleista, likus ne mažiau kaip 6 mėnesiams iki atsitiktinės atrankos. Pacientai vartojo 160 mg selperkatinibo du kartus per parą (pradinė dozė) arba terapiją platinos pagrindu ir pemetreksedu kartu su pembrolizumabu arba be pembrolizumabo. Pacientai buvo grupuojami pagal geografinį regioną (Rytų Azijos, palyginti su kitų regionų), būklę, atsižvelgiant į tyrėjo įvertintas smegenų metastazes pradiniam etape (nėra ar nežinomos, palyginti su aptiktomis) ir tai, ar tyrėjas ketino (iki atsitiktinės atrankos) ar neketino gydyti pacientą pembrolizumabu. Pirmaeilė veiksmingumo vertinamoji baigtis yra nepriklausomos koduotų duomenų peržiūros komisijos (NDPK) nustatytas IBLP pagal *RECIST 1.1*. Antraeilės vertinamosios baigtys yra BI, NDPK nustatyti OAD / AT / ligos kontroliavimo rodiklis (LKR) (angl. *Disease Control Rate, DCR*), NDPK nustatyti intrakranijinio OAD / AT ir laikotarpis iki plaučių sutrikimo simptomų pagal NSLPV simptomų vertinimo klausimyną (angl. *the NSCLC Symptom Assessment Questionnaire, NSCLC-SAQ*) pablogėjimo.

Į *LIBRETTO-431* tyrimo numatytųjų gydyti pacientų (angl. *intention to treat, ITT*) grupę buvo įtraukti ir į atsitiktines imtis suskirstyti 261 pacientas, iš kurių 212 buvo papildomai suskirstyti pagal tai, ar tyrėjas ketino pacientui skirti pembrolizumabą (iki atsitiktinės atrankos), siekiant suformuoti *ITT*-pembrolizumabas populiaciją. *ITT*-pembrolizumabas populiacijoje 129 pacientai vartojo selperkatinibą, o 83 – chemoterapiją pemetreksedu platinos pagrindu kartu su pembrolizumabu. *ITT*-pembrolizumabas populiacijos pacientų amžiaus mediana – 61,5 metų (kitimo sritis: nuo 31 iki 84 metų). 53,3% pacientų buvo moteriškos lyties. 41,3% – baltųjų rasės, 56,3% – azijiečiai, 1% – juodaodžiai. 67,9% tiriamųjų niekada nerūkė. 93% *ITT*-pembrolizumabas populiacijos pacientų buvo diagnozuota metastazavusi liga ir 20,3% pacientų turėjo metastazių CNS pradedant tyrimą. Buvo pranešta, kad tiriamųjų funkcinė būklė Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) skalėje buvo įvertinta 0–1 (96,7%) arba 2 (3,3%) balais. Kartu su fuzija dažniausiai aptikta KIF5B (44,8%), rečiau – CCDC6 (9,9%). Svarbiausioji tyrimo vertinamoji baigtis (pagerinti IBLP) buvo pasiekta abiejose (ir *ITT*-pembrolizumabas, ir *ITT*) populiacijose. Svarbiausi veiksmingumo duomenys yra apibendrinti 4 lentelėje ir 1 paveiksle.

4 lentelė. LIBRETTO-431: veiksmingumo duomenų suvestinė (NDPK įvertinimas, ITT-pembrolizumabas populiacija)

	Selperkatinibas	Kontrolinė grupė (chemoterapija pemetreksedu platinos pagrindu kartu su pembrolizumabu)
Išgyvenimas be ligos progresavimo	N = 129	N = 83
Mediana [mėnesiai] (95% PI)	24,84 (16,89, NN)	11,17 (8,77, 16,76)
Rizikų santykis (95% PI)	0,465 (0,309, 0,699)	
Stratifikuota logaritminė p reikšmė	0,0002	
ILNP 24 mėnesius dažnis (%) (95% PI)	54,2 (43,6, 63,6)	31,6 (20,1, 43,7)
Objektyvus atsakas (PA + DA)		
% (95% PI)	83,7 (76,2, 89,6)	65,1 (53,8, 75,2)
Pilnas atsakas n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Dalinis atsakas n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Atsako trukmė*		
Mediana [mėnesiai] (95% PI)	24,18 (17,94, NN)	11,47 (9,66, 23,26)
Dažnis (%) pacientų, kurių atsako trukmė		
24 mėnesiai (95% PI)	59,6 (47,5, 69,8)	22,8 (6,3, 45,5)

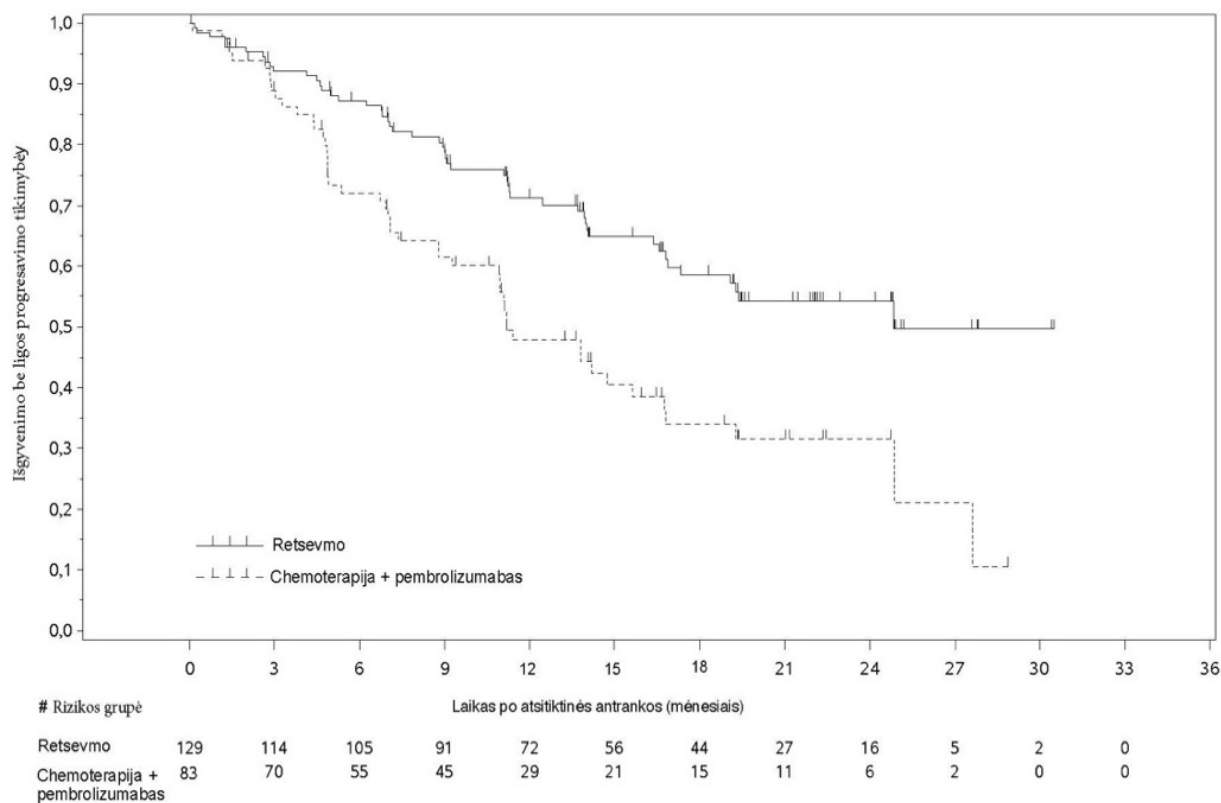
PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. NN = neįmanoma nustatyti. DA = dalinis atsakas.

*Tolesnio stebėjimo trukmės mediana – 17,97 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 12,32, 21,03)

selperkatinibo grupėje ir 14,55 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 9,69, 20,73) kontrolinėje grupėje.

Duomenų uždarymo data: 2023 m. gegužės 01 d.

1 paveikslas. LIBRETTO-431: išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan ir Mejer grafikas (NDPK įvertinimas, ITT-pembrolizumabas populiacija)



Duomenų uždarymo data: 2023 m. gegužės 01 d.

Atliekant pirminę IBLP analizę, BI duomenys nebuvo galutiniai. Atnaujintos aprašomosios BI duomenų tarpinės analizės metu (43% iš anksto nustatyto galutinei analizei reikalingų BI atvejų skaičiaus, kai duomenų uždarymo data – 2024 m. gegužės 1 d.), dviejose grupėse buvo užregistruoti 75 įvykiai ir rizikų santykis (RS) buvo 1,259 [95% PI: 0,777, 2,040]; $p = 0,3496$). Po 30 mėnesių apskaičiuotasis bendrasis išgyvenamumas selperkatinibo ir kontrolinėje grupėse buvo atitinkamai 71% (95% PI: 63, 78) ir 76% (95% PI: 66, 84). BI gali veikti gali turėti įtakos nesubalansuotas gydymas po ligos progresavimo. Ligos progresavimas buvo nustatytas 68 kontrolinės grupės pacientams ir 50 pacientų (74%), ligai progresuojant, vartojo selperkatinibą. Šešiolika (16) iš 71 selperkatinibo grupės pacientų (23%), kurių liga progresavo, buvo skirta chemoterapija ir (arba) imuninės kontrolės taškų inhibitorių terapija ir 44 (62%) toliau vartojo selperkatinibą.

ITT-pembrolizumabas populiacijoje selperkatinibas reikšmingai pailgino laikotarpį, per kurį pablogėjo pacientų NSLPV simptomai, apie kuriuose pranešė patys pacientai, įvertinti pagal *NSCLC-SAQ* bendrąjį balą (padidėjimas ≥ 2 balų; RS: 0,34 [95% PI: 0,20, 0,55]; laikotarpio mediana selperkatinibo grupėje nebuvo pasiekta, palyginti su 1,9 mėnesio [95% PI: 0,7, 6,6]) kontrolinėje grupėje. Be to, selperkatinibas gerokai atitolino fizinių funkcijų pablogėjimo laiką ir palaikė bendrąją gyvenimo kokybę laikui bėgant.

LIBRETTO-001

Anksčiau negydyti buvo 69 iš 362 į *LIBRETTO-001* tyrimą priimtų NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija sergančių pacientų. Amžiaus mediana – 63 metai (kitimo sritis: nuo 23 iki 92 metų), 62,3% tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 69,6% – baltaodžiai, 18,8% – azijiečiai, 5,8% – juodaodžiai ir 69,6% tiriamųjų niekada nerūkė. Priimant į tyrimą, dauguma pacientų (98,6%) sirgo metastazavusia liga ir, pradedant tyrimą, 23,2% tyrėjo vertinimu turėjo metastazių CNS. Buvo pranešta, kad 94,2% tiriamųjų funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0-1, o 5,8% – 2 balais. Kartu su fuzija dažniausiai aptikta *KIF5B* (69,6%), rečiau – *CCDC6* (14,5%) ir *NCOA4* (1,4%). Idealojo veiksmingumo gydant anksčiau negydytus pacientus, kuriems diagnozuotas su NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija, duomenų suvestinė pateikta 5 lentelėje.

5 lentelė. *LIBRETTO-001*: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Idealojo veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	69
Objektyvus atsakas (PA + DA)	
% (95% PI)	82,6 (71,6, 90,7)
Pilnas atsakas n (%)	5 (7,2)
Dalinis atsakas n (%)	52 (75,4)
Atsako trukmė (mėnesiai) *	
Mediana, 95% PI	20,23 (15,4, 29,5)
Pacientų, kuriems pasireiškė nurodytos trukmės atsakas, dalis (%)	
≥ 6 mėnesių (95% PI)	87,5 (75,5, 93,8)
≥ 12 mėnesių (95% PI)	66,7 (52,4, 77,6)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. DA = dalinis atsakas.

* Stebėjimo trukmės mediana – 37,09 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 24,0, 45,1).

Duomenų uždarymo data: 2023 m. sausio 13 d.

Anksčiau gydyti pacientai, kuriems diagnozuotas NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija

Iš viso 247 pacientams anksčiau buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu *LIBRETTO-001* tyrimo metu. Amžiaus mediana – 61 metai (kitimo sritis: nuo 23 iki 81 metų), 56,7% pacientų buvo moteriškos lyties, 43,7% – baltųjų rasės, 47,8% – azijiečiai, 4,9% – juodaodžiai ir 66,8% tiriamųjų niekada nerūkė. Priimant į tyrimą, dauguma pacientų (98,8 %) sirgo metastazavusia liga ir, pradedant tyrimą, 31,2% tyrėjo vertinimu turėjo metastazių CNS. Buvo pranešta, kad 97,1% tiriamųjų funkcinė

būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0-1, o 2,8% – 2 balais. Kartu su fuzija dažniausiai aptikta KIF5B (61,9%), rečiau – CCDC6 (21,5%) ir NCOA4 (2,0%). Anksčiau skirtų sisteminio gydymo būdų skaičiaus mediana – 2 (kitimo sritis: nuo 1 iki 15) ir 43,3% tiriamųjų (n = 107 iš 247) anksčiau buvo gydyti pagal 3 ar daugiau sisteminio gydymo planų. Anksčiau skirti gydymo būdai: gydymas antikūnais prieš PD1 / PD-L1 (58,3%), kelių kinazių inhibitoriumi (KKI) (31,6%) ir taksanais (41,3%). 41,3% tiriamųjų buvo skirtas kitoks sisteminis gydymas. Idealojo veiksmingumo gydant anksčiau gydytus pacientus, kuriems diagnozuotas su NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija, duomenų suvestinė pateikta 6 lentelėje.

6 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	247
Objektyvus atsakas (PA + DA)	
% (95% PI)	61,5 (55,2, 67,6)
Pilnas atsakas, n (%)	20 (8,1)
Dalinis atsakas, n (%)	132 (53,4)
Atsako trukmė (mėnesiai)*	
Mediana (95% PI)	31,6 (20,4, 42,3)
Pacientų, kuriems pasireiškė nurodytos trukmės atsakas, dalis (%)	
≥ 6 mėnesių (95% PI)	87,0 (80,4, 91,5)
≥ 12 mėnesių (95% PI)	73,0 (65,0, 79,5)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. DA = dalinis atsakas.

* Stebėjimo trukmės mediana – 39,52 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 24,6, 45,0).

Duomenų uždarymo data: 2023 m. sausio 13 d.

CNS atsakas sergant NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija

NDPK įvertintas CNS OAD *LIBRETTO-431* tyrime dalyvavusiems pacientams: 17 pacientų, kurie pradėdant gydymą selperkatinibu turėjo išmatuojamų metastazių galvos smegenyse, CNS OAD buvo 82,4% (14 iš 17 95% PI: 56,6, 96,2), palyginti su 58,3% (7 iš 12 95% PI: nuo 27,7 iki 84,4) 12 kontrolinės grupės pacientų ITT-pembrolizumabas populiacijoje. PA buvo stebėtas 6 iš 17 (35,3%) pacientų selperkatinibo grupėje, palyginti su 2 iš 12 (16,7%) pacientų kontrolinėje grupėje. AT tolimesnio stebėjimo laikotarpio mediana selperkatinibo grupėje – 9,92 mėnesio (95% PI: 7,66, 18,10) ir 12,68 mėnesio (95% PI: 2,79, NN) kontrolinėje grupėje, AT mediana selperkatinibo grupėje nebuvo pasiekta (95% PI: 7,62, NN), palyginti su 13,4 mėnesio (95% PI: 3,45, NN) kontrolinėje grupėje. 192 pacientams, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo atlikti intrakranijiniai skenavimai, NDPK įvertinto nuo priežasties priklausomo laikotarpio iki progresavimo CNS rizikos santykis buvo 0,28; 95% PI: 0,12, 0,68 (RS 0,17; 95% PI: 0,04, 0,69 tarp 150 pacientų, kuriems iš prieš pradėdant tyrimą nebuvo aptikta intrakranijinių metastazių, ir RS 0,61; 95% PI: 0,19, 1,92 tarp 42 pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą turėjo intrakranijinių metastazių). 8 pacientams (6,7%) selperkatinibo grupėje progresavimas CNS pasireiškė pirmą kartą, palyginti su 13 kontrolinės grupės pacientų (18,1%).

NDPK įvertintas CNS OAD *LIBRETTO-001* tyrime dalyvavusiems 26 pacientams, kurių liga buvo išmatuojama – 84,6 % (22 iš 26; 95 % PI: 65,1, 95,6). PA buvo nustatytas 7 (26,9 %) pacientams, o DA – 15 (57,5 %) pacientų. CNS OAD mediana – 9,36 mėnesio (95 % PI: 7,4, 15,3).

Sisteminio poveikio vaistiniaais preparatais negydytas skydliaukės vėžys su aptikta *RET* geno fuzija

Į *LIBRETTO-001* tyrimą buvo įtraukti skydliaukės vėžiu su aptikta *RET* geno fuzija sergantys pacientai, negydyti sisteminį poveikį vaistiniaais preparatais, išskyrus radioaktyvųjį jodą: 24 pacientai turėjo galimybę būti stebimi ne mažiau kaip 6 mėnesius ir buvo laikomi atitinkančiais veiksmingumo reikalavimus. Amžiaus mediana – 60,5 metų (kitimo sritis – nuo 20 iki 84 metų). 58,3% pacientų buvo vyriškos lyties. 75% pacientų buvo baltaodžiai. Nurodyta funkcinė būklė pagal *ECOG* – 0-1 (95,8%) arba 2 (4,2%). 100% pacientų sirgo metastazavusia liga. Prieš įtraukiant į tyrimą, 22 iš 24 pacientų (91,7%) vartojo radioaktyvųjį jodą ir todėl buvo laikomi atspariais radioaktyvaus jodo poveikiui. 24 pacientams buvo nustatyta skirtinga histologija, t. y. papilinė (n = 23) ir blogai diferencijuota

(n = 1). Dažniausias fuzijos partneris buvo CCDC6 (62,5%), po to – NCOA4 (29,2%). Apibendrintų veiksmingumo pirmiau sisteminio poveikio vaistiniaus preparatais negydytiems skydliaukės vėžiu su aptikta *RET* geno fuzija sergantiems pacientams duomenų suvestinė pateikta 7 lentelėje.

7 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	24
Objektyvus atsakas (PA + DA)	
% (95% PI)	95,8 (78,9, 99,9)
Pilnas atsakas n (%)	5 (20,8)
Dalinis atsakas n (%)	18 (75,0)
Atsako trukmė (mėnesiai)*	
Mediana (95% PI)	NN (42,8, NN)
Pacientų, kuriems pasireiškė nurodytos trukmės atsakas, dalis (%)	
≥ 12 mėnesių (95% PI)	100,0 (100,0, 100,0)
≥ 24 mėnesių (95% PI)	94,4 (66,6, 99,2)
≥ 36 mėnesių (95% PI)	88,9 (62,4, 97,1)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. NN = nenustatoma. DA = dalinis atsakas.

*Stebėjimo trukmės mediana – 54,80 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 32,3, 62,5)

Duomenų uždarymo data: 2025 m. vasario 14 d.

Pirmiau gydyti pacientai, kuriems diagnozuotas skydliaukės vėžys su aptikta RET geno fuzija

Remiantis skydliaukės vėžiu su aptikta *RET* geno fuzija sergančių pacientų, anksčiau gydytų sisteminio poveikio vaistiniaus preparatais arba radioaktyviuoju jodu, kurie buvo įtraukti į *LIBRETTO-001* tyrimą, duomenimis, 41 pacientą buvo galimybė stebėti ne trumpiau kaip 6 mėnesius ir buvo laikoma, kad jie atitiko veiksmingumo įvertinimo reikalavimus. Amžiaus mediana buvo 58 metai (kitimo sritis: nuo 25 iki 88 metų). 43,9% pacientų buvo vyriškos lyties. 58,5% pacientų buvo baltųjų rasės, 29,3% – azijiečiai ir 7,3% – juodaodžiai. Buvo pranešta, kad funkcinė būklė pagal *ECOG* skalę buvo įvertinta 0–1 (92,7%) ar 2 (7,3%) balais. 100% pacientų sirgo metastazavusia liga. Pacientams skirtų ankstesnio sisteminio gydymo būdų mediana – 3 (kitimo sritis: 1-7). Ankstesnis gydymas dažniausiai apėmė gydymą radioaktyviuoju jodu (73,2%), ĮKI (85,4%). 9,8% buvo gydyti kitokiais sisteminio poveikio vaistiniaus preparatais. Pacientams (N = 41) buvo nustatyta skirtinga histologija: papiliarinis (n = 31), blogai diferencijuotas (n = 5), anaplastinis (n = 4) ir Hurthle ląstelių (n = 1). Dažniausi fuzijos partneriai buvo CCDC6 (61,0%), po jų – NCOA4 (19,5%).

Veiksmingumo anksčiau gydytiems tiriamiesiems, kuriems diagnozuotas skydliaukės vėžys su aptikta *RET* geno fuzija, duomenų suvestinė pateikta 8 lentelėje.

8 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	41
Objektyvus atsakas (PA + DA)	
% (95 % PI)	85,4 (70,8, 94,4)
Pilnas atsakas, n (%)	5 (12,2)
Dalinis atsakas, n (%)	30 (73,2)
Atsako trukmė (mėnesiai)*	
Mediana (95% PI)	26,7 (12,1, NN)
Pacientų dalis (%), kuriems pasireiškusio atsako trukmė	
≥ 12 mėnesių (95% PI)	71,7 (52,4, 84,2)

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	41
≥ 24 mėnesių (95% PI)	50,7 (30,4, 67,8)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. NN = nenustatoma. DA = dalinis atsakas.

* Atsako trukmės mediana – 33,87 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 12,6, 44,8).

Duomenų uždarymo data: 2023 m. sausio 13 d.

Vandetanibu ir kabozantinibu pirmiau negydyti pacientai, kuriems diagnozuotas medulinis skydliaukės vėžys (MSV) su RET geno mutacija

LIBRETTO-531

Retsevmio veiksmingumas gydant MSV su aptikta *RET* geno mutacija sergančius pacientus buvo įrodytas daugelyje centrų atviru būdu atlikus 3 fazės atsitiktinių imčių palyginamąjį tyrimą *LIBRETTO-531*, kurio metu pirmiau kinazės inhibitoriumi negydytų pacientų, kuriems diagnozuotas MSV su aptikta *RET* geno mutacija, gydymas selperkatinibu buvo palygintas su gydytojo parinktu gydymu kabozantinibu ar vandetanibu. Tyrime galėjo dalyvauti suaugę ir paaugliai pacientai, kuriems histologiškai buvo patvirtintas neoperuotinas vietiškai išplitęs arba metastazavęs MSV ir kurie pirmiau nebuvo gydyti kinazės inhibitoriumi. Pacientams buvo skirtas gydymas 160 mg selperkatinibo doze du kartus per parą (pradinė dozė) arba gydymas gydytojo nuožiūra kabozantinibu (140 mg vieną kartą per parą) ar vandetanibu (300 mg vieną kartą per parą). Pacientai buvo stratifikuojami atsižvelgiant į *RET* geno mutaciją (M918Tm, palyginti su kitomis) ir numatytąjį gydymą, jeigu atsitiktinės atrankos būdu pateko į kontrolinę grupę (kabozantinibas, palyginti su vandetanibu). Pirmąją veiksmingumo vertinamoji baigtis – NDPK nustatytas IBLP pagal *RECIST 1.1*. Pagrindinės antracilės veiksmingumo vertinamosios baigtys – tai išgyvenamumas be gydymo nesėkmės (IBGN) ir palyginamasis toleravimas bei kitos antracilės vertinamosios baigtys: NDPK nustatyti BI ir OAD / AT.

Siekiant suformuoti *ITT* populiaciją, 193 iš 291 į *LIBRETTO-531* tyrimą atsitiktinės atrankos būdu atrinktų įtraukimo kriterijus atitinkančių pacientų atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirti į gydymo selperkatinibu grupę, o 98 sudarė kontrolinę grupę. Į kontrolinę grupę atsitiktinės atrankos būdu patekę 98 pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į pogrupius: 73 buvo paskirtas gydymas kabozantinibu, o 25 – vandetanibu. *ITT* populiacijos pacientų amžiaus mediana – 55 metai (kitimo sritis nuo 12 iki 84 metų). 37,1% pacientų buvo moteriškos lyties. 69,4% pacientų buvo baltųjų rasės, 27,7% – azijiečiai, 2,9% – juodaodžiai. Įtraukimo į tyrimą metu daugumos pacientų (77%) liga buvo metastazavusi. Buvo nustatyta, kad pacientų funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo 0-1 (98,3%) arba 2 (1%) balai. Dažniausia mutacija – M918T (62,5%). Tyrimo metu buvo pasiekta pagrindinė vertinamoji baigtis – IBLP pailgėjimas *ITT* populiacijoje. Veiksmingumo *ITT* populiacijoje duomenų suvestinė pateikiama 9 lentelėje ir 2 paveiksle.

9 lentelė. LIBRETTO-531: veiksmingumo duomenų suvestinė (NDPK įvertinimas, ITT populiacija)

	Selperkatinibas	Kontrolinė grupė (kabozantinibas arba vandetanibas)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo	N = 193	N = 98
Mediana [mėnesiai] (95% PI)	NN (NN, NN)	16,76 (12,22, 25,10)
Rizikų santykis (95% PI)	0,280 (0,165, 0,475)	
Stratifikuota logaritminė p reikšmė	<0,0001	
IBLP 30 mėnesių dažnis (%) 95% PI	76,4 (66,5, 83,8)	24,8 (6,9, 48,3)
Išgyvenamumas be gydymo nesėkmės *	N = 193	N = 98
Mediana [mėnesiai] (95% PI)	NN (NN, NN)	13,93 (11,27, 25,10)
Rizikų santykis (95% PI)	0,254 (0,153, 0,423)	
Stratifikuota logaritminė p reikšmė	<0,0001	
IBGN 30 mėnesių dažnis (%) 95% PI	75,8 (65,9, 83,2)	25,3 (7,2, 48,8)
Objektyvus atsakas (PA + DA)		
% (95% PI)	69,4 (62,4, 75,8)	38,8 (29,1, 49,2)
Pilnas atsakas n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Dalinis atsakas n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Atsako trukmė #		
Mediana [mėnesiai] (95% PI)	NN (NN, NN)	16,56 (10,41, NN)
Pacientų dalis (%), kuriems pasireiškusio atsako trukmė yra		
≥ 24 mėnesių (95% PI)	79,1 (66,9, 87,2)	NN (NN, NN)

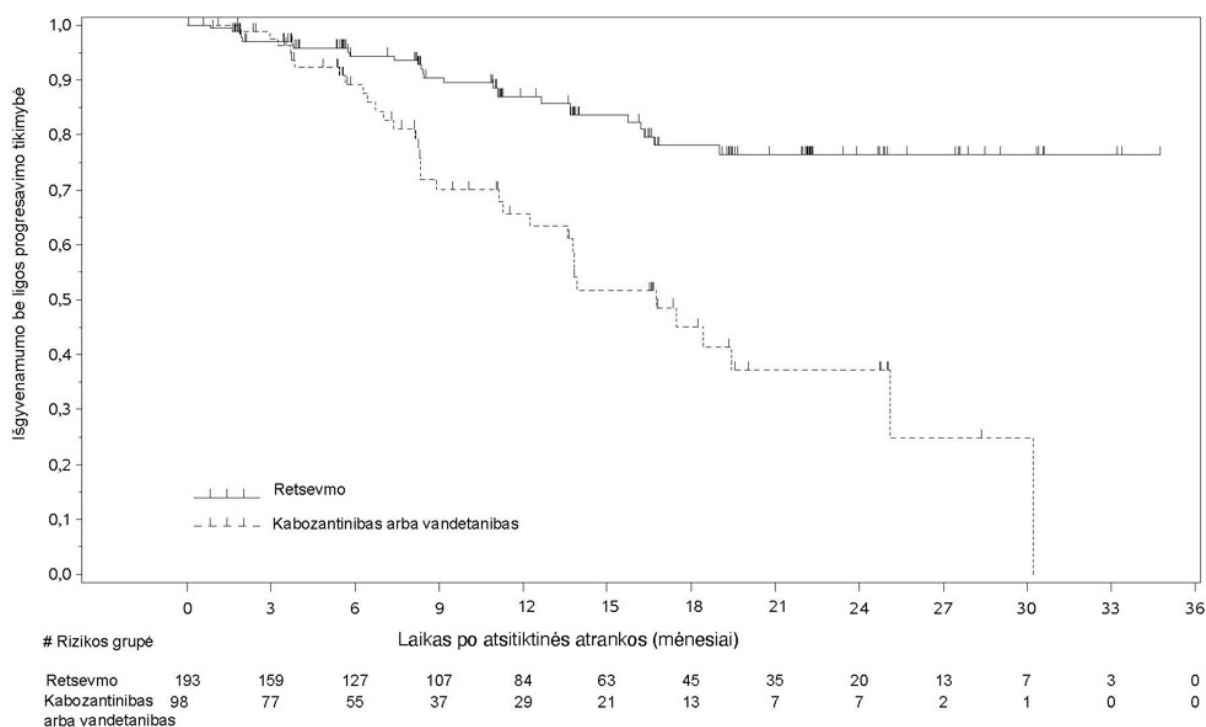
PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. NN = nenustatoma. DA = dalinis atsakas.

* Išgyvenamumas be gydymo nesėkmės apibrėžiamas kaip laikotarpis nuo atsitiktinės atrankos iki: pirmojo užfiksuoto radiologinio ligos progresavimo pagal *RECIST 1.1* arba nepriimtino toksiškumo, dėl kurio tyrėjo vertinimu, gydymą reikia nutraukti, arba mirties dėl bet kurių priežasčių.

Tolesnio stebėjimo trukmės mediana – 11,14 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 5,62, 16,62) gydymo selperkatinibu grupėje ir 12,81 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 6,34, 15,51) kontrolinėje grupėje.

Duomenų uždarymo data: 2023 m. gegužės 22 d.

2 paveikslas. *LIBRETTO-531*: išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan ir Mejer grafikas (NDPK įvertinimas, *ITT* populiacija)



Duomenų uždarymo data: 2023 m. gegužės 22 d.

Atliekant pirminę IBLP analizę, buvo stebėta 18 BI atvejų per abi grupes. BI RS *ITT* populiacijoje buvo 0,374 ([95% PI: 0,147, 0,949]). Cenzūravimo rodiklis selperkatinibo grupėje buvo 95,9%, o kontrolinėje grupėje – 89,8%.

Buvo įvertinta ir palyginta, kaip 242 pacientai (selperkatinibo grupėje N = 161; kontrolinėje grupėje N = 81) toleruoja gydymą. Selperkatinibo grupės pacientai statistiškai reikšmingai rečiau (8%) nei kontrolinės grupės pacientai (24%) gydymo laikotarpio metu nurodė, kad „labai vargina šalutinis poveikis“ (95% PI: -23%, - 10%, $p < 0,0001$), atsižvelgiant į Vėžio gydymo funkcinio vertinimo GP5 punkto atsakymą 3 „Truputį“ arba 4 „Labai“.

Remiantis vėlesne BI duomenų, kurie buvo uždaryti 2024 m. kovo 11 d., analize, buvo stebėti 26 atvejai per abi grupes ir RS buvo 0,275 (95% PI: 0,124, 0,608). Remiantis šia analize, IBLP RS buvo 0,202 (95% PI: 0,128, 0,320) ir OAD selperkatinibo grupėje buvo 82,4%, palyginti su 43,9% kontrolinėje grupėje.

LIBRETTO-001

143 iš 324 į *LIBRETTO-001* tyrimą priimtų pacientų, kuriems buvo diagnozuotas MSV su *RET* geno mutacija, pirmiau nebuvo gydyti kabozantinibu ar vandetanibu. 116 šių pacientų nebuvo gydyti kitokiais sisteminio poveikio vaistiniais preparatais, o 27 pacientams pirmiau buvo skirtas kitoks sisteminio poveikio gydymas. Kabozantinibu ar vandetanibu pirmiau negydytų pacientų amžiaus mediana buvo 57 metai (kitimo sritis: nuo 15 iki 87 metų). 2 pacientai (1,4%) buvo jaunesni kaip 18 metų. 58,0% pacientų buvo vyriškos lyties. 86,7 % – baltųjų rasės, 5,6% – azijiečiai, 1,4% – juodaodžiai. Įtraukiant į tyrimą, daugumai pacientų (97,9%) buvo diagnozuota metastazavusi liga. Pranešta, kad tiriamųjų funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0–1 (95,9%) ar 2 (4,2%) balais. Dažniausia mutacija buvo M918T (60,1%), po jos – užląstelinės cisteino mutacijos (23,8%). Veiksmingumo kabozantinibu ar vandetanibu pirmiau negydytiems pacientams, kuriems buvo diagnozuotas MSV su *RET* geno mutacija, duomenys apibendrinti 10 lentelėje.

10 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	143
Objektyvus atsakas (PA + DA)	
% (95 % PI)	82,5 (75,3, 88,4)
Pilnas atsakas, n (%)	34 (23,8)
Dalinis atsakas, n (%)	84 (58,7)
Atsako trukmė (mėnesiai)*	
Mediana, 95 % PI	NN (51,3, NN)
Pacientų, kuriems pasireiškė nurodytos trukmės atsakas, dalis (%)	
≥ 12 mėnesių (95 % PI)	91,4 (84,6, 95,3)
≥ 24 mėnesiai (95 % PI)	84,1 (75,9, 89,7)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. NN = nenustatoma. DA = dalinis atsakas.

* Stebėjimo trukmės mediana – 39,4 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 32,3, 45,4).

Duomenų uždarymo data: 2023 m. sausio 13 d.

Pirmiau gydyti tiriamieji, kuriems diagnozuotas medulinis skydliaukės vėžys su aptikta RET mutacija
 Į LIBRETTO-001 tyrimą įtrauktų MSV su aptikta RET mutacija sergančių pacientų duomenimis, 152 pacientas pirmiau buvo gydytas kabožantinibu ir (arba) vandetanibu ir atitiko veiksmingumo įvertinimo reikalavimus. Amžiaus mediana buvo 58 metai (kitimo sritis: nuo 17 iki 90 metų), 1 pacientas (0,7%) buvo jaunesnis kaip 18 metų. 63,8% pacientų buvo vyriškos lyties. 90,1% pacientų buvo baltųjų rasės, 1,3% – azijiečiai, 1,3% –. Pranešta, kad funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0–1 (92,7%) ar 2 (7,2%) balais. 98,0% pacientų sirgo metastazavusia liga. Dažniausia mutacija buvo M918T (65,1%), po jos – užląstelinio cisteino mutacijos (15,8%). 100% (n = 152) pacientų anksčiau skirtų sisteminio poveikio gydymo būdų mediana – 2 ankstesnio sisteminio poveikio gydymo planai ir 27,6% (n = 42) tiriamųjų buvo skirti 3 ar daugiau pirmesnio sisteminio poveikio gydymo planų.

Veiksmingumo anksčiau gydytiems tiriamiesiems, kuriems diagnozuotas MSV su aptikta RET mutacija, duomenų suvestinė pateikta 11 lentelėje.

11 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	152
Objektyvus atsakas (PA + DA)	
% (95% PI)	77,6 (70,2, 84,0)
Pilnas atsakas, n (%)	19 (12,5)
Dalinis atsakas, n (%)	99 (65,1)
Atsako trukmė (mėnesiai)*	
Mediana (95% PI)	45,3 (33,6, NN)
Pacientų, kuriems pasireiškė nurodytos trukmės atsakas, dalis (%)	
≥ 12 mėnesių (95% PI)	83,0 (74,6, 88,8)
≥ 24 mėnesiai (95% PI)	66,4 (56,3, 74,7)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. NN = nenustatoma. DA = dalinis atsakas.

* Stebėjimo trukmės mediana – 38,3 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 23,0, 46,1).

Duomenų uždarymo data: 2023 m. sausio 13 d.

Kiti solidiniai navikai su aptikta RET geno fuzija

Buvo tirtas veiksmingumas 75 pacientams, sergantiems kitokiais nei NSLPV ar skydliaukės vėžys navikais su aptikta *RET* geno fuzija ir liga progresavo vartojant ar po ankstesnio gydymo sisteminio poveikio vaistinėmis preparatais arba nebuvo kitų tinkamų gydymo galimybių. Amžiaus mediana – 59 metai (kitimo sritis – nuo 21 iki 92); 50,7% tiriamųjų buvo moteriškos lyties; 60,0% – baltaodžiai, 34,7% – azijiečiai ir 4,0% – juodaodžiai; funkcinė būklė pagal *ECOG* – 0-1 (90,6%) arba 2 (9,3%) ir 96,0% pacientų, sergančių metastazavusia liga. Šešiasdešimt devyni pacientai (92,0%) anksčiau buvo vartoję sisteminio poveikio vaistinių preparatų, o pirmesnių sisteminio gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 2 pirmesni sisteminio gydymo būdai (kitimo sritis – nuo 0 iki 9) ir 36,0% buvo gydyti 3 ar daugiau pirmesnių sisteminio gydymo būdų. Pacientų, pirmiau gydytų selektyviu *RET* inhibitoriumi, nebuvo. Dažniausiai pasitaikė gaubtinės žarnos (29,3%), kasos (24,0%), seilių liaukos (6,7%) vėžys, sarkoma (6,7%) ir cholangiokarcinoma (6,7%). Dažniausi fuzijos partneriai buvo *NCOA4* (38,7%), *CCDC6* (20,0%) ir *KIF5B* (8,0%). Veiksmingumo gydant kitokius nei NSLPV arba skydliaukės vėžys solidinius navikus su aptikta *RET* geno fuzija duomenų santrauka pateikta 12 ir 13 lentelėse.

12 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	75
Objektyvus atsakas (PA+DA)	
% (95% PI)	46,7 (35,1, 58,6)
Pilnas atsakas n (%)	4 (5,3)
Dalinis atsakas n (%)	31 (41,3)
Atsako trukmė (mėnesiai)*	
Mediana (95% PI)	24,54 (11,2, 49,1)
Pacientų, kuriems pasireiškė nurodytos trukmės atsakas, dalis (%)	
≥ 6 mėnesių (95% PI)	82,0 (64,2, 91,5)
≥ 12 mėnesių (95% PI)	68,6 (49,3, 81,8)
≥ 24 mėnesių (95% PI)	52,5 (32,6, 69,0)
≥ 36 mėnesių (95% PI)	43,3 (24,0, 61,1)

* Stebėjimo trukmės mediana – 32,23 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 11,2, 40,9)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. NN = nenustatoma. DA = dalinis atsakas.

Duomenų uždarymo data: 2025 m. vasario 14 d.

13 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė pagal naviko rūšį

Naviko tipas	Pacientai (N = 75)	OAD (NDPK įvertinimas)		AT Kitimo sritis (mėnesiai)
		n (%)	95% PI	
Storosios ir tiesiosios žarnos	22	10 (45,5)	24,4 (67,8)	4,63, 36,14+
Kasos	18	9 (50,0)	26,0, 74,0	2,50, 52,14
Seilių liaukos	5	3 (60,0)	14,7, 94,7	5,72, 37,19
Cholangiokarcinoma	5	2 (40,0)	5,3, 85,3	7,36, 14,82
Sarkoma	5	2 (40,0)	5,3, 85,3	3,71, 56,51+
Odos karcinoma	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	27,14
Pirminis nežinomas	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	9,23
Krūties	2	DA, PA	15,8, 100,0	2,30+, 17,28

Naviko tipas	Pacientai (N = 75)	OAD (NDPK įvertinimas)		AT Kitimo sritis (mėnesiai)
		n (%)	95% PI	
Ksantogranulioma	2	NN, NN ^a	0,0, 84,2	NT
Karcinoidas	1	DA	2,5, 100,0	49,08
Kiaušidžių	1	DA	2,5, 100,0	28,55+
Plaučių karcinosarkoma	1	NN	0,0, 97,5	NT
Tiesiosios žarnos neuroendokrininis	1	NN	0,0, 97,5	NT
Plonųjų žarnų	1	PA	2,5, 100,0	24,54
Neuroendokrininis	1	DA	2,5, 100,0	23,13
Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys	1	SL	0,0, 97,5	NT
Skrandžio ir stemplės jungties	1	SL	0,0, 97,5	NT
Kasos neuroendokrininis	1	DA	2,5, 100,0	17,51+
Skrandžio	1	SL	0,0, 97,5	NT

+ nurodo tebevykstantį atsaką.

^a Vieno paciento, sergančio ksantogranulioma, liga negalėjo būti įvertinta NDPK, nes vienintelė ligos vieta buvo oda. Remiantis tyrėjo įvertinimu, šiam pacientui pasireiškė PA.

AT = atsako trukmė, DA = dalinis atsakas, NN = nenustatoma, NT = netaikoma, OAD = objektyvaus atsako dažnis, PA = pilnas atsakas, PI = pasikliautinas intervalas, SL = stabili liga.

Duomenų uždarymo data: 2025 m. vasario 14 d.

Vėžys su aptikta *RET* geno fuzija yra retas, todėl buvo tiriami kelių rūšių navikai, o kai kurių rūšių navikais sergančių pacientų skaičius buvo mažas, todėl kiekvienos rūšies naviko OAD įvertis yra neapibrėžtas. OAD visoje populiacijoje gali neatspindėti tikėtino atsako tam tikros rūšies naviko atveju.

Vaikų populiacija

Remiantis 2023 m. sausio 13 d. duomenimis, 10 vyresnių kaip 12, bet jaunesnių kaip 21 metų pacientų, kuriems diagnozuotas skydliaukės vėžys su aptikta *RET* geno fuzija, buvo gydyti *LIBRETTO-121* tebevykstantis 1/2 fazės tyrimas, kuriame dalyvauja vaikų populiacijos pacientais, kuriems diagnozuotas išplitęs solidinis arba pirminis CNS navikas su aktyvuojančiu *RET* pakitimu) tyrimo metu. Aštuoni (8) iš 10 šių pacientų buvo jaunesni kaip 18 metų. Keturi (4) iš 10 šių pacientų pirmiau buvo gydyti tik radioaktyviuoju jodu, 2-iems pirmiau buvo skirtas sisteminis gydymas, kurio metu nebuvo vartojamas radioaktyvusis jodas, o 4 pacientai pirmiau nebuvo gydyti jokiais sisteminio poveikio vaistais. Objektyvaus atsako dažnis NDPK įvertinimu visiems 10 pacientų buvo 60,0% (95% PI: 26,2, 87,8). 3 pacientams buvo patvirtintas pilnas atsakas ir 3 pacientams buvo patvirtintas dalinis atsakas.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti 6 mėnesių ir jaunesnių pacientų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, gydymo selperkatnibu tyrimų duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti selperkatnibu tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pacientų, kuriems diagnozuoti atsinaujinantys ar gydymui atsparūs solidiniai navikai, įskaitant solidinį naviką su aptikta *RET* geno fuzija, medulinį skydliaukės vėžį su *RET* mutacija ir kitokius navikus su *RET* pokyčiais ar suaktyvėjimu, pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Selperkatinibo farmakokinetinės savybės buvo tirtos pacientams, kuriems buvo diagnozuotas vietiskai išplitęs arba metastazavęs solidinis navikas, vartojant 160 mg dozę du kartus per parą, jeigu nenurodyta kitaip. Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai vartojant nuo 20 mg vieną kartą per parą iki 240 mg du kartus per parą selperkatinibo dozes, buvo stebėta tiesinė AUC ir C_{max} didėjimo priklausomybė nuo dozės.

Nusistovėjusi pusiausvyrinė koncentracija buvo pasiekta maždaug po 7 parų, o kaupimo koeficiento mediana po 160 mg dozės du kartus per parą vartojimo buvo 3,4 karto. Selperkatinibo nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai vidutinė [kintamumo koeficientas (angl. *coefficient of variation*, $CV\%$)] $C_{max} - 2\,980$ (53%) ng/ml, $AUC_{0-24h} - 51\,600$ (58%) ng*val./ml.

Tyrimai *in vivo* atskleidė, kad selperkatinibas yra silpnas P-gp inhibitorius.

Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad selperkatinibas, esant kliniškai reikšmingoms jo koncentracijoms, neslopina ir nesužadina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6.

Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad selperkatinibas slopina *MATE1* ir *BCRP*, bet, esant kliniškai reikšmingoms jo koncentracijoms, neslopina OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP ir *MATE2-K*. Selperkatinibas, slopinamas *MATE1*, mažina kreatinino sekreciją inkstų kanalėliuose ir gali padidinti kreatinino koncentraciją serume.

Selperkatinibo kietosios kapsulės ir plėvele dengtos tabletės yra bioekvivalentiškos.

Absorbcija

Išgėrus 160 mg dozę, Retsevmio buvo greitai absorbuojamas, T_{max} – maždaug 2 valandos. Išgerto vaistinio preparato absoliutaus biologinio įsisavinamumo geometrinis vidurkis – 73,2% (kitimo sritis: 60,2-81,5%).

Maisto poveikis

Palyginti su nevalgius išgerto selperkatinibo AUC ir C_{max} , selperkatinibo AUC po vienos 160 mg dozės išgėrimo kartu su labai riebiu maistu sveikų tiriamųjų organizme padidėjo 9%, o C_{max} sumažėjo 14%. Nelaikoma, kad tokie pokyčiai galėtų būti kliniškai reikšmingais. Todėl selperkatinibą galima vartoti valgant arba be maisto.

Pasiskirstymas

Vidutinis ($CV\%$) selperkatinibo pasiskirstymo tūris (V_{ss}/F), kuris buvo įvertintas analizuojant FK duomenis populiacijoje, selperkatinibo išgėrusių suaugusių pacientų organizme yra 203,1 (69%) l. 96% selperkatinibo prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų *in vitro* ir prisijungimas nepriklauso nuo koncentracijos. Koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis – 0,7.

Biotransformacija

Selperkatinibo metabolizmą daugiausia veikia CYP3A4. Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną žymėtojo [^{14}C] 160 mg selperkatinibo dozę, nepakitęs selperkatinibas sudarė 86% išmatuotos radioaktyvios medžiagos plazmoje.

Eliminacija

Vidutinis ($CV\%$) selperkatinibo klirensas (CL/F) iš selperkatinibo išgėrusių suaugusių pacientų organizmo yra 5,5 (45%) l/val., o pusinis eliminacijos laikas – 26,5 valandos. Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną žymėtojo [^{14}C] 160 mg selperkatinibo dozę, 69% suvartotos radioaktyvios medžiagos pasišalino su išmatomis (14% nepakitusios medžiagos pavidalu), o 24% – su šlapimu (11,5% nepakitusios medžiagos pavidalu).

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis ir kūno masė

Amžius (kitimo sritis: nuo 12 iki 92 metų) arba lytis nedarė kliniškai reikšmingo poveikio Retsevmio farmakokinetinėms savybėms. Pacientų, kurių kūno masė yra mažesnė nei 50 kg, gydymą Retsevmio reikia pradėti 120 mg doze du kartus per parą, o pacientų, kurių kūno masė yra 50 kg ar didesnė, gydymą Retsevmio reikia pradėti 160 mg doze du kartus per parą.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tiriamųjų, kuriems buvo lengvas sutrikimas pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, organizme selperkatinibo $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 7%, o tiriamųjų, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo sutrikimas, – 32%. Taigi, vartojant 160 mg dozę, selperkatinibo ekspozicija (AUC) tiriamųjų, kuriems pasireiškia lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasės pagal *Child-Pugh*), organizme yra panaši į ekspoziciją sveikų tiriamųjų organizme.

Tiriamųjų, kuriems pasireiškė sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), organizme selperkatinibo $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 77%. Klinikinių tyrimų duomenų apie selperkatinibo saugumą pacientams, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka. Todėl pacientams, kuriems yra diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis klinikinio farmakologijos tyrimo, kurio metu buvo vartota vienkartinė 160 mg selperkatinibo dozė, duomenimis, ekspozicija (AUC) tiriamųjų, kuriems pasireiškia lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme nepakito. Tyrimų su galutinės stadijos inkstų liga (aGFG mažesnis kaip 15 ml/min.) sergančiais pacientais ir pacientais, kuriems atliekamos dializės, neatlikta.

Vaikų populiacija

Remiantis ribotais farmakokinetikos duomenimis, paauglių pacientų (12-18 metų) C_{max} ir AUC buvo panašūs į suaugusiųjų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksiškumui apibūdinti buvo atlikti kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su žiurkių jaunikliais bei paauglėmis ar suaugusiomis žiurkėmis ir paauglėmis ar suaugusiomis miniatiūrinėmis kiaulėmis. Bendri toksinio poveikio organai taikiniai buvo kraujodaros sistema, limfoidiniai audiniai, liežuvis, kasa, virškinimo organai, epifizių augimo plokštelė ir patinų reprodukcijos audiniai. Apskritai, toksiškumas šiems organams buvo grįžtamas, išskyrus, toksinį poveikį jauniklių, paauglių ir suaugusių gyvūnų sėklidėms bei žiurkių jauniklių augimo plokštelių pokyčius. Grįžtamasis toksiškumas pastebėtas tik miniatiūrinių kiaulių kiaušidėse. Vartojant dideles dozes, toksinis poveikis virškinimo traktui sukėlė sergamumą, kai ekspozicijos miniatiūrinių kiaulių organizme buvo mažesnės už nustatytą rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme. Remiantis tyrimo su miniatiūrinėmis kiaulėmis duomenimis, patelėms pasireiškė nežymus, grįžtamasis QTc intervalo pailgėjimo padidėjimas maždaug 12%, palyginti su kontroline grupe, ir 7%, palyginti su prieš dozę buvusiais rodmenimis. Tik žiurkėms pasireiškusio toksinio poveikio organai taikiniai buvo priešakinis dantis, kepenys, makštis, plaučiai, dvylikapirštės žarnos (Brunner) liauka ir su hiperfosfatemija susijusi

daugelio audinių mineralizacija. Šis toksinis poveikis, pasireiškęs tik šiuose organuose žiurkėms, buvo grįžtamas.

Toksiškumas jaunikliams

Maždaug 0,5-2 kartus didesnė už ekspoziciją suaugusio žmogaus organizme selperkatinibo ekspozicija sukėlė jaunesnių kaip 21 paros žiurkių mirtį. Panašią ekspoziciją toleravo 21 paros ir vyresnės žiurkės.

Vartojant selperkatinibą, žiurkių jaunikliams bei paauglėms ar suaugusioms žiurkėms ir paauglėms ar suaugusioms miniatiūrinėms kiaulėms su atviromis augimo plokštelėmis atsirado mikroskopinių augimo plokštelės kremzlės (fizės) hipertrofijos, hiperplazijos ir displazijos pokyčių. Žiurkių jauniklių augimo plokštelių displazija buvo negrįžtama ir susijusi su mažesniu šlaunikaulio ilgiu bei kaulų mineralinio tankio sumažėjimu. Skeleto pokyčiai buvo stebimi, kai ekspozicija buvo lygiavertė tai, kuri atsiranda rekomenduojamą 160 mg dozę du kartus per parą vartojančių suaugusių pacientų organizme.

Žiurkių patinų jaunikliams vartojant selperkatinibą ir leidus pasiekti reprodukcinį amžių, nutraukus vartojimą, susiporavusių su negydytomis žiurkių patelėmis gyvūnų reprodukcinė funkcija susilpnėjo. Sumažėjo vaisingumo ir kopuliacijos rodikliai, padaugėjo netekčių prieš ir po implantacijos bei sumažėjo gyvybingų embrionų skaičius, kai ekspozicija buvo maždaug 3,4 karto didesnė už veiksmingą ekspoziciją suaugusių žmonių organizme.

Genotoksiškumas

Gydamosios selperkatinibo dozės nesukėlė genotoksinio poveikio. Žiurkių mikrobranduolių tyrimo *in vivo* duomenimis, selperkatinibas sukėlė poveikį, kai koncentracijos buvo 7 kartus didesnės už C_{max} žmogaus, vartojančio 160 mg dozę du kartus per parą. Mikrobranduolių tyrimo *in vitro* su žmogaus periferinio kraujo limfocitais duomenimis, pastebėtas neabejotinas atsakas, kai koncentracijos buvo maždaug 485 kartus didesnės už C_{max} , vartojant dozę žmogui.

Mutagenezė

Selperkatinibas nesukėlė mutacijų bakterijų mutageniškumo mėginiuose.

Kancerogeniškumas

Ilgalaikių tyrimų galimam selperkatinibo kancerogeniškumui įvertinti neatlikta.

Embriotoksiškumas ir teratogeniškumas

Remiantis su gyvūnais atliktų toksinio poveikio reprodukcijai ir tokio poveikio atsiradimo mechanizmo tyrimų duomenimis, nėštumo metu moterų vartojamas selperkatinibas gali pažeisti vaisių. Besiveisiančioms žiurkėms organogenezės laikotarpiu vartojant selperkatinibą, esant maždaug tokiai pat ekspozicijai motininės patelės organizme, kokia būna rekomenduojamą 160 mg dozę du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme, pasireiškė embrionų žūtis ir apsigimimai.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tyrimų su žiurkėmis ir miniatiūrinėmis kiaulėmis duomenys rodo, kad selperkatinibas gali sutrikdyti vyrų ir moterų vaisingumą.

Vaisingumo tyrime su žiurkių patiniais buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas lytinių ląstelių sumažėjimas ir spermatidų susilaikymas, esant mažesnėms už klinikines ekspozicijoms, atsižvelgiant į AUC (0,2 klinikinės ekspozicijos žmogaus, vartojančio rekomenduojamą dozę, organizme). Toks poveikis buvo susijęs su organų masės sumažėjimu, spermatozoidų judrumo sumažėjimu ir nenormalių spermatozoidų skaičiaus padidėjimu, kai ekspozicija buvo dvigubai didesnė už ekspoziciją žmogaus, vartojančio rekomenduojamą dozę, organizme. Vaisingumo tyrimo duomenimis, žiurkių patinų mikroskopiniai duomenys sutapo su kartotinių dozių tyrimo su žiurkėmis ir miniatiūrinėmis

kiaulėmis, kuriame nuo dozės priklausoma, negrįžtama sėklidžių degeneracija buvo susijusi su spermatozoidų sumažėjimu prielipo ertmėje, esant mažesnėms už klinikines ekspozicijoms, atsižvelgiant į *AUC* (0,1-0,4 klinikinės ekspozicijos žmogaus, vartojančio rekomenduojamą dozę, organizme).

Remiantis žiurkių patelių visumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimo duomenimis, pastebėtas estrogeninių ciklų skaičiaus sumažėjimas ir embrionų letališkumas, kai ekspozicija, atsižvelgiant į *AUC*, buvo maždaug tokia pat, kaip klinikinė ekspozicija žmogaus, vartojančio rekomenduojamą dozę, organizme. Kartotinių dozių tyrimo su žiurkėmis duomenimis, buvo pastebėtas grįžtamasis makšties gleivėjimas su atskirų ląstelių ragėjimu ir pakitusiais estrogeniniais ciklais, esant kliniškai reikšmingoms ekspozicijoms, atsižvelgiant į *AUC*. Miniatiūrinių kiaulių organizme buvo pastebėtas geltonkūnių ir (arba) geltonkūnio cistų sumažėjimas, kai ekspozicija, atsižvelgiant į *AUC*, buvo mažesnė už klinikines (0,07-0,3 klinikinės ekspozicijos žmogaus, vartojančio rekomenduojamą dozę, organizme).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Kapsulės apvalkalas

Retsevmo 40 mg kietosios kapsulės
Želatina
Titano dioksidas (E171)
Geležies oksidas (E172)

Retsevmo 80 mg kietosios kapsulės
Želatina
Titano dioksidas (E171)
Briliantinis mėlynasis FCF (E133)

Kapsulės juodojo rašalo sudėtis

Šelakas
Etanolis (96%)
Izopropilo alkoholis
Butanolis
Propilenglikolis
Išgrynintas vanduo
Koncentruotas amoniako tirpalas
Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Plastikiniai buteliukai

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 DTPE buteliukas su užsukamuoju plastikiniu dangteliu.

Retsevm 40 mg kietosios kapsulės

Retsevm 40 mg tiekiamas 60 kietųjų kapsulių DTPE buteliukas.

Retsevm 80 mg kietosios kapsulės

Retsevm 80 mg tiekiami 60 ir 120 kietųjų kapsulių DTPE buteliukai.

Lizdinių plokštelių pakuotė

Retsevm 40 mg kietosios kapsulės

Tiekiamos polichlorotrifluoroetileno ir polivinilchlorido (PCTFE / PVC) lizdinės plokštelės, sandariai uždarytos aliuminio folija lizdinės plokštelės kortelėje. Pakuotėje yra 14, 42, 56 arba 168 kietųjų kapsulių.

Retsevm 80 mg kietosios kapsulės

Tiekiamos PCTFE / PVC lizdinės plokštelės, sandariai uždarytos aliuminio folija lizdinės plokštelės kortelėje. Pakuotėje yra 14, 28, 56 arba 112 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpsseweg 83
3528BJ Utrecht
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. vasario 11 d.

Paskutinio perregistravimo data 2025 m. sausio 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Retsevm 40 mg plėvele dengtos tabletės
Retsevm 80 mg plėvele dengtos tabletės
Retsevm 120 mg plėvele dengtos tabletės
Retsevm 160 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Retsevm 40 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg selperkatinibo.

Retsevm 80 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg selperkatinibo.

Retsevm 120 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 120 mg selperkatinibo.

Retsevm 160 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 160 mg selperkatinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Retsevm 40 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai pilkos spalvos, apvali tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „5340“, o kitoje – „Ret 40“. Tabletės skersmuo – maždaug 6 mm.

Retsevm 80 mg plėvele dengtos tabletės

Tamsiai raudonai violetinės spalvos, apvali tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „6082“, o kitoje – „Ret 80“. Tabletės skersmuo – maždaug 7,3 mm.

Retsevm 120 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai violetinės spalvos, apvali tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „6120“, o kitoje – „Ret 120“. Tabletės skersmuo – maždaug 8,75 mm.

Retsevm 160 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rausvos spalvos, apvali tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „5562“, o kitoje – „Ret 160“. Tabletės skersmuo – maždaug 9,75 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Retsevmo monoterapija skirta gydyti suaugusiesiems, kuriems yra diagnozuotas:

- išplitęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) su *RET* geno fuzija anksčiau negydytiems *RET* inhibitoriumi;
- išplitę solidiniai navikai su aptikta *RET* geno fuzija, kai galimų gydymo būdų, nesusijusių su *RET*, klinikinė nauda yra nepakankama arba tokio gydymo galimybės yra išnaudotos (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Retsevmo monoterapija skirta gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, kuriems yra diagnozuotas:

- išplitęs skydliaukės vėžys su *RET* geno fuzija, kuris yra atsparus radioaktyvaus jodo poveikiui (jei radioaktyvusis jodas yra tinkamas);
- išplitęs medulinis skydliaukės vėžys (MSV) su *RET* geno mutacija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Retsevmo turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis priešvėžinio gydymo patirties.

RET testavimas

RET geno mutacija (MSV atveju) arba fuzija (visų kitų rūšių navikų atvejais) turi būti patvirtintos validuotu testu prieš pradedant gydymą Retsevmo.

Dozavimas

Rekomenduojama Retsevmo dozė priklauso nuo kūno masės:

- mažesnė kaip 50 kg: 120 mg du kartus per parą;
- 50 kg ar didesnė: 160 mg du kartus per parą.

Pacientui, kuris vemia arba praleidžia dozę, reikia nurodyti, kad kitą dozę išgertų plane numatytu laiku (papildomos dozės vartoti negalima).

Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksiškumas.

Skiriant kartu su stipraus poveikio CYP3A inhibitoriumi, tuo metu vartotą selperkatinibo dozę reikia sumažinti 50 %. Nutraukus gydymą CYP3A inhibitoriumi, selperkatinibo dozę reikia padidinti (po 3–5 inhibitoriaus pusinių periodų) iki dozės, kuri buvo vartota prieš pradedant gydymą inhibitoriumi.

Dozės keitimai

Norint suvaldyti kai kurias nepageidaujamas reakcijas, gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinti dozę. Retsevmo dozės keitimas apibendrintas 1 ir 2 lentelėse.

1 lentelė. Retseymo dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms, atsižvelgiant į kūno masę

Dozės keitimas	Suaugusiems ir paaugliams ≥50 kg	Suaugusiems ir paaugliams <50 kg
Pradinė dozė	160 mg per burną du kartus per parą	120 mg per burną du kartus per parą
Pirmasis dozės mažinimas	120 mg per burną du kartus per parą	80 mg per burną du kartus per parą
Antrasis dozės mažinimas	80 mg per burną du kartus per parą	40 mg per burną du kartus per parą
Trečiasis dozės mažinimas	40 mg per burną du kartus per parą	Netaikoma

2 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą (NRV)		Dozės keitimas
Alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas	3 arba 4 laipsnio	- Laikina sustabdyti dozavimą, kol toksiškumas sumažės iki pradinio lygio (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Atnaujinti dozavimą, dozę sumažinus 2 lygiais. - Jeigu po ne trumpesnio kaip 2 savaičių laikotarpio selperkatnibas yra toleruojamas nepasikartojant ALT ar AST aktyvumo padidėjimui, dozę padidinti 1 lygiu. - Jeigu selperkatnibas yra toleruojamas nepasikartojant ne trumpiau kaip 4 savaites, dozę padidinti iki tokios, kuri buvo vartota prieš atsirandant 3 ar 4 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimui. - Jeigu, nepaisant dozės pakeitimo, pasikartoja 3 ar 4 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimas, visam laikui nutraukti selperkatnibo vartojimą.

Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą (NRV)		Dozės keitimas
Padidėjęs jautrumas	Visų laipsnių	• Laikina sustabdyti dozavimą, kol toksiškumas išnyks, ir pradėti vartoti 1 mg/kg kortikosteroidų dozę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Atnaujinti selperkatinibo vartojimą, skiriant 40 mg du kartus per parą, toliau tęsiant gydymą steroidu. Jeigu padidėjęs jautrumas atsinaujina, selperkatinibo vartojimą nutraukti. • Praėjus ne mažiau kaip 7 paroms, selperkatinibą toleruojant be padidėjusio jautrumo atsinaujinimo, palaipsniui didinti selperkatinibo dozę, didinant po 1 dozės lygį kas savaitę, kol pasiekama iki padidėjusio jautrumo atsiradimo vartota dozė. Jeigu selperkatinibas, vartojant galutinę dozę, yra toleruojamas nepasikartojant padidėjusiam jautrumui ne trumpiau kaip 7 paras, palaipsniui sumažinti steroido dozę.
QT intervalo pailgėjimas	3 laipsnio	• Laikina sustabdyti dozavimą, jeigu QTcF intervalas yra >500 ms, kol QTcF vėl taps <470 ms ar pradinio ilgio (žr. 4.4 skyrių). • Atnaujinti gydymą selperkatinibu, skiriant vartoti vienu lygiu mažesnę dozę.
	4 laipsnio	• Jeigu QT pailgėjimas išlieka nekontroliuojamas po dviejų dozės sumažinimų arba pacientui pasireiškia sunkios aritmijos požymių ar simptomų, visam laikui nutraukti selperkatinibo vartojimą.
Hipertenzija	3 laipsnio	• Paciento kraujospūdis turi būti kontroliuojamas prieš pradedant gydymą. • Pasireiškus medicininiu požiūriu reikšmingai hipertenzijai, selperkatinibo vartojimą reikia laikinai sustabdyti, kol kraujospūdis taps kontroliuojamu skiriant antihipertenzinių vaistinių preparatų. Jeigu būtina, atsižvelgiant į klinikinę būklę, dozavimą reikia atnaujinti, skiriant vartoti vienu lygiu mažesnę dozę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
	4 laipsnio	• Jeigu medicininiu požiūriu reikšmingos hipertenzijos sureguliuoti nepavyksta, visam laikui nutraukti selperkatinibo vartojimą.

Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą (NRV)		Dozės keitimas
Kraujavimo reiškiniai	3 laipsnio	- Laikina sustabdyti selperkatinibo vartojimą, kol toksiškumas išnyks iki pradinio lygio. Atnaujinti vartojimą, skiriant mažesnę dozę. - Jeigu po dozės pakeitimo 3 laipsnio reiškinys atsinaujina, selperkatinibo vartojimą nutraukti visam laikui.
	4 laipsnio	Visam laikui nutraukti selperkatinibo vartojimą.
Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas	2 laipsnio	- Sustabdyti selperkatinibo vartojimą, kol toksiškumas išnyks. - Atnaujinti gydymą mažesne doze. - Nutraukti selperkatinibo vartojimą, jeigu IPL / pneumonitas atsinaujina.
	3 arba 4 laipsnio	Nutraukti selperkatinibo vartojimą.
Kitos nepageidaujamos reakcijos	3 arba 4 laipsnio	- Laikina sustabdyti selperkatinibo vartojimą, kol toksiškumas išnyks iki pradinio lygio. Atnaujinti vartojimą, skiriant mažesnę dozę. - Jeigu po dozės pakeitimo 4 laipsnio reiškinys atsinaujina, selperkatinibo vartojimą nutraukti visam laikui.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Atsižvelgiant į amžių, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Gydant selperkatinibu pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių ar veiksmingumo 65 metų ir vyresniems pacientams, palyginti su jaunesniais, skirtumų nepastebėta. Duomenų apie 75 metų ir vyresnius pacientus nepakanka.

Sutrikusi inkstų funkcija

Dozės keisti pacientams, kuriems pasireiškia lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nereikia. Duomenų apie pacientus, sergančius galutinės stadijos inkstų liga, arba pacientus, kuriems atliekamos dializės, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Svarbu atidžiai stebėti pacientus, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi. Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas (A klasės pagal *Child Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus (C klasės pagal *Child Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, reikia vartoti 80 mg selperkatinibo dozę du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Retsevmio negalima vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams.

Duomenų apie vaikus ir paauglius, kuriems diagnozuoti navikai su aptikta *RET* geno fuzija, nėra, išskyrus skydliaukės vėžį su aptikta *RET* geno fuzija.

Retsevmio skirtas gydyti pacientus nuo 12 metų, kuriems diagnozuotas MSV, turinčius *RET* mutacijų ir skydliaukės vėžys su nustatyta *RET* geno fuzija (žr. 5.1 skyrių). Yra labai mažai gydymo duomenų apie vaikų ir jaunesnių kaip 18 metų paauglių, sergančių MSV su *RET* mutacijomis ir skydliaukės vėžiu su nustatyta *RET* geno fuzija. Dozę pacientams reikia apskaičiuoti pagal kūno masę (žr. 4.2 skyrių). Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), reikia stebėti ar paauglių augimo zonos yra atviros. Atsižvelgiant į bet kokio augimo plokštelės sutrikimo sunkumą bei individualų rizikos ir naudos įvertinimą, reikia spręsti dėl gydymo pertraukos arba nutraukimo.

Vartojimo metodas

Retsevmio yra skirtas vartoti per burną.

Reikia nuryti visą tabletę, kad būtų užtikrintas pastovus veikimas (prieš nuryjant, tabletės negalima traiškyti, kramtyti ar padalyti). Galima vartoti su maistu arba nevalgius. Jeigu didesnę tabletę sunku nuryti visą, pacientas gali išgerti reikiamą dozę, vartodamas keletą mažesnių tablečių.

Dozes pacientai turi išgerti maždaug tuo pačiu laiku kiekvieną dieną.

Kartu su protonų siurblio inhibitoriumi vartojamą Retsevmio reikia išgerti su maistu (žr. 4.5 skyrių).

Retsevmio reikia išgerti, likus 2 valandoms iki arba praėjus 10 valandų po kartu vartojamų H₂ receptorių blokatorių išgėrimo (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Veiksmingumas gydant įvairių rūšių navikus

Selperkatinibo nauda buvo nustatyta, atlikus vienos grupės tyrimus, apėmusius palyginti nedidelę pacientų, kurių navikuose buvo aptikta *RET* genų fuzijų, imtį. Palankus selperkatinibo poveikis buvo nustatytas, atsižvelgiant į objektyvaus atsako dažnį ir atsako trukmę nedideliame skaičiui navikų rūšių. Poveikis gali kiekibiškai skirtis, priklausomai nuo naviko rūšies, taip pat nuo gretutinių genomo pokyčių (žr. 5.1 skyrių). Todėl selperkatinibą reikia vartoti tik tada, kai nėra gydymo galimybių, kurių klinikinė nauda yra nustatyta, arba jei tokie gydymo būdai jau išnaudoti (t. y. nėra tinkamų gydymo būdų).

Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas

Gauta pranešimų, apie selperkatinibu gydytus pacientus ištikusius sunkius, gyvybei pavojingus ar mirtinus IPL / pneumonito atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti, ar jiems neatsiranda IPL / pneumonitą rodančių plaučių simptomų. Jeigu pasireiškia ūminiai ar pasunkėja kvėpavimo organų simptomai, kurie gali rodyti IPL (pvz., dusulys, kosulys, karščiavimas), selperkatinibo vartojimą reikia sustabdyti, o pacientus nedelsiant ištirti, ar nėra IPL, ir tinkamai juos gydyti. Atsižvelgiant į IPL / pneumonito sunkumą, reikia susilaikyti nuo selperkatinibo dozės vartojimo, dozę sumažinti arba gydymą nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Alaninaminotransferazės (ALT) ar aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas

Selperkatinibo vartojantiems pacientams buvo nustatytas 3 ir didesnio laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas bei 3 ir didesnio laipsnio AST aktyvumo padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Reikia matuoti ALT ir AST aktyvumą prieš pradedant gydymą selperkatinibu, kas 2 savaites per pirmuosius 3 gydymo mėnesius, kas mėnesį kitus 3 gydymo mėnesius arba kitaip, kai yra klinikinių indikacijų. Atsižvelgiant į ALT ar AST aktyvumo padidėjimą, gali prireikti selperkatinibo dozės pakeitimo (žr. 4.2 skyrių).

Hipertenzija

Buvo pranešta, kad selperkatinibo vartojantiems pacientams pasireiškė hipertenzija (žr. 4.8 skyrių). Paciento kraujospūdis turi būti kontroliuojamas prieš pradedant gydymą selperkatinibu, matuojamas gydymo selperkatinibu metu ir gydomas, jeigu reikia, skiriant įprastą antihipertenzinį gydymą. Atsižvelgiant į kraujospūdžio padidėjimo laipsnį, gali prireikti koreguoti selperkatinibo dozę (žr. 4.2 skyrių). Jeigu pasireiškia medicininis požūrius reikšminga hipertenzija, kurios nepavyksta

sureguliuoti skiriant antihipertenzinį gydymą, selperkatinibo vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui.

QT intervalo pailgėjimas

Buvo pranešta, kad selperkatinibą vartojantiems pacientams pasireiškė QT intervalo pailgėjimas (žr. 5.1 skyrių). Selperkatinibo vartoti reikia atsargiai pacientams, kuriems pasireiškia tokie sutrikimai, kaip įgimtas ilgo QT intervalo sindromas ar įgytas ilgo QT intervalo sindromas arba kitos būklės, kurios yra aritmijų jautrinamieji veiksniai.

Prieš pradėdant gydymą selperkatinibu, pacientų QTcF intervalas turi būti 470 ms arba trumpesnis, o elektrolitų koncentracijos serume normos ribose. Reikia užrašyti visų pacientų elektrokardiogramas ir išmatuoti elektrolitų koncentracijas serume praėjus 1 gydymo selperkatinibu savaitei, ne rečiau kaip vieną kartą per mėnesį per pirmuosius 6 mėnesius arba kitaip, kai yra klinikinių indikacijų, dažnumą koreguoti atsižvelgiant į rizikos veiksnius, įskaitant viduriavimą, vėmimą ir (arba) pykinimą. Prieš pradėdant gydymą selperkatinibu ir gydymo metu reikia koreguoti hipokalemiją, hipomagnezemiją ir hipokalcemiją. Pacientų, kuriuos reikia kartu gydyti QT intervalą ilginančiais vaistiniais preparatais, QT intervalą registruojant EKG reikia matuoti dažniau.

Gali prireikti selperkatinibo dozavimo pertraukos arba dozės keitimo (žr. 4.2 skyrių).

Hipotirozė

Buvo pranešta, kad selperkatinibą vartojantiems pacientams pasireiškė hipotirozė (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama visiems pacientams atlikti pradinį laboratorinį skydliaukės funkcijos tyrimą. Prieš pradėdant gydymą selperkatinibu pacientams, kuriems pirmiau buvo pasireiškusi hipotirozė, reikia skirti gydymą, atsižvelgiant į įprastą medicininę praktiką. Reikia atidžiai stebėti visus pacientus, ar gydymo selperkatinibu metu nepasireiškia skydliaukės funkcijos sutrikimo požymių ir simptomų. Gydymo selperkatinibu metu reikia periodiškai tirti skydliaukės funkciją. Pacientus, kuriems pasireiškia skydliaukės funkcijos sutrikimas, reikia gydyti, atsižvelgiant į įprastą medicininę praktiką, tačiau pacientų atsakas į pakeičiamąją terapiją levotiroksinu (T4) gali būti nepakankamas, nes selperkatinibas gali slopinti levotiroksino virsmą trijodtironinu (T3), ir gali prireikti papildomai skirti liotironino (žr. 4.5 skyrių).

Stipriai CYP3A4 sužadinantys vaistiniai preparatai

Dėl selperkatinibo veiksmingumo sumažėjimo rizikos reikėtų vengti vartoti kartu stipriai CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Vaisingos moterys / moterų ir vyrų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir ne trumpiau kaip vieną savaitę po paskutiniosios selperkatinibo dozės. Vyrų, turintys vaisingų partnerių moterų, gydymo metu ir mažiausiai vieną savaitę po paskutiniosios selperkatinibo dozės turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingumas

Remiantis ikiklinikinių tyrimų saugumo duomenimis, gydant Retsevmu, gali sutrikti vyrų ir moterų vaisingumas (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Prieš gydymą ir vyrai, ir moterys turėtų konsultuotis dėl vaisingumo išsaugojimo.

Padidėjęs jautrumas

Gauta pranešimų apie padidėjusį selperkatinibo vartojančių pacientų jautrumą. Dauguma atvejų buvo nustatyti pacientams, sergantiems NSLPV, kuriems pirmiau buvo skirta imunoterapija antikūnais prieš PD-1 ar PD-L1 (žr. 4.8 skyrių). Padidėjusio jautrumo požymiai ir simptomai apima karščiavimą,

išbėrimą ir sąnarių ar raumenų skausmus, pasireiškiančius kartu su trombocitų skaičiaus sumažėjimu ir aminotransferazių aktyvumo padidėjimu.

Pasireiškus padidėjusiam jautrumui, selperkatinibo vartojimas turi būti laikinai sustabdytas ir pradėtas gydymas steroidu. Atsižvelgiant į padidėjusio jautrumo reakcijų laipsnį, gali prireikti selperkatinibo dozės pakeitimo (žr. 4.2 skyrių). Steroidų vartojimą reikia tęsti tol, kol pasiekama tikslinė dozė ir tada ją mažinti. Jeigu padidėjęs jautrumas atsinaujina, selperkatinibo vartojimą nutraukti visam laikui.

Kraujavimai

Gauta pranešimų apie selperkatinibo vartojantiems pacientams pasireiškusių sunkius, įskaitant mirtino kraujavimo reiškinius (žr. 4.8 skyrių).

Pacientų, kuriems pasireiškia gyvybei pavojingas arba pasikartojantis sunkus kraujavimas, gydymas selperkatinibu turi būti nutrauktas visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Naviko lizės sindromas (NLS)

Pacientams vartojant selperkatinibą, buvo pastebėta NLS atvejų. NLS rizikos veiksniai yra didelis naviko agresyvumas, lėtinis inkstų nepakankamumas prieš pradedant gydymą, oligurija, dehidratacija, hipotenzija ir šlapimo acidozė. Šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti ir gydyti pagal klinikines indikacijas, taip pat reikia apsvarstyti tinkamas profilaktikos priemones, įskaitant hidrataciją.

Šlaunikaulio galvos epifiziolizė vaikų populiacijos pacientams

Buvo pranešta, kad selperkatinibą vartojantiems vaikų populiacijos pacientams (< 18 metų) pasireiškė šlaunikaulio galvos epifiziolizė (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda šlaunikaulio galvos epifiziolizę rodančių simptomų, ir juos gydyti tinkamais medikamentiniais ir chirurginiais būdais.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis selperkatinibo farmakokinetinėms savybėms

Selperkatinibo metabolizmą veikia CYP3A4. Todėl vaistiniai preparatai, kurie gali paveikti CYP3A4 izofermentų aktyvumą, gali keisti selperkatinibo farmakokinetines savybes.

Selperkatinibas yra P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *the Breast Cancer Resistance Protein, BCRP*) substratas *in vitro*, visgi, neatrodo, kad dėl šių pernašos baltymų būtų ribojama per burną vartojamo selperkatinibo absorbcija, nes per burną vartojamo selperkatinibo biologinis prieinamumas yra 73 % ir jo ekspozicija, vartojant kartu su P-gp inhibitoriumi rifampicinu, padidėjo minimaliai (selperkatinibo AUC_{0-24} ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug 6,5 % ir 19 %).

Medžiagos, kurios gali didinti selperkatinibo koncentracijas plazmoje

Kartu su vienkartinė 160 mg selperkatinibo doze pavartojus itrakonazolo (stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorius), selperkatinibo C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai maždaug 30 % ir 130 %, palyginti su vieno selperkatinibo vartojimu. Vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A ir (arba) P-gp inhibitoriais, įskaitant, bet neapsiribojant ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicinu, pozakonazolu ar nefazodonu, selperkatinibo dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Medžiagos, kurios gali mažinti selperkatinibo koncentracijas plazmoje

Kartu su rifampicinu (stipriai CYP3A4 sužadinantis vaistinis preparatas) vartojamo selperkatinibo AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai maždaug 87 % ir 70 %, palyginti su vieno selperkatinibo vartojimu,

todėl reikia vengti vartojimo kartu su stipriai CYP3A4 sužadinančiomis medžiagomis, įskaitant, bet neapsiribojant karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną, rifabutiną, rifampiciną ir jonažoles (*Hypericum perforatum*).

Selperkatinibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetinėms savybėms (koncentracijos plazmoje padidėjimas)

CYP2C8 jautrūs substratai

Selperkatinibas padidino repaglinido (CYP2C8 substratas) C_{max} ir AUC atitinkamai maždaug 91 % ir 188 % . Todėl reikia vengti vartojimo kartu su CYP2C8 jautriais substratais (pvz.: odiakvinu, cerivastatinu, enzalutamidu, paklitakseliu, repaglinidu, torazemidu, sorafenibu, roziglitazonu, buprenorfinu, seleksipagu, dasabuviru, montelukastu).

CYP3A4 jautrūs substratai

Selperkatinibas padidino midazolamo (CYP3A4 substratas) C_{max} ir AUC atitinkamai maždaug 39 % ir 54 %. Todėl reikia vengti vartojimo kartu su CYP3A4 jautriais substratais (pvz.: alfentaniliu, avanafilu, buspironu, konivaptanu, darifenacinu, darunaviru, ebastinu, lomitapidu, lovastatinu, midazolamu, nalokseglu, nizoldipinu, sakvinaviru, simvastatinu, tipranaviru, triazolamu, vardenafilu).

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie veikia skrandžio pH

Selperkatinibo tirpumas priklauso nuo pH: didėjant pH, tirpumas mažėja. Vartojant kartu su kartotinėmis ranitidino (H_2 receptorių blokatorius) paros dozėmis, išgertomis likus 2 valandoms iki selperkatinibo dozės vartojimo, kliniškai reikšmingų selperkatinibo farmakokinetinių savybių skirtumų nepastebėta.

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra protonų siurblio inhibitoriai

Vartojant kartu su kartotinėmis omeprazolo (protonų siurblio inhibitorius) paros dozėmis, nevalgius išgerto selperkatinibo AUC_{0-INF} ir C_{max} sumažėjo. Retseimo išgėrus su maistu, vartojimas kartu su kartotinėmis omeprazolo paros dozėmis reikšmingai neveikė selperkatinibo AUC_{0-INF} ir C_{max} .

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra pernašos baltymų substratai

Selperkatinibas slopina 1 tipo įvairių vaistų pernašos ir šalinimo iš ląstelės baltymo inkstuose baltymus (angl. *the renal transporter multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1*). Gali pasireikšti selperkatinibo sąveika *in vivo* su kliniškai svarbiais *MATE1* substratais (žr. 5.2 skyrių).

Selperkatinibas yra P-gp ir *BCRP* inhibitorius *in vitro*. *In vivo*, selperkatinibas padidino P-gp substrato dabigatrano C_{max} ir AUC atitinkamai 43 % ir 38 %. Todėl vartojant jautrius P-gp substratus (pvz.: feksofenadiną, dabigatrano eteksilatą, kolchiciną, saksagliptiną), ypač tuos, kurie turi mažą terapinį indeksą (pvz.: digoksinas), reikia imtis atsargumo priemonių (žr. 5.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių veiksmingumas vartojant kartu su selperkatinibu gali būti mažesnis

Selperkatinibas gali slopinti D2 dejodinazę ir todėl mažiau levotiroksino (T4) gali būti verčiama į trijodtironiną (T3). Todėl gali sumažėti pacientų atsakas į pakeičiamąją terapiją levotiroksinu ir pririnkti papildomai skirti liotironino (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys bei moterų ir vyrų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir ne trumpiau kaip vieną savaitę po paskutiniosios selperkatinibo dozės. Vyrų, turintys vaisingų partnerių moterų, gydymo metu ir mažiausiai vieną savaitę po paskutiniosios selperkatinibo dozės turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie selperkatinibą vartojimą moterims nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Retsevmio nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Nėštumo metu jo galima vartoti tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar selperkatinibo išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Gydymo Retsevmio metu žindymą reikia nutraukti ir nežindyti kūdikio ne trumpiau kaip vieną savaitę po paskutiniosios dozės.

Vaisingumas

Selperkatinibo poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, gydymas Retsevmio gali sutrikdyti patinų ir patelių vislumą (žr. 5.3 skyrių). Prieš gydymą ir vyrai, ir moterys turėtų konsultuotis dėl vaisingumo išsaugojimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Retsevmio gali turėti nedidelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant ar valdant mechanizmus tuo atveju, jeigu gydymo Retsevmio metu jaučiasi pavargę arba pasireiškia svaigulys (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pateikiama integruotų duomenų apie nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą (NRV), apie kurias buvo pranešta pacientus gydant selperkatinibu atviru būdu daugelyje centrų atlikto dozės didinimo 1/2 fazės tyrimo (*LIBRETTO-001*) ir dviejų atviru būdu daugelyje centrų atliktų atsitiktinių imčių 3 fazės palyginamųjų tyrimų (*LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531*) metu, dažnį santrauka. Dažniausios ($\geq 1,0\%$) pavojingos NRV yra pneumonija (5,3%), kraujavimas (2,4%), pilvo skausmas (2,1%), natrio koncentracijos serume sumažėjimas (2,0%), viduriavimas (1,5%), padidėjęs jautrumas (1,4%), vėmimas (1,3%), kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas (1,3%), karščiavimas (1,3%), šlapimo takų infekcijos (1,3%), ALT aktyvumo padidėjimas (1,0%) ir AST aktyvumo padidėjimas (1,0%).

Gydymas Retsevmio dėl gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių, neatsižvelgiant į sąsajas, visam laikui buvo nutrauktas 8,8% pacientų. Dažniausios NRV, dėl kurių buvo visam laikui nutrauktas gydymas (3 ar daugiau pacientų), buvo ALT aktyvumo padidėjimas (0,7%), nuovargis (0,5%), AST aktyvumo padidėjimas (0,4%), bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (0,3%), pneumonija (0,3%), trombocitopenija (0,3%), kraujavimas (0,3%) ir padidėjęs jautrumas (0,3%).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Integruoti NRV, apie kurias buvo pranešta pacientus gydant selperkatinibu *LIBRETTO-001*, *LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531* tyrimų metu, dažnio ir sunkumo duomenys yra pateikiami 3 lentelėje.

NRV suklasifikuotos pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnį.

Dažnio grupės apibrėžiamos tokiais apibūdinimais: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Gydymo selperkatinibu trukmės mediana – 30,09 mėnesio (*LIBRETTO-001* tyrimo metu), 16,7 mėnesio (*LIBRETTO-431* tyrimo metu) ir 14,9 mėnesio (*LIBRETTO-531* tyrimo metu).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, pasireiškusios selperkatinibu gydytiems pacientams (N = 1 188)

MedDRA organų sistemų klasės	MedDRA pageidautina sąvoka	Visų laipsnių reakcijų dažnis	≥ 3 laipsnio reakcijų dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcijos ^a	Labai dažnas	Dažnas
	Pneumonija ^b	Labai dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai ^c	Padidėjęs jautrumas ^d	Dažnas	Dažnas
Endokrininiai sutrikimai	Hipotirozė	Labai dažnas	-
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas	Labai dažnas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas ^e	Labai dažnas	Dažnas
	Svaigulys ^f	Labai dažnas	Nedažnas
Širdies sutrikimai	QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas ^g	Labai dažnas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^h	Labai dažnas	Labai dažnas
	Kraujavimas ⁱ	Labai dažnas	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Intersticinė plaučių liga / pneumonitas ^j	Dažnas	Nedažnas
	Chilozinis skystis pleuros ertmėje	Dažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas ^k	Labai dažnas	Dažnas
	Burnos džiūvimas ^l	Labai dažnas	Nedažnas
	Pilvo skausmas ^m	Labai dažnas	Dažnas
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	Nedažnas
	Pykinimas	Labai dažnas	Dažnas
	Vėmimas ⁿ	Labai dažnas	Dažnas
	Stomatitas ^o	Labai dažnas	Nedažnas
	Chilozinis skystis pilvaplovės ertmėje ^p	Dažnas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ^q	Labai dažnas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Šlaunikaulio galvos epifiziolizė ^r	Dažnas	Dažnas

MedDRA organų sistemų klasės	MedDRA pageidautina sąvoka	Visų laipsnių reakcijų dažnis	≥ 3 laipsnio reakcijų dažnis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Erekcijos sutrikimas ^a	Labai dažnas	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Edema ^t	Labai dažnas	Dažnas
	Nuovargis ^u	Labai dažnas	Dažnas
	Karščiavimas	Labai dažnas	Nedažnas
Tyrimai ^v	AST aktyvumo padidėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas
	ALT aktyvumo padidėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas
	Kalcio koncentracijos sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Limfocitų skaičiaus sumažėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas
	Leukocitų skaičiaus sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Albumino koncentracijos sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Kreatinino koncentracijos padidėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Natrio koncentracijos sumažėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas
	Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Trombocitų skaičiaus sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Magnio koncentracijos sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas
	Kalio koncentracijos sumažėjimas	Labai dažnas	Dažnas

^a Šlapimo takų infekcijos – tai šlapimo takų infekcija, cistitas, urosepsis, *escherichia* sukelta šlapimo takų infekcija, *escherichia* sukelta pielonefritas, inkstų infekcija, nitritai šlapime, pielonefritas, uretritas, šlapimo takų bakterinė infekcija ir urogenitalinė grybelinė infekcija.

^b Pneumonija apima pneumoniją, plaučių infekciją, aspiracinę pneumoniją, empiemą, plaučių konsolidaciją, pleuros infekciją, bakterinę pneumoniją, stafilokokinę pneumoniją, atipinę pneumoniją, plaučių abscesą, *pneumocystis jirovecii* sukelta pneumoniją, pneumokokinę pneumoniją, respiracinio sincitinio viruso sukelta pneumoniją, infekcinį skystį pleuros ertmėje ir virusinę pneumoniją.

^c Padidėjusio jautrumo reakcijoms būdingas makulopapulinis išbėrimas dažnai prasidėjo karščiavimu, susijusiu su sąnarių ar raumenų skausmais per pirmąjį paciento gydymo ciklą (paprastai tarp 7-21 parų).

^d Padidėjęs jautrumas apima padidėjusį jautrumą vaistiniams preparatams ir padidėjusį jautrumą.

^e Galvos skausmas apima galvos skausmą, sinusinį galvos skausmą ir įtampos galvos skausmą.

^f Svaigulys apima svaigulį, svaigimą (*vertigo*), būklę prieš apalpstant ir nuo padėties priklausomą svaigulį.

^g QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas apima QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimą ir nenormalų QT intervalą elektrokardiogramoje.

^h Hipertenzija apima hipertenziją ir kraujospūdžio padidėjimą.

ⁱ Kraujavimas apima kraujavimą iš nosies, atsikosėjimą krauju (hemoptozę), sumušimą, hematuriją, kraujavimą iš tiesiosios žarnos, kraujavimą iš makšties, kraujavimą į galvos smegenis, trauminę hematomą, kraują šlapime, kraujavimą iš junginės, dėminę kraujosruvą (ekchimozę), kraujavimą iš dantenų, šviežią kraują išmatose (hematocheziją), taškines kraujosruvas (petechijas), kraujo pūslelę, spontanišką hematomą, pilvo sienos hematomą, kraujavimą iš išangės, pūslinę hemoraginę anginą (*angina bullosa haemorrhagica*), diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją, kraujavimą iš akies, kraujavimą iš skrandžio, kraujavimą iš virškinamojo trakto, intrakranijinį kraujavimą, kraujavimą po oda, kraujavimą iš hemorojaus, kepenų

hematomą, kraujavimą į pilvo ertmę, kraujavimą iš burnos, kraujavimą iš stemplės, mažojo dubens hematomą, periorbitinę hematomą, periorbitinę kraujosruvą, ryklės kraujosruvą, plaučių sumušimą, purpurą, retroperitoninę hematomą, odos kraujosruvą, subarachnoidinį kraujavimą, kraujavimą iš žarnyno divertikulų, akies hematomą, vėmimą krauju (hematemezę), kraujavimą, hemoraginį insultą, kraujavimą iš kepenų, kraujavimą iš gerklų, kraujavimą iš apatinės virškinimo trakto dalies, meleną, menoragiją, teigiamą slapto kraujavimo testą, kraujavimą po procedūros, kraujavimą po menopauzės, kraujavimą į tinklainę, kraujavimą į odeną, kraujavimą po kietuoju smegenų dangalu (subdurinį), trauminį hemotoraksą, kraujavimą iš naviko, kraujavimą iš viršutinės virškinimo trakto dalies, kraujavimą iš gimdos, hematomą dūrio į kraujagyslę vietoje, hematozę ir hematomą.

^j Intersticinė plaučių liga / pneumonitas apima intersticinę plaučių ligą, pneumonitą, radiacinį pneumonitą, restriktinę plaučių ligą, ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (hialininių membranų ligą), alveolitą, bronchiolitą, langerhanso ląstelių histiocitozę, radiacijos sukeltą plaučių pažeidimą, cistinę plaučių ligą, plaučių infiltraciją ir drumstis plaučių vaizduose.

^k Viduriavimas apima viduriavimą, išmatų nelaikymą, skubų poreikį pasituštinti, dažną tuštinimąsi ir pernelyg aktyvią virškinamojo trakto peristaltiką.

^l Burnos džiūvimas apima burnos džiūvimą ir gleivinių džiūvimą.

^m Pilvo skausmas apima pilvo skausmą, skausmą viršutinėje pilvo dalyje, diskomfortą pilve, skausmą apatinėje pilvo dalyje ir virškinimo trakto skausmą.

ⁿ Vėmimas apima vėmimą, atpylinėjimą ir regurgitaciją.

^o Stomatitas apima stomatitą, burnos išopėjimą, gleivinės uždegimą ir pūslių burnos gleivinėje susidarymą.

^p Chilozinis skystis pilvaplovės ertmėje apima chilozinį skystį pilvaplovės ertmėje ir chilozinį ascitą (*MedDRA* mažiausiojo lygmens sąvoka).

^q Išbėrimas apima išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, dermatitą, odos lupimąsi, makulinį išbėrimą, eriteminį išbėrimą, dilgėlinę, alerginį dermatitą, eksfoliacinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, į tymus panašų (morbiliforminį) išbėrimą, niežtintįjį išbėrimą, pūslelinį išbėrimą, drugelio formos išbėrimą, folikulinį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, pūlingą išbėrimą ir odos reakciją.

^r Selperkatinibu gydytiems vaikų populiacijos pacientams (< 18 metų; n = 47) dažnai (6,4%) buvo stebima šlaunikaulio galvos epifiziolizė.

^s Erekcijos sutrikimas klinikinių tyrimų metu (n = 986) selperkatinibu gydytiems vyrams pasireiškė labai dažnai (12,4%).

^t Edema apima periferinę edemą, veido edemą, periorbitinę edemą, veido paburkimą, lokalizuotą edemą, periferinį patinimą, generalizuotą edemą, akies voko edemą, akių patinimą, limfedemą, lytinių organų edemą, kapšelio patinimą, angioneurozinę edemą, akių edemą, edemą, kapšelio edemą, odos edemą, patinimą, orbitinę edemą, sėklidžių patinimą, vulvos ir makšties patinimą, akiduobės patinimą, varpos patinimą, audinių aplink akiduobę patinimą ir akies vokų patinimą.

^u Nuovargis apima nuovargį, asteniją ir negalavimą.

^v Remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis. Procentinė dalis apskaičiuota, remiantis pacientų, turinčių pradinį įvertinimą ir bent vieną įvertinimą po pradinio, skaičiumi, kuris yra vardiklyje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė selperkatinibą vartojantiems pacientams, apibūdinimas

Aminotransferazių aktyvumo padidėjimas (AST / ALT aktyvumo padidėjimas)

Remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis, buvo pranešta, kad ALT ir AST aktyvumo padidėjimas pasireiškė atitinkamai 59,4% ir 61% pacientų. Buvo pranešta, kad 3 ar 4 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimas pasireiškė atitinkamai 14,1% ir 9,5% pacientų.

Laikotarpio iki pirmojo reiškinio pradžios mediana: AST aktyvumo padidėjimas – 4,7 savaitės (kitimo sritis: 0,7, 227,9), ALT aktyvumo padidėjimas – 4,4 savaitės (kitimo sritis: 0,9, 186,1) *LIBRETTO-001* tyrimo metu, AST aktyvumo padidėjimas – 5,1 savaitės (kitimo sritis: 0,7, 88,1), ALT aktyvumo padidėjimas – 5,1 savaitės (kitimo sritis: 0,7, 110,9) *LIBRETTO-431* tyrimo metu ir AST aktyvumo padidėjimas – 6,1 savaitės (kitimo sritis: 0,1, 85,1), ALT aktyvumo padidėjimas – 6,1 savaitės (kitimo sritis: 0,1, 85,1) *LIBRETTO-531* tyrimo metu.

Dozę rekomenduojama keisti pacientams, kuriems pasireiškia 3 ar 4 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimas (žr. 4.2 skyrių).

QT intervalo pailgėjimas

837 pacientų, dalyvavusių *LIBRETTO-001* tyrime, kuriems buvo užrašyta EKG, duomenų peržiūra atskleidė, kad 8,1% pacientų didžiausias QTcF intervalas po pradinio rodmenų buvo ilgesnis kaip 500 ms ir 21,6% pacientų didžiausias QTcF intervalo pailgėjimas buvo ilgesnis kaip 60 ms, palyginti su pradiniu rodmeniu. Remiantis 156 pacientų, dalyvavusių *LIBRETTO-431* tyrime, kuriems buvo

užrašyta EKG, duomenimis, 5,1% pacientų didžiausias QTcF intervalas po pradinio rodmenų buvo ilgesnis kaip 500 ms ir 16,7% pacientų didžiausias QTcF intervalo pailgėjimas buvo ilgesnis kaip 60 ms, palyginti su pradiniu rodmeniu. Remiantis 191 paciento, dalyvavusių *LIBRETTO-531* tyrime, kuriems buvo užrašyta EKG, duomenimis, 3,7% pacientų didžiausias QTcF intervalas po pradinio rodmenų buvo ilgesnis kaip 500 ms ir 17,8% pacientų didžiausias QTcF intervalo pailgėjimas buvo ilgesnis kaip 60 ms, palyginti su pradiniu rodmeniu.

Remiantis *LIBRETTO-001*, *LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531* tyrimų duomenimis, pranešimų apie *torsades de pointes*, 3 ar didesnio laipsnio reiškinius arba kliniškai reikšmingas gydymo sukeltas aritmijas, skilvelinę tachikardiją, skilvelių virpėjimą ar skilvelių plazdėjimą negauta. Buvo užregistruota mirtinų staigios mirties ir širdies sustojimo atvejų pacientams, turintiems reikšmingų širdies sutrikimų anamnezę. Remiantis visų tyrimų duomenimis, dėl QT pailgėjimo gydymas selperkatinibu buvo nutrauktas dviem pacientams (0,2%). Gali tekti laikinai sustabdyti Retsevmio dozavimą arba keisti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hipertenzija

Remiantis 837 pacientų, dalyvavusių *LIBRETTO-001* tyrime, kuriems buvo matuojamas kraujospūdis, duomenimis, sistolinio kraujospūdžio didžiausio padidėjimo, palyginti su pradiniu, mediana – 32 mm Hg (kitimo sritis: –15, +100). Diastolinio kraujospūdžio duomenys buvo panašūs, bet padidėjimas buvo mažesnis. Remiantis *LIBRETTO-001* tyrimo duomenimis, tik 10,3% pacientų kraujospūdis gydymo metu išliko pradinės ribose, 40,7% buvo stebimas vis didesnis 1 laipsnio poslinkis, 38,5% – 2 laipsnio, o 9,8% – 3 laipsnio. Gydymo sukeltas nepageidaujamas reiškinys hipertenzija buvo diagnozuota 44,8% pacientų, kuriems pirmiau jau buvo pasireiškusi hipertenzija (28,2% 3, 4 laipsnių), ir 41,7% pacientų be hipertenzijos anamnezėje (14,1% 3, 4 laipsnių).

Remiantis 154 pacientų, dalyvavusių *LIBRETTO-431* tyrime, kuriems buvo matuojamas kraujospūdis, duomenimis, 23,4 % selperkatinibu gydytų pacientų kraujospūdis gydymo metu išliko pradinio laipsnio, 49,4 % – padidėjo 1 laipsniu, 22,7 % – 2 laipsniais, o 3,3 % – 3 laipsniais.

Remiantis 192 selperkatinibu gydytų pacientų, dalyvavusių *LIBRETTO-531* tyrime, kuriems buvo matuojamas kraujospūdis, duomenimis, 20,8% selperkatinibu gydytų pacientų gydymo metu hipertenzija išliko pradinio laipsnio, 43,8% – padidėjo 1 laipsniu, 27,6% – 2 laipsniais, o 6,8% – 3 laipsniais.

Apskritai, iš viso 19,8% *LIBRETTO-001* tyrime, 20,3 % *LIBRETTO-431* ir 19,2% *LIBRETTO-531* tyrime dalyvavusių tiriamųjų gydymo metu pasireiškė 3 laipsnio hipertenzija (apibrėžiama didžiausiu sistoliniu kraujospūdžiu didesniu kaip 160 mm Hg). Ketvirtąjį (4) laipsnio hipertenzija gydymo metu buvo diagnozuota 0,1% *LIBRETTO-001* tyrime dalyvavusių pacientų, o *LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531* tyrimų metu pranešimų apie 4 laipsnio hipertenziją negauta.

Dvių *LIBRETTO-001* tyrime dalyvavusių pacientų (0,2%) gydymas dėl hipertenzijos buvo visam laikui nutrauktas, o *LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531* tyrimuose tokių pacientų nebuvo. Pacientams, kuriems pasireiškia hipertenzija, rekomenduojama keisti dozę (žr. 4.2 skyrių). Selperkatinibo vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui, jeigu pasireiškia medicininis požiūris reikšminga hipertenzija, kurios nepavyksta sureguliuoti skiriant antihipertenzinį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs jautrumas

Padidėjusio jautrumo požymiai ir simptomai apėmė karščiavimą, išbėrimą ir sąnarių ar raumenų skausmą kartu sumažėjus trombocitų skaičiui ar padidėjus aminotransferazių aktyvumui.

Remiantis *LIBRETTO-001* tyrimo duomenimis, 24,0% (201 iš 837) selperkatinibu gydytų pacientų pirmiau buvo skirta imunoterapija antikūnais prieš PD-1/PD-L1. Padidėjęs jautrumas pasireiškė iš viso 5,7% (48 iš 837) selperkatinibą vartojančių pacientų, įskaitant 3 laipsnio padidėjusį jautrumą 1,9% (16 iš 837) pacientų.

Iš 48 *LIBRETTO-001* tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems pasireiškė padidėjęs jautrumas, 54,2% (26 iš 48) sirgo NSLPV ir pirmiau buvo skirta imunoterapija antikūnais prieš PD-1/PD-L1.

Trečiojo (3) laipsnio padidėjęs jautrumas pasireiškė 3,5% (7 iš 201) *LIBRETTO-001* tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems pirmiau buvo skirta imunoterapija antikūnais prieš PD-1/PD-L1.

Remiantis *LIBRETTO-001* tyrimo duomenimis, laikotarpio iki pirmojo reiškinio pradžios mediana – 1,9 savaitės (kitimo sritis: nuo 0,7 iki 203,9 savaitės): 1,7 savaitės pacientams, kuriems pirmiau buvo skirta imunoterapija antikūnais prieš PD-1/PD-L1, ir 4,4 savaitės pacientams, kurie imunoterapijos antikūnais prieš PD-1/PD-L1 negavo.

Į *LIBRETTO-431* tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs arba metastazavęs NSLPV. Padidėjęs jautrumas pasireiškė iš viso 1,9% (3 iš 158) selperkatinibą vartojusių pacientų, įskaitant 3 laipsnio padidėjusį jautrumą 0,6% (1 iš 158) pacientų. Remiantis integruotos *LIBRETTO-001* ir *LIBRETTO-431* tyrimuose dalyvavusių pacientų, kuriems yra diagnozuotas NSLPV ir vartojo selperkatinibą, kuriems pirmiau buvo skirta terapija antikūnais prieš PD-1/PD-L1, duomenų analizės duomenimis (N = 205), padidėjęs jautrumas pasireiškė 16,6% pacientų, įskaitant 5,9% pacientų, kuriems pasireiškė 3 ar didesnio laipsnio padidėjęs jautrumas.

Į *LIBRETTO-531* tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs arba metastazavęs MSV. Padidėjęs jautrumas pasireiškė vienam (0,5% [1 iš 193]) selperkatinibą vartojusiam pacientui. Šiam vienam pacientui pasireiškė 3 laipsnio padidėjęs jautrumas.

Gali prireikti laikinai sustabdyti Retsevmio dozavimą arba keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Kraujavimai

Remiantis *LIBRETTO-001*, *LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531* tyrimų duomenimis, 3 ar didesnio laipsnio kraujavimo reiškiniai pasireiškė 2,5% selperkatinibu gydytų pacientų. *LIBRETTO-001* tyrime 4 (0,5%) pacientai patyrė mirtiną kraujavimą: du kraujavimo į galvos smegenis atvejai ir po vieną kraujavimo iš tracheostomos vietos ir kraujo atkosėjimo atvejį. *LIBRETTO-431* ir *LIBRETTO-531* tyrimų metu pranešimų apie mirtinus kraujavimo atvejus selperkatinibu gydytiems pacientams negauta. Laikotarpio iki pirmojo reiškinio pradžios mediana – 34,1 savaitės (kitimo sritis: nuo 0,1 savaitės iki 234,6 savaitės) *LIBRETTO-001* tyrimo metu, 16,8 savaitės (kitimo sritis: nuo 1,1 iki 94,1 savaitės) *LIBRETTO-431* tyrimo metu ir 10,7 savaitės (kitimo sritis: nuo 1,0 iki 124,1 savaitės) *LIBRETTO-531* tyrimo metu.

Pacientams, kuriems pasireiškia gyvybei pavojingas arba pasikartojantis sunkus kraujavimas, gydymas selperkatinibu turi būti nutrauktas visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Papildoma informacija apie ypatingas populiacijas

Vaikų populiacijos pacientai

LIBRETTO-001 tyrime dalyvavo 3 jaunesni kaip 18 metų pacientai (amžius kitimo sritis: 15-17), kuriems buvo diagnozuotas MSV su *RET* geno mutacija. *LIBRETTO-121* tyrime dalyvavo 8 jaunesni kaip 18 metų pacientai (amžiaus kitimo sritis: 12-17), kuriems buvo diagnozuotas skydliaukės vėžys su aptikta *RET* geno fuzija. *LIBRETTO-531* tyrime dalyvavo vienas 12 metų pacientas, kuriam diagnozuotas MSV su *RET* geno mutacija. Gauta pranešimų apie šlaunikaulio galvos epifiziolizės atvejus gydant selperkatinibu jaunesnius kaip 18 metų pacientus (žr. 4.4 skyrių). Kitų išskirtinių saugumo duomenų, susijusių su jaunesniais kaip 18 metų vaikų populiacijos pacientais, nenustatyta.

Senyvi pacientai

Remiantis selperkatinibo vartojančių pacientų duomenimis, *LIBRETTO-001* tyrime 24,7% tiriamųjų buvo 65 metų ir vyresni, bet jaunesni nei 74 metų, 8,6% – 75–84 metų ir 1,0% 85 metų ar vyresni. *LIBRETTO-431* tyrime 26,6% selperkatinibą vartojančių pacientų buvo 65 metų ir vyresni, bet jaunesni nei 74 metų, 9,5% – 75–84 metų ir 1,3% – 85 metų ir vyresni. *LIBRETTO-531* tyrime 20,2% selperkatinibą vartojančių pacientų buvo 65 metų ir vyresni, bet jaunesni nei 74 metų, 5,2% – 75–84 metų ir nebuvo 85 metų ar vyresnių pacientų. Pranešimai apie sunkius nepageidaujamus reiškinius *LIBRETTO-001* tyrimo metu buvo dažnesni 65 metų ir vyresnių, bet jaunesnių nei 74 metų (58,0%), 75–84 metų (62,5%) bei 85 metų ir vyresnių (100,0%) nei jaunesnių kaip 65 metų pacientų (46,7%) grupėse, o *LIBRETTO-431* tyrimo metu buvo dažnesni 65 metų ir vyresnių, bet jaunesnių nei 74 metų (38,1%), 75–84 metų (46,7%) bei 85 metų ir vyresnių (50,0%) nei jaunesnių kaip 65 metų pacientų (31,3%) grupėse. Pranešimai apie sunkius nepageidaujamus reiškinius *LIBRETTO-531* tyrimo metu buvo dažnesni 75-84 metų pacientų grupėje (50%) nei jaunesnių kaip 65 metų (20,8%) ar 65–74 metų (17,9%) pacientų grupėse.

NR, dėl kurių buvo nutrauktas selperkatinibo vartojimas, dažnis *LIBRETTO-001* tyrimo metu buvo didesnis 65 metų ir vyresnių, bet jaunesnių nei 74 metų (10,1%), 75–84 metų (19,4%) bei 85 metų ir vyresnių (37,5%) nei jaunesnių kaip 65 metų pacientų (7,6%) grupėse. Remiantis *LIBRETTO-431* tyrimo duomenimis, nepageidaujami reiškiniai (NR), dėl kurių buvo nutrauktas selperkatinibo vartojimas, dažnis buvo didesnis 65 metų ir vyresnių, bet jaunesnių nei 74 metų (14,3%), 75–84 metų (20,0%) nei jaunesnių kaip 65 metų pacientų (7,1%) grupėse. Selperkatinibo vartojimas 85 metų ir vyresniems pacientams dėl NR nutrauktas nebuvo. *LIBRETTO-531* tyrimo duomenimis, NR, dėl kurių

selperkatinibo vartojimas buvo nutrauktas, dažnis buvo didesnis 75–84 metų (10%) bei 65 metų ir vyresnių, bet jaunesnių kaip 74 metų (7,7%) pacientų grupėse nei jaunesnių kaip 65 metų pacientų grupėje (3,5%).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo Sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo simptomai nenustatyti. Įtarus perdozavimą, turėtų būti teikiama palaikomoji pagalba.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai ir imunomodulatoriai, antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitorius. ATC kodas: L01EX22

Veikimo mechanizmas

Selperkatinibas – tai pertvarkyto transfekcijos būdu (angl. *the rearranged during transfection, RET*) receptoriaus tirozino inhibitorius. Selperkatinibas slopino laukinio tipo *RET* ir įvairias mutavusias *RET* izoformas, o taip pat *VEGFR1* ir *VEGFR3* (IC_{50} rodmenų kitimo sritis nuo 0,92 nM iki 67,8 nM).

Atliekant kitus fermentinius mėginius, selperkatinibas taip pat slopino *FGFR* 1, 2 ir 3, esant didesnėms koncentracijoms, kurios vis dar buvo kliniškai pasiekiamos. Atliekant prisijungimo mėginius, esant 1 μM selperkatinibo koncentracijai, buvo stebėtas reikšmingas antagonizmas (> 50%) prisijungus prie 5 HT (serotonino) nešiklių (70,2% antagonistas) ir α2C adrenoreceptorių (51,7% antagonistas). Vieno (1) μM koncentracija yra maždaug 7 kartus didesnė už didžiausią neprisijungusio vaistinio preparato koncentraciją plazmoje esant efektyviai selperkatinibo dozei.

Tam tikros taškinės *RET* mutacijos ar chromosomų persitvarkymai, susiję su *RET* geno ir įvairių komponentų fuzija, gali sukelti chimerinių *RET* geno fuzijos baltymų struktūrinę aktyvumą ir tokie aktyvuoti baltymai gali veikti kaip onkogeniniai veiksniai, skatindami naviko ląstelių linijų proliferaciją. Eksperimentinių naviko tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenimis, selperkatinibas sukėlė antinavikinį poveikį ląstelėms, kuriose pasireiškė struktūrinė *RET* baltymo aktyvacija dėl geno fuzijos ir mutacijų, įskaitant CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M ir RET M918T. Be to, selperkatinibas parodė antinavikinį aktyvumą pelėms, kurioms į kaukolę buvo implantuota iš pacientų paimto naviko, kuriame aptikta *RET* geno fuzija.

Farmakodinaminės savybės

Širdies elektrokardiofiziologija

Išsamaus QT tyrimo su teigiama kontrole, kuriame dalyvavo 32 sveiki tiriamieji, duomenimis, didelių QTcF intervalo pokyčių (tai yra didesnių už 20 ms) nenustatyta, kai selperkatinibo koncentracijos buvo panašios į tas, kurios stebėtos vartojant pagal terapinio dozavimo planą. Ekspozicijos ir atsako analizė parodė, kad esant didesnėms už gydomąsias koncentracijoms, QTc gali pailgėti virš 20 ms. Gauta pranešimų apie QT intervalo pailgėjimą pacientams vartojant selperkatinibo. Todėl pacientams gali prireikti laikinai sustabdyti dozavimą arba keisti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo tirtas Retsevmo veiksmingumas suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija, skydliaukės vėžys su aptikta *RET* geno fuzija, kitokie solidiniai navikai su

aptikta *RET* geno fuzija, bei suaugusiems ir paaugliams pacientams, kuriems diagnozuotas MSV su *RET* mutacijomis, dalyvavusiems keliuose centruose atviru būdu atliktame 1 / 2 fazės, vienos grupės klinikiniame tyrime – *LIBRETTO-001* tyrimas. Retsevmio veiksmingumas gydant NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija sergančius pacientus buvo patvirtintas 3 fazės tyrimo *LIBRETTO-431* metu (žr. skyrelį „Anksčiau negydyti pacientai, kuriems diagnozuotas NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija”). Retsevmio veiksmingumas gydant MSV su aptikta *RET* geno mutacija buvo patvirtintas 3 fazės tyrimo (*LIBRETTO-531*) metu (žr. skyrelį „Vandetanibu ir kabozantinibu pirmiau negydyti pacientai, kuriems diagnozuotas medulinis skydliaukės vėžys [MSV] su *RET* geno mutacija”).

LIBRETTO-001 tyrimas buvo dviejų dalių: 1 fazė (dozės didinimo) ir 2 fazė (dozės išplėtimo). Pagrindinis 1 fazės dalies tikslas buvo nustatyti rekomenduojamą 2 fazės selperkatinibo dozę. Pagrindinis 2 fazės dalies tikslas buvo įvertinti selperkatinibo antinavikinį aktyvumą, nustatant objektyvaus atsako dažnį (OAD), kaip įvertino nepriklausomas peržiūros komitetas. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems pagal 1.1 versijos atsako kietuosiuose navikuose vertinimo kriterijus (angl. *the Response Evaluation Criteria In Solid Tumours 1.1, RECIST 1.1*) buvo diagnozuota išmatuojama arba neišmatuojama liga su nustatytais *RET* geno pokyčiais navikuose. Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, turintys metastazių centrinėje nervų sistemoje (CNS), jeigu jų būklė buvo stabili, o pacientai, kuriems buvo diagnozuoti simptomus sukeliantys pirminiai CNS navikai, metastazės, leptomeninginė karcinomatozė ar nugaros smegenų kompresija, į tyrimą buvo neįtraukti. Į tyrimą buvo neįtraukti pacientai, kuriems buvo nustatyta žinomų pirminių patogenezės veiksnių pokyčių, išskyrus *RET*, kliniškai reikšminga aktyvi širdies ir kraujagyslių liga arba miokardo infarktas anamnezėje, ilgesnis kaip 470 ms QTc intervalas.

Antros (2) fazės dalyje pacientai vartojo Retsevmio 160 mg per burną du kartus per parą tol, kol pasireiškė nepriimtinas toksiškumas arba ligos progresavimas. *RET* geno pokyčiai buvo perspektyviai nustatyti vietinėse laboratorijose, naudojant naujos kartos sekos nustatymo tyrimą (angl. *next generation sequencing, NGS*) polimerazės grandininės reakcijos (PGR) arba fluorescencijos *in situ* hibridizacijos (FISH) būdais. Pagrindinis veiksmingumo baigčių rodmuo buvo OAD, kurį, atsižvelgdama į *RECIST v1.1* nustatė nepriklausoma koduotų duomenų peržiūros komisija (NDPK). Antrinės vertinamosios baigtys – tai atsako trukmė (AT), išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir bendrasis išgyvenamumas (BI).

Anksčiau negydyti pacientai, kuriems diagnozuotas NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija

LIBRETTO-431

Retsevmio veiksmingumas gydant pacientus, kuriems diagnozuotas NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija, buvo patvirtintas *LIBRETTO-431* tyrimo metu. Tai yra daugelyje centrų atliktas 3 fazės atsitiktinių imčių atviru būdu atliktas palyginamasis tyrimas, kurio metu gydymas selperkatinibu buvo palygintas su terapija platinos pagrindu ir pemetreksedu kartu su pembrolizumabu arba be pembrolizumabo, gydant pacientus, sergančius išplitusiu ar metastazavusiu NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija. Atrankoje galėjo dalyvauti visi suaugę pacientai, kuriems histologiniu tyrimu buvo patvirtintas neoperuotinas vietiškai išplitęs arba metastazavęs NSLPV. Atrankoje taip pat galėjo dalyvauti pacientai, kuriems buvo taikytas adjuvantinis arba neoadjuvantinis gydymas, jei paskutinė sisteminio gydymo dozė buvo suleista, likus ne mažiau kaip 6 mėnesiams iki atsitiktinės atrankos. Pacientai vartojo 160 mg selperkatinibo du kartus per parą (pradinė dozė) arba terapiją platinos pagrindu ir pemetreksedu kartu su pembrolizumabu arba be pembrolizumabo. Pacientai buvo grupuojami pagal geografinį regioną (Rytų Azijos, palyginti su kitų regionų), būklę, atsižvelgiant į tyrėjo įvertintas smegenų metastazes pradiniam etape (nėra ar nežinomos, palyginti su aptiktomis) ir tai, ar tyrėjas ketino (iki atsitiktinės atrankos) ar neketino gydyti pacientą pembrolizumabu. Pirmąjį veiksmingumo vertinamoji baigtis yra nepriklausomos koduotų duomenų komisijos (NDPK) nustatytas IBLP pagal *RECIST 1.1*. Antraeilės vertinamosios baigtys yra BI, NDPK nustatyti OAD / AT / ligos kontroliavimo rodiklis (LKR) (angl. *Disease Control Rate, DCR*), NDPK nustatyti intrakranijinio OAD / AT ir laikotarpis iki plaučių sutrikimo simptomų pagal NSLPV simptomų vertinimo klausimyną (angl. *the NSCLC Symptom Assessment Questionnaire, NSCLC-SAQ*) pablogėjimo.

Į *LIBRETTO-431* tyrimo numatytųjų gydyti pacientų (angl. *intention to treat, ITT*) grupę buvo įtraukti ir į atsitiktines imtis suskirstyti 261 pacientas, iš kurių 212 buvo papildomai suskirstyti pagal tai, ar tyrėjas ketino pacientui skirti pembrolizumabą (iki atsitiktinės atrankos), siekiant suformuoti *ITT*-pembrolizumabas populiaciją. *ITT*-pembrolizumabas populiacijoje 129 pacientai vartojo selpercatinibą, o 83 – chemoterapiją pemetreksedu platinos pagrindu kartu su pembrolizumabu. *ITT*-pembrolizumabas populiacijos pacientų amžiaus mediana – 61,5 metų (kitimo sritis: nuo 31 iki 84 metų). 53,3% pacientų buvo moteriškos lyties. 41,3% – baltųjų rasės, 56,3% – azijiečiai, 1% – juodaodžiai. 67,9% tiriamųjų niekada nerūkė. 93% *ITT*-pembrolizumabas populiacijos pacientų buvo diagnozuota metastazavusi liga ir 20,3% pacientų turėjo metastazių CNS pradedant tyrimą. Buvo pranešta, kad tiriamųjų funkcinė būklė Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) skalėje buvo įvertinta 0–1 (96,7%) arba 2 (3,3%) balais. Kartu su fuzija dažniausiai aptikta KIF5B (44,8%), rečiau – CCDC6 (9,9%). Svarbiausioji tyrimo vertinamoji baigtis (pagerinti IBLP) buvo pasiekta abiejose (ir *ITT*-pembrolizumabas, ir *ITT*) populiacijose. Svarbiausi veiksmingumo duomenys yra apibendrinti 4 lentelėje ir 1 paveiksle.

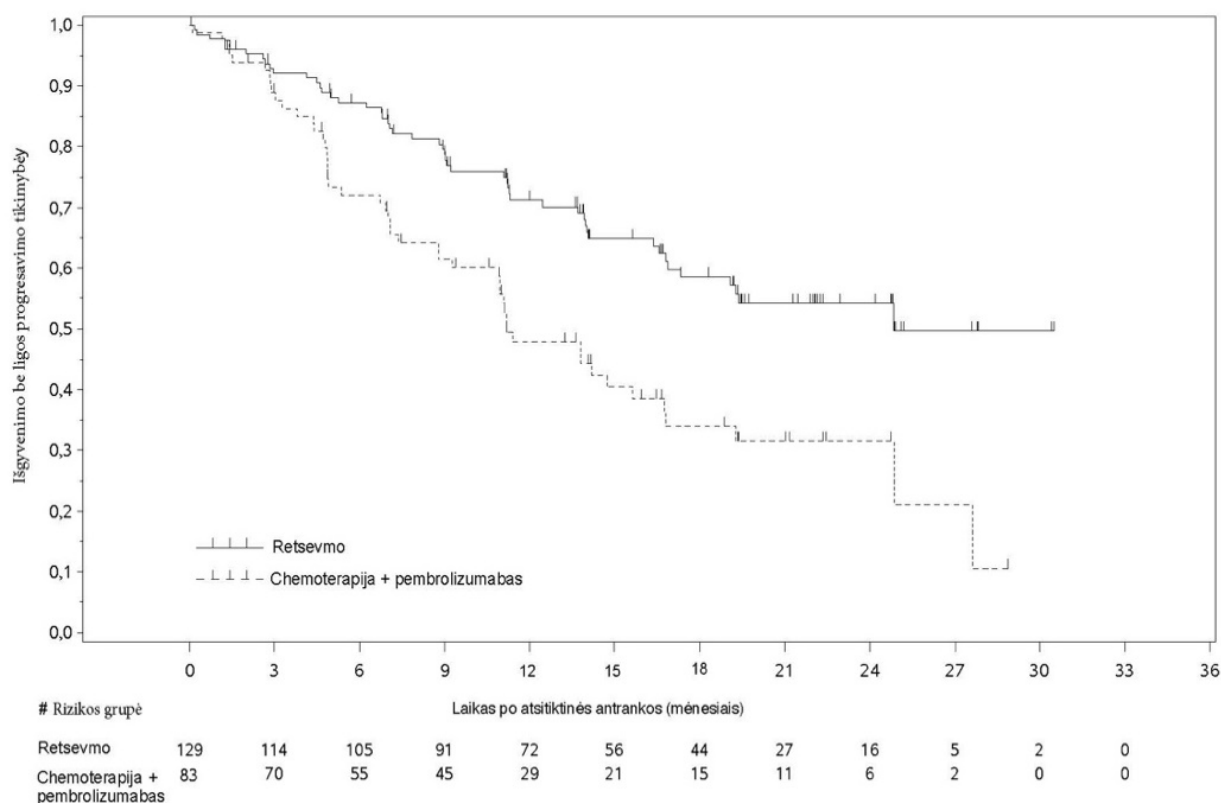
4 lentelė. *LIBRETTO-431*: veiksmingumo duomenų suvestinė (NDPK įvertinimas, *ITT*-pembrolizumabas populiacija)

	Selperkatinibas	Kontrolinė grupė (chemoterapija pemetreksedu platinos pagrindu kartu su pembrolizumabu)
Išgyvenimas be ligos progresavimo	N = 129	N = 83
Mediana [mėnesiai] (95% PI)	24,84 (16,89, NN)	11,17 (8,77, 16,76)
Rizikų santykis (95% PI)	0,465 (0,309, 0,699)	
Stratifikuota logaritminė p reikšmė	0,0002	
ILNP 24 mėnesius dažnis (%) (95% PI)	54,2 (43,6, 63,6)	31,6 (20,1, 43,7)
Objektyvus atsakas (PA + DA)		
% (95% PI)	83,7 (76,2, 89,6)	65,1 (53,8, 75,2)
Pilnas atsakas n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Dalinis atsakas n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Atsako trukmė*		
Mediana [mėnesiai] (95% PI)	24,18 (17,94, NN)	11,47 (9,66, 23,26)
Dažnis (%) pacientų, kurių atsako trukmė		
24 mėnesiai (95% PI)	59,6 (47,5, 69,8)	22,8 (6,3, 45,5)

PI = pasikliautinis intervalas. NN = nenustatoma. PA = pilnas atsakas. DA = dalinis atsakas.

*Tolesnio stebėjimo trukmės mediana – 17,97 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 12,32, 21,03) selperkatinibo grupėje ir 14,55 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 9,69, 20,73) kontrolinėje grupėje. Duomenų uždarymo data: 2023 m. gegužės 01 d.

1 paveikslas. LIBRETTO-431: išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan ir Mejer grafikas (NDPK įvertinimas, ITT-pembrolizumabas populiacija)



Duomenų uždarymo data: 2023 m. gegužės 01 d.

Atliekant pirminę IBLP analizę, BI duomenys nebuvo galutiniai. Atnaujintos aprašomosios BI duomenų tarpinės analizės metu (43% iš anksto nustatyto galutinei analizei reikalingų BI atvejų skaičiaus, kai duomenų uždarymo data – 2024 m. gegužės 1 d.), dviejose grupėse buvo užregistruoti 75 įvykiai ir rizikų santykis (RS) buvo 1,259 [95% PI: 0,777, 2,040]; $p = 0,3496$). Po 30 mėnesių apskaičiuotasis bendrasis išgyvenamumas selperkatinibo ir kontrolinėje grupėse buvo atitinkamai 71% (95% PI: 63, 78) ir 76% (95% PI: 66, 84). BI gali veikti gali turėti įtakos nesubalansuotas gydymas po ligos progresavimo. Ligos progresavimas buvo nustatytas 68 kontrolinės grupės pacientams ir 50 pacientų (74%), ligai progresuojant, vartojo selperkatinibą. Šešiolika (16) iš 71 selperkatinibo grupės pacientų (23%), kurių liga progresavo, buvo skirta chemoterapija ir (arba) imuninės kontrolės taškų inhibitorių terapija ir 44 (62%) toliau vartojo selperkatinibą.

ITT-pembrolizumabas populiacijoje selperkatinibas reikšmingai pailgino laikotarpį, per kurį pablogėjo pacientų NSLPV simptomai, apie kuriuose pranešė patys pacientai, įvertinti pagal NSCLC-SAQ bendrąjį balą (padidėjimas ≥ 2 balų; RS: 0,34 [95% PI: 0,20, 0,55]; laikotarpio mediana serperkatinibo grupėje nebuvo pasiekta, palyginti su 1,9 mėnesio [95% PI: 0,7, 6,6]) kontrolinėje grupėje. Be to, selperkatinibas gerokai atitolino fizinių funkcijų pablogėjimo laiką ir palaikė bendrąją gyvenimo kokybę laikui bėgant.

LIBRETTO-001

Anksčiau negydyti buvo 69 iš 362 į LIBRETTO-001 tyrimą priimtų NSLPV su aptikta RET geno fuzija sergančių pacientų. Amžiaus mediana – 63 metai (kitimo sritis: nuo 23 iki 92 metų), 62,3% tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 69,6% – baltaodžiai, 18,8% – azijiečiai, 5,8% – juodaodžiai ir 69,6% tiriamųjų niekada nerūkė. Priimant į tyrimą, dauguma pacientų (98,6%) sirgo metastazavusia liga ir, pradedant tyrimą, 23,2% tyrėjo vertinimu turėjo metastazių CNS. Buvo pranešta, kad 94,2% tiriamųjų funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0-1, o 5,8% – 2 balais. Kartu su fuzija dažniausiai aptikta KIF5B (69,6%), rečiau – CCDC6 (14,5%) ir NCOA4 (1,4%). Idealojo veiksmingumo gydant anksčiau

negydytus pacientus, kuriems diagnozuotas su NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija, duomenų suvestinė pateikta 5 lentelėje.

5 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Idealiojo veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	69
Objektyvus atsakas (PA + DA)	
% (95% PI)	82,6 (71,6, 90,7)
Pilnas atsakas n (%)	5 (7,2)
Dalinis atsakas n (%)	52 (75,4)
Atsako trukmė (mėnesiai) *	
Mediana, 95% PI	20,23 (15,4, 29,5)
Pacientų, kuriems pasireiškė nurodytos trukmės atsakas, dalis (%)	
≥ 6 mėnesių (95% PI)	87,5 (75,5, 93,8)
≥ 12 mėnesių (95% PI)	66,7 (52,4, 77,6)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. DA = dalinis atsakas.

* Stebėjimo trukmės mediana – 37,09 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 24,0, 45,1).

Duomenų uždarymo data: 2023 m. sausio 13 d.

Anksčiau gydyti pacientai, kuriems diagnozuotas NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija

Iš viso 247 pacientams anksčiau buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu *LIBRETTO-001* tyrimo metu. Amžiaus mediana – 61 metai (kitimo sritis: nuo 23 iki 81 metų), 56,7% pacientų buvo moteriškos lyties, 43,7% – baltųjų rasės, 47,8% – azijiečiai, 4,9% – juodaodžiai ir 66,8% tiriamųjų niekada nerūkė. Priimant į tyrimą, dauguma pacientų (98,8 %) sirgo metastazavusia liga ir, pradedant tyrimą, 31,2% tyrėjo vertinimu turėjo metastazių CNS. Buvo pranešta, kad 97,1% tiriamųjų funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0-1, o 2,8% – 2 balais. Kartu su fuzija dažniausiai aptikta *KIF5B* (61,9%), rečiau – *CCDC6* (21,5%) ir *NCOA4* (2,0%). Anksčiau skirtų sisteminio gydymo būdų skaičiaus mediana – 2 (kitimo sritis: nuo 1 iki 15) ir 43,3% tiriamųjų (n = 107 iš 247) anksčiau buvo gydyti pagal 3 ar daugiau sisteminio gydymo planų. Anksčiau skirti gydymo būdai: gydymas antikūnais prieš PD1 / PD-L1 (58,3%), kelių kinazių inhibitoriumi (KKI) (31,6%) ir taksanais (41,3%). 41,3% tiriamųjų buvo skirtas kitoks sisteminis gydymas. Idealiojo veiksmingumo gydant anksčiau gydytus pacientus, kuriems diagnozuotas su NSLPV su aptikta *RET* geno fuzija, duomenų suvestinė pateikta 6 lentelėje.

6 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	247
Objektyvus atsakas (PA + DA)	
% (95% PI)	61,5 (55,2, 67,6)
Pilnas atsakas, n (%)	20 (8,1)
Dalinis atsakas, n (%)	132 (53,4)
Atsako trukmė (mėnesiai)*	
Mediana (95% PI)	31,6 (20,4, 42,3)
Pacientų, kuriems pasireiškė nurodytos trukmės atsakas, dalis (%)	
≥ 6 mėnesių (95% PI)	87,0 (80,4, 91,5)
≥ 12 mėnesių (95% PI)	73,0 (65,0, 79,5)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. DA = dalinis atsakas.

* Stebėjimo trukmės mediana – 39,52 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 24,6, 45,0).
Duomenų uždarymo data: 2023 m. sausio 13 d.

CNS atsakas sergant NSLPV su aptikta RET geno fuzija

NDPK įvertintas CNS OAD *LIBRETTO-431* tyrime dalyvavusiems pacientams: 17 pacientų, kurie pradėdant gydymą selperkatinibu turėjo išmatuojamų metastazių galvos smegenyse, CNS OAD buvo 82,4% (14 iš 17 95% PI: 56,6, 96,2), palyginti su 58,3% (7 iš 12 95% PI: nuo 27,7 iki 84,4) 12 kontrolinės grupės pacientų ITT-pembrolizumabas populiacijoje. PA buvo stebėtas 6 iš 17 (35,3%) pacientų selperkatinibo grupėje, palyginti su 2 iš 12 (16,7%) pacientų kontrolinėje grupėje. AT tolimesnio stebėjimo laikotarpio mediana selperkatinibo grupėje – 9,92 mėnesio (95% PI: 7,66, 18,10) ir 12,68 mėnesio (95% PI: 2,79, NN) kontrolinėje grupėje, AT mediana selperkatinibo grupėje nebuvo pasiekta (95% PI: 7,62, NN), palyginti su 13,4 mėnesio (95% PI: 3,45, NN) kontrolinėje grupėje. 192 pacientams, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo atlikti intrakranijiniai skenavimai, NDPK įvertinto nuo priežasties priklausomo laikotarpio iki progresavimo CNS rizikos santykis buvo 0,28; 95% PI: 0,12, 0,68 (RS 0,17; 95% PI: 0,04, 0,69 tarp 150 pacientų, kuriems iš prieš pradėdant tyrimą nebuvo aptikta intrakranijinių metastazių, ir RS 0,61; 95% PI: 0,19, 1,92 tarp 42 pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą turėjo intrakranijinių metastazių). 8 pacientams (6,7%) selperkatinibo grupėje progresavimas CNS pasireiškė pirmą kartą, palyginti su 13 kontrolinės grupės pacientų (18,1%).

NDPK įvertintas CNS OAD *LIBRETTO-001* tyrime dalyvavusiems 26 pacientams, kurių liga buvo išmatuojama – 84,6 % (22 iš 26; 95 % PI: 65,1, 95,6). PA buvo nustatytas 7 (26,9 %) pacientams, o DA – 15 (57,5 %) pacientų. CNS OAD mediana – 9,36 mėnesio (95 % PI: 7,4, 15,3).

Sisteminio poveikio vaistiniaisi preparatais negydytas skydliaukės vėžys su aptikta RET geno fuzija

Į *LIBRETTO-001* tyrimą buvo įtraukti skydliaukės vėžiu su aptikta *RET* geno fuzija sergantys pacientai, negydyti sisteminį poveikį vaistiniaisi preparatais, išskyrus radioaktyvųjį jodą: 24 pacientai turėjo galimybę būti stebimi ne mažiau kaip 6 mėnesius ir buvo laikomi atitinkančiais veiksmingumo reikalavimus. Amžiaus mediana – 60,5 metų (kitimo sritis – nuo 20 iki 84 metų). 58,3% pacientų buvo vyriškos lyties. 75% pacientų buvo baltaodžiai. Nurodyta funkcinė būklė pagal *ECOG* – 0-1 (95,8%) arba 2 (4,2%). 100% pacientų sirgo metastazavusia liga. Prieš įtraukiant į tyrimą, 22 iš 24 pacientų (91,7%) vartojo radioaktyvųjį jodą ir todėl buvo laikomi atspariais radioaktyvaus jodo poveikiui. 24 pacientams buvo nustatyta skirtinga histologija, t. y. papilinė (n = 23) ir blogai diferencijuota (n = 1). Dažniausias fuzijos partneris buvo *CCDC6* (62,5%), po to – *NCOA4* (29,2%). Apibendrintų veiksmingumo pirmiau sisteminio poveikio vaistiniaisi preparatais negydytiems skydliaukės vėžiu su aptikta *RET* geno fuzija sergantiems pacientams duomenų suvestinė pateikta 7 lentelėje.

7 lentelė. *LIBRETTO-001*: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	24
Objektyvus atsakas (PA + DA)	
% (95% PI)	95,8 (78,9, 99,9)
Pilnas atsakas n (%)	5 (20,8)
Dalinis atsakas n (%)	18 (75,0)
Atsako trukmė (mėnesiai)*	
Mediana (95% PI)	NN (42,8, NN)
Pacientų, kuriems pasireiškė nurodytos trukmės atsakas, dalis (%)	
≥ 12 mėnesių (95% PI)	100,0 (100,0, 100,0)
≥ 24 mėnesių (95% PI)	94,4 (66,6, 99,2)
≥ 36 mėnesių (95% PI)	88,9 (62,4, 97,1)

PI = pasikliautinis intervalas. NN = nenustatoma. PA = pilnas atsakas. DA = dalinis atsakas.

*Stebėjimo trukmės mediana – 17,81 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 9,2, 42,3)

Duomenų uždarymo data: 2025 m. vasario 14 d.

Pirmiau gydyti pacientai, kuriems diagnozuotas skydliaukės vėžys su aptikta RET geno fuzija

Remiantis skydliaukės vėžiu su aptikta *RET* geno fuzija sergančių pacientų, anksčiau gydytų sisteminio poveikio vaistinėmis preparatais arba radioaktyviuoju jodu, kurie buvo įtraukti į *LIBRETTO-001* tyrimą, duomenimis, 41 pacientą buvo galimybė stebėti ne trumpiau kaip 6 mėnesius ir buvo laikoma, kad jie atitiko veiksmingumo įvertinimo reikalavimus. Amžiaus mediana buvo 58 metai (kitimo sritis: nuo 25 iki 88 metų). 43,9% pacientų buvo vyriškos lyties. 58,5% pacientų buvo baltųjų rasės, 29,3% – azijiečiai ir 7,3% – juodaodžiai. Buvo pranešta, kad funkcinė būklė pagal *ECOG* skalę buvo įvertinta 0–1 (92,7%) ar 2 (7,3%) balais. 100% pacientų sirgo metastazavusia liga. Pacientams skirtų ankstesnio sisteminio gydymo būdų mediana – 3 (kitimo sritis: 1-7). Ankstesnis gydymas dažniausiai apėmė gydymą radioaktyviuoju jodu (73,2%), ĮKI (85,4%). 9,8% buvo gydyti kitokiais sisteminio poveikio vaistinėmis preparatais. Pacientams (N = 41) buvo nustatyta skirtinga histologija: papiliarinis (n = 31), blogai diferencijuotas (n = 5), anaplastinis (n = 4) ir Hurthle ląstelių (n = 1). Dažniausi fuzijos partneriai buvo *CCDC6* (61,0%), po jų – *NCOA4* (19,5%). Veiksmingumo anksčiau gydytiems tiriamiesiems, kuriems diagnozuotas skydliaukės vėžys su aptikta *RET* geno fuzija, duomenų suvestinė pateikta 8 lentelėje.

8 lentelė. *LIBRETTO-001*: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	41
Objektyvus atsakas (PA + DA)	
% (95 % PI)	85,4 (70,8, 94,4)
Pilnas atsakas, n (%)	5 (12,2)
Dalinis atsakas, n (%)	30 (73,2)
Atsako trukmė (mėnesiai)*	
Mediana (95% PI)	26,7 (12,1, NN)
Pacientų dalis (%), kuriems pasireiškusio atsako trukmė	
≥ 12 mėnesių (95% PI)	71,7 (52,4, 84,2)
≥ 24 mėnesių (95% PI)	50,7 (30,4, 67,8)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. NN = nenustatoma. DA = dalinis atsakas.

* Atsako trukmės mediana – 33,87 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 12,6, 44,8).

Duomenų uždarymo data: 2023 m. sausio 13 d.

Vandetanibu ir kabozantinibu pirmiau negydyti pacientai, kuriems diagnozuotas medulinis skydliaukės vėžys (MSV) su RET geno mutacija

LIBRETTO-531

Retsevmio veiksmingumas gydant MSV su aptikta *RET* geno mutacija sergančius pacientus buvo įrodytas daugelyje centrų atviru būdu atlikus 3 fazės atsitiktinių imčių palyginamąjį tyrimą *LIBRETTO-531*, kurio metu pirmiau kinazės inhibitoriumi negydytų pacientų, kuriems diagnozuotas MSV su aptikta *RET* geno mutacija, gydymas selperkatiniu buvo palygintas su gydytojo parinktu gydymu kabozantinibu ar vandetanibu. Tyrime galėjo dalyvauti suaugę ir paaugliai pacientai, kuriems histologiškai buvo patvirtintas neoperuotinas, vietškai išplitęs arba metastazavęs MSV ir kurie pirmiau nebuvo gydyti kinazės inhibitoriumi. Pacientams buvo skirtas gydymas 160 mg selperkatinio doze du kartus per parą (pradinė dozė) arba gydymas gydytojo nuožiūra kabozantinibu (140 mg vieną kartą per parą) ar vandetanibu (300 mg vieną kartą per parą). Pacientai buvo stratifikuojami atsižvelgiant į *RET* geno mutaciją (M918Tm, palyginti su kitomis) ir numatytąjį gydymą, jeigu atsitiktinės atrankos būdu pateko į kontrolinę grupę (kabozantinibas, palyginti su vandetanibu). Pirmąjį veiksmingumo vertinamąjį baigtis – NDPK nustatytas IBLP pagal *RECIST 1.1*. Pagrindinės antraeilės veiksmingumo vertinamosios baigtys – tai išgyvenamumas be gydymo nesėkmės (IBGN) ir palyginamasis toleravimas bei kitos antraeilės vertinamosios baigtys: NDPK nustatyti BI ir OAD / AT.

Siekiant suformuoti *ITT* populiaciją, 193 iš 291 į *LIBRETTO-531* tyrimą atsitiktinės atrankos būdu

atrinktų įtraukimo kriterijus atitinkančių pacientų atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirti į gydymo selperkatinibu grupę, o 98 sudarė kontrolinę grupę. Į kontrolinę grupę atsitiktinės atrankos būdu patekė 98 pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į pogrupius: 73 buvo paskirtas gydymas kabozantinibu, o 25 – vandetanibu. *ITT* populiacijos pacientų amžiaus mediana – 55 metai (kitimo sritis nuo 12 iki 84 metų). 37,1% pacientų buvo moteriškos lyties. 69,4% pacientų buvo baltųjų rasės, 27,7% – azijiečiai, 2,9% – juodaodžiai. Įtraukimo į tyrimą metu daugumos pacientų (77%) liga buvo metastazavusi. Buvo nustatyta, kad pacientų funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo 0-1 (98,3%) arba 2 (1%) balai. Dažniausia mutacija – M918T (62,5%). Tyrimo metu buvo pasiekta pagrindinė vertinamoji baigtis – IBLP pailgėjimas *ITT* populiacijoje. Veiksmingumo *ITT* populiacijoje duomenų suvestinė pateikiama 9 lentelėje ir 2 paveiksle.

9 lentelė. LIBRETTO-531: veiksmingumo duomenų suvestinė (NDPK įvertinimas, *ITT* populiacija)

	Selperkatinibas	Kontrolinė grupė (kabozantinibas arba vandetanibas)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo	N = 193	N = 98
Mediana [mėnesiai] (95% PI)	NN (NN, NN)	16,76 (12,22, 25,10)
Rizikų santykis (95% PI)	0,280 (0,165, 0,475)	
Stratifikuota logaritminė p reikšmė	<0,0001	
IBLP 30 mėnesių dažnis (%) 95% PI	76,4 (66,5, 83,8)	24,8 (6,9, 48,3)
Išgyvenamumas be gydymo nesėkmės *	N = 193	N = 98
Mediana [mėnesiai] (95% PI)	NN (NN, NN)	13,93 (11,27, 25,10)
Rizikų santykis (95% PI)	0,254 (0,153, 0,423)	
Stratifikuota logaritminė p reikšmė	<0,0001	
IBGN 30 mėnesių dažnis (%) 95% PI	75,8 (65,9, 83,2)	25,3 (7,2, 48,8)
Objektyvus atsakas (PA + DA)		
% (95% PI)	69,4 (62,4, 75,8)	38,8 (29,1, 49,2)
Pilnas atsakas n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Dalinis atsakas n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Atsako trukmė #		
Mediana [mėnesiai] (95% PI)	NN (NN, NN)	16,56 (10,41, NN)
Pacientų dalis (%), kuriems pasireiškusio atsako trukmė yra		
≥ 24 mėnesių (95% PI)	79,1 (66,9, 87,2)	NN (NN, NN)

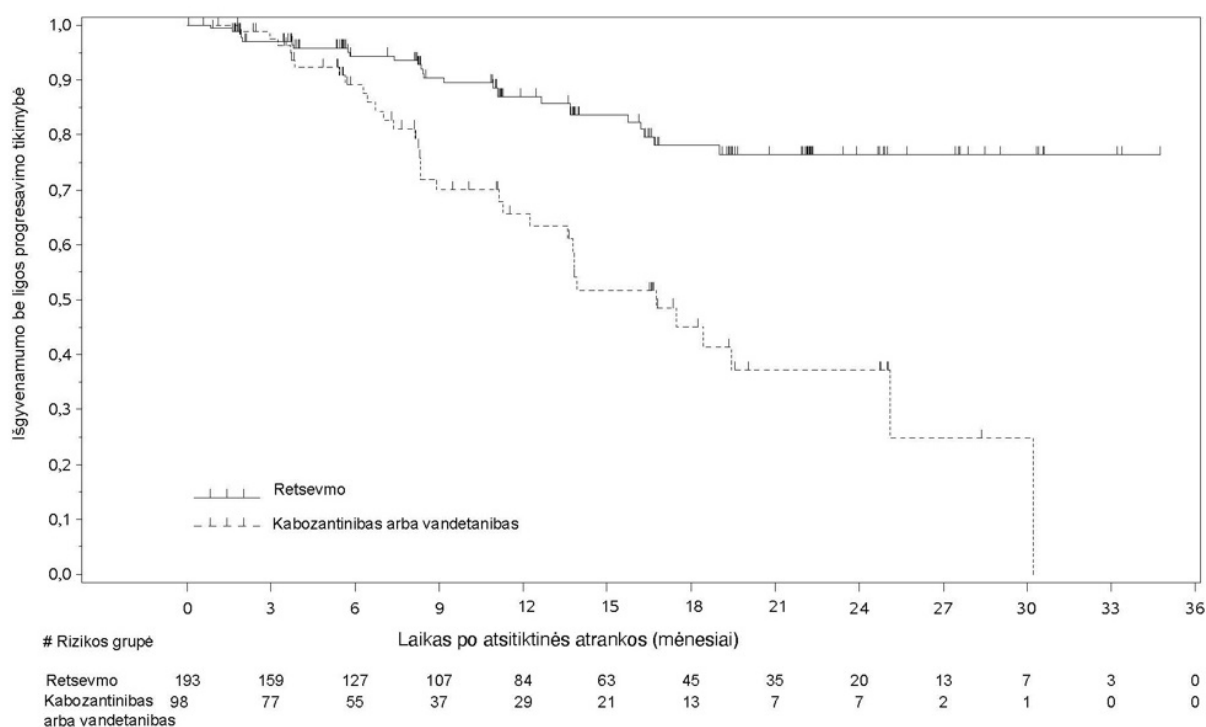
PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. NN = nenustatoma. DA = dalinis atsakas.

* Išgyvenamumas be gydymo nesėkmės apibrėžiamas kaip laikotarpis nuo atsitiktinės atrankos iki: pirmojo užfiksuoto radiologinio ligos progresavimo pagal *RECIST 1.1* arba nepriimtino toksiškumo, dėl kurio tyrėjo vertinimu, gydymą reikia nutraukti, arba mirties dėl bet kurių priežasčių.

Tolesnio stebėjimo trukmės mediana – 11,14 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 5,62, 16,62) gydymo selperkatinibu grupėje ir 12,81 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 6,34, 15,51) kontrolinėje grupėje.

Duomenų uždarymo data: 2023 m. gegužės 22 d.

2 paveikslas. *LIBRETTO-531*: išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan ir Mejer grafikas (NDPK įvertinimas, *ITT* populiacija)



Duomenų uždarymo data: 2023 m. gegužės 22 d.

Atliekant pirminę IBLP analizę, buvo stebėta 18 BI atvejų per abi grupes. BI RS *ITT* populiacijoje buvo 0,374 ([95% PI: 0,147, 0,949]). Cenzūravimo rodiklis selperkatinibo grupėje buvo 95,9%, o kontrolinėje grupėje – 89,8%.

Buvo įvertinta ir palyginta, kaip 242 pacientai (selperkatinibo grupėje N = 161; kontrolinėje grupėje N = 81) toleruoja gydymą. Selperkatinibo grupės pacientai statistiškai reikšmingai rečiau (8%) nei kontrolinės grupės pacientai (24%) gydymo laikotarpio metu nurodė, kad „labai vargina šalutinis poveikis“ (95% PI: -23%, - 10%, $p < 0,0001$), atsižvelgiant į Vėžio gydymo funkcinio vertinimo GP5 punkto atsakymą 3 „Truputį“ arba 4 „Labai“.

Remiantis vėlesne BI duomenų, kurie buvo uždaryti 2024 m. kovo 11 d., analize, buvo stebėti 26 atvejai per abi grupes ir RS buvo 0,275 (95% PI: 0,124, 0,608). Remiantis šia analize, IBLP RS buvo 0,202 (95% PI: 0,128, 0,320) ir OAD selperkatinibo grupėje buvo 82,4%, palyginti su 43,9% kontrolinėje grupėje.

LIBRETTO-001

143 iš 324 į *LIBRETTO-001* tyrimą priimtų pacientų, kuriems buvo diagnozuotas MSV su *RET* geno mutacija, pirmiau nebuvo gydyti kabozantinibu ar vandetanibu. 116 šių pacientų nebuvo gydyti kitokiais sisteminio poveikio vaistinėmis preparatais, o 27 pacientams pirmiau buvo skirtas kitoks sisteminio poveikio gydymas. Kabozantinibu ar vandetanibu pirmiau negydytų pacientų amžiaus mediana buvo 57 metai (kitimo sritis: nuo 15 iki 87 metų). 2 pacientai (1,4%) buvo jaunesni kaip 18 metų. 58,0% pacientų buvo vyriškos lyties. 86,7 % – baltųjų rasės, 5,6% – azijiečiai, 1,4% – juodaodžiai. Įtraukiant į tyrimą, daugumai pacientų (97,9%) buvo diagnozuota metastazavusi liga. Pranešta, kad tiriamųjų funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0–1 (95,9%) ar 2 (4,2%) balais. Dažniausia mutacija buvo M918T (60,1%), po jos – užląstelinės cisteino mutacijos (23,8%). Veiksmingumo kabozantinibu ar vandetanibu pirmiau negydytiems pacientams, kuriems buvo diagnozuotas MSV su *RET* geno mutacija, duomenys apibendrinti 10 lentelėje.

10 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	143
Objektyvus atsakas (PA + DA)	
% (95 % PI)	82,5 (75,3, 88,4)
Pilnas atsakas, n (%)	34 (23,8)
Dalinis atsakas, n (%)	84 (58,7)
Atsako trukmė (mėnesiai)*	
Mediana, 95 % PI	NN (51,3, NN)
Pacientų, kuriems pasireiškė nurodytos trukmės atsakas, dalis (%)	
≥ 12 mėnesių (95 % PI)	91,4 (84,6, 95,3)
≥ 24 mėnesiai (95 % PI)	84,1 (75,9, 89,7)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. NN = nenustatoma. DA = dalinis atsakas.

* Stebėjimo trukmės mediana – 39,4 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 32,3, 45,4).

Duomenų uždarymo data: 2023 m. sausio 13 d.

Pirmiau gydyti tiriamieji, kuriems diagnozuotas medulinis skydliaukės vėžys su aptikta RET mutacija
 Į LIBRETTO-001 tyrimą įtrauktų MSV su aptikta RET mutacija sergančių pacientų duomenimis, 152 pacientas pirmiau buvo gydytas kabožantinibu ir (arba) vandetanibu ir atitiko veiksmingumo įvertinimo reikalavimus. Amžiaus mediana buvo 58 metai (kitimo sritis: nuo 17 iki 90 metų), 1 pacientas (0,7%) buvo jaunesnis kaip 18 metų. 63,8% pacientų buvo vyriškos lyties. 90,1% pacientų buvo baltųjų rasės, 1,3% – azijiečiai, 1,3% –. Pranešta, kad funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0–1 (92,7%) ar 2 (7,2%) balais. 98,0% pacientų sirgo metastazavusia liga. Dažniausia mutacija buvo M918T (65,1%), po jos – užląstelinio cisteino mutacijos (15,8%). 100% (n = 152) pacientų anksčiau skirtų sisteminio poveikio gydymo būdų mediana – 2 ankstesnio sisteminio poveikio gydymo planai ir 27,6% (n = 42) tiriamųjų buvo skirti 3 ar daugiau pirmesnio sisteminio poveikio gydymo planų.

Veiksmingumo anksčiau gydytiems tiriamiesiems, kuriems diagnozuotas MSV su aptikta RET mutacija, duomenų suvestinė pateikta 11 lentelėje.

11 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	152
Objektyvus atsakas (PA + DA)	
% (95% PI)	77,6 (70,2, 84,0)
Pilnas atsakas, n (%)	19 (12,5)
Dalinis atsakas, n (%)	99 (65,1)
Atsako trukmė (mėnesiai)*	
Mediana (95% PI)	45,3 (33,6, NN)
Pacientų, kuriems pasireiškė nurodytos trukmės atsakas, dalis (%)	
≥ 12 mėnesių (95% PI)	83,0 (74,6, 88,8)
≥ 24 mėnesiai (95% PI)	66,4 (56,3, 74,7)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. NN = nenustatoma. DA = dalinis atsakas.

* Stebėjimo trukmės mediana – 38,3 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 23,0, 46,1).

Duomenų uždarymo data: 2023 m. sausio 13 d.

Kiti solidiniai navikai su aptikta RET geno fuzija

Buvo tirtas veiksmingumas 75 pacientams, sergantiems kitokiais nei NSLPV ar skydliaukės vėžys navikais su aptikta *RET* geno fuzija ir liga progresavo vartojant ar po ankstesnio gydymo sisteminio poveikio vaistinėmis preparatais arba nebuvo kitų tinkamų gydymo galimybių. Amžiaus mediana – 59 metai (kitimo sritis – nuo 21 iki 92); 50,7% tiriamųjų buvo moteriškos lyties; 60,0% – baltaodžiai, 34,7% – azijiečiai ir 4,0% – juodaodžiai; funkcinė būklė pagal *ECOG* – 0-1 (90,6%) arba 2 (9,3%) ir 96,0% pacientų, sergančių metastazavusia liga. Šešiasdešimt devyni pacientai (92,0%) anksčiau buvo vartoję sisteminio poveikio vaistinių preparatų, o pirmesnių sisteminio gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 2 pirmesni sisteminio gydymo būdai (kitimo sritis – nuo 0 iki 9) ir 36,0% buvo gydyti 3 ar daugiau pirmesnių sisteminio gydymo būdų. Pacientų, pirmiau gydytų selektyviu *RET* inhibitoriumi, nebuvo. Dažniausiai pasitaikė gaubtinės žarnos (29,3%), kasos (24,0%), seilių liaukos (6,7%) vėžys, sarkoma (6,7%) ir cholangiokarcinoma (6,7%). Dažniausi fuzijos partneriai buvo *NCOA4* (38,7%), *CCDC6* (20,0%) ir *KIF5B* (8,0%). Veiksmingumo gydant kitokius nei NSLPV arba skydliaukės vėžys solidinius navikus su aptikta *RET* geno fuzija duomenų santrauka pateikta 12 ir 13 lentelėse.

12 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė

	Veiksmingumo įvertinimo reikalavimus atitinkantys pacientai NDPK įvertinimas
N	75
Objektyvus atsakas (PA+DA)	
% (95% PI)	46,7 (35,1, 58,6)
Pilnas atsakas n (%)	4 (5,3)
Dalinis atsakas n (%)	31 (41,3)
Atsako trukmė (mėnesiai)*	
Mediana (95% PI)	24,54 (11,2, 49,1)
Pacientų, kuriems pasireiškė nurodytos trukmės atsakas, dalis (%)	
≥ 6 mėnesių (95% PI)	82,0 (64,2, 91,5)
≥ 12 mėnesių (95% PI)	68,6 (49,3, 81,8)
≥ 24 mėnesių (95% PI)	52,5 (32,6, 69,0)
≥ 36 mėnesių (95% PI)	43,3 (24,0, 61,1)

* Stebėjimo trukmės mediana – 32,23 mėnesio (25-oji, 75-oji procentilės: 11,2, 40,9)

PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. NN = nenustatoma. DA = dalinis atsakas.

Duomenų uždarymo data: 2025 m. vasario 14 d.

13 lentelė. LIBRETTO-001: objektyvus atsakas ir atsako trukmė pagal naviko rūšį

Naviko tipas	Pacientai (N = 75)	OAD (NDPK įvertinimas)		AT Kitimo sritis (mėnesiai)
		n (%)	95% PI	
Storosios ir tiesiosios žarnos	22	10 (45,5)	24,4, 67,8	4,63, 36,14+
Kasos	18	9 (50,0)	26,0, 74,0	2,50, 52,14
Seilių liaukos	5	3 (60,0)	14,7, 94,7	5,72, 37,19
Cholangiokarcinoma	5	2 (40,0)	5,3, 85,3	7,36, 14,82
Sarkoma	5	2 (40,0)	5,3, 85,3	3,71, 56,51+
Odos karcinoma	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	27,14
Pirminis nežinomas	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	9,23
Krūties	2	DA, PA	15,8, 100,0	2,30+, 17,28

Naviko tipas	Pacientai (N = 75)	OAD (NDPK įvertinimas)		AT Kitimo sritis (mėnesiai)
		n (%)	95% PI	
Ksantogranulioma	2	NN, NN ^a	0,0, 84,2	NT
Karcinoidas	1	DA	2,5, 100,0	49,08
Kiaušidžių	1	DA	2,5, 100,0	28,55+
Plaučių karcinosarkoma	1	NN	0,0, 97,5	NT
Tiesiosios žarnos neuroendokrininis	1	NN	0,0, 97,5	NT
Plonųjų žarnų	1	PA	2,5, 100,0	24,54
Neuroendokrininis	1	DA	2,5, 100,0	23,13
Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys	1	SL	0,0, 97,5	NT
Skrandžio ir stemplės jungtis	1	SL	0,0, 97,5	NT
Kasos neuroendokrininis	1	DA	2,5, 100,0	17,51+
Skrandžio	1	SL	0,0, 97,5	NT

+ nurodo tebevykstantį atsaką.

^a Vieno paciento, sergančio ksantogranulioma, liga negalėjo būti įvertinta NDPK, nes vienintelė ligos vieta buvo oda. Remiantis tyrėjo įvertinimu, šiam pacientui pasireiškė PA.

AT = atsako trukmė, DA = dalinis atsakas, NN = nenustatoma, NT = netaikoma, OAD = objektyvaus atsako dažnis, PA = pilnas atsakas, PI = pasikliautinas intervalas, SL = stabili liga.

Duomenų uždarymo data: 2025 m. vasario 14 d.

Vėžys su aptikta *RET* geno fuzija yra retas, todėl buvo tiriami kelių rūšių navikai, o kai kurių rūšių navikais sergančių pacientų skaičius buvo mažas, todėl kiekvienos rūšies naviko OAD įvertis yra neapibrėžtas. OAD visoje populiacijoje gali neatspindėti tikėtino atsako tam tikros rūšies naviko atveju.

Vaikų populiacija

Remiantis 2023 m. sausio 13 d. duomenimis, 10 vyresnių kaip 12, bet jaunesnių kaip 21 metų pacientų, kuriems diagnozuotas skydliaukės vėžys su aptikta *RET* geno fuzija, buvo gydyti *LIBRETTO-121* tebevykstantis 1/2 fazės tyrimas, kuriame dalyvauja vaikų populiacijos pacientais, kuriems diagnozuotas išplitęs solidinis arba pirminis CNS navikas su aktyvuojančiu *RET* pakitimu) tyrimo metu. Aštuoni (8) iš 10 šių pacientų buvo jaunesni kaip 18 metų. Keturi (4) iš 10 šių pacientų pirmiau buvo gydyti tik radioaktyviuoju jodu, 2-iems pirmiau buvo skirtas sisteminis gydymas, kurio metu nebuvo vartojamas radioaktyvusis jodas, o 4 pacientai pirmiau nebuvo gydyti jokiais sisteminio poveikio vaistais. Objektyvaus atsako dažnis NDPK įvertinimu visiems 10 pacientų buvo 60,0% (95% PI: 26,2, 87,8). 3 pacientams buvo patvirtintas pilnas atsakas ir 3 pacientams buvo patvirtintas dalinis atsakas.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti 6 mėnesių ir jaunesnių pacientų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, gydymo selperkatnibu tyrimų duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti selperkatnibu tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pacientų, kuriems diagnozuoti atsinaujinantys ar gydymui atsparūs solidiniai navikai, įskaitant solidinį naviką su aptikta *RET* geno fuzija, medulinį skydliaukės vėžį su *RET* mutacija ir kitokius navikus su *RET* pokyčiais ar suaktyvėjimu, pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Selperkatinibo farmakokinetinės savybės buvo tirtos pacientams, kuriems buvo diagnozuotas vietiškai išplitęs arba metastazavęs solidinis navikas, vartojant 160 mg dozę du kartus per parą, jeigu nenurodyta kitaip. Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai vartojant nuo 20 mg vieną kartą per parą iki 240 mg du kartus per parą selperkatinibo dozes, buvo stebėta tiesinė AUC ir C_{max} didėjimo priklausomybė nuo dozės.

Nusistovėjusi pusiausvyrinė koncentracija buvo pasiekta maždaug po 7 parų, o kaupimo koeficiento mediana po 160 mg dozės du kartus per parą vartojimo buvo 3,4 karto. Selperkatinibo nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai vidutinė [kintamumo koeficientas (angl. *coefficient of variation, CV%*)] C_{max} – 2 980 (53%) ng/ml, AUC_{0-24h} – 51 600 (58%) ng*val./ml.

Tyrimai *in vivo* atskleidė, kad selperkatinibas yra silpnas P-gp inhibitorius.

Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad selperkatinibas, esant kliniškai reikšmingoms jo koncentracijoms, neslopina ir nesužadina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6.

Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad selperkatinibas slopina *MATE1* ir *BCRP*, bet, esant kliniškai reikšmingoms jo koncentracijoms, neslopina OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP ir *MATE2-K*. Selperkatinibas, slopinamas *MATE1*, mažina kreatinino sekreciją inkstų kanalėliuose ir gali padidinti kreatinino koncentraciją serume.

Selperkatinibo kietosios kapsulės ir plėvele dengtos tabletės yra bioekvivalentiškos.

Absorbcija

Išgėrus 160 mg dozę, Retsevmio buvo greitai absorbuojamas, T_{max} – maždaug 2 valandos. Išgerto vaistinio preparato absoliutaus biologinio įsisavinamumo geometrinis vidurkis – 73,2% (kitimo sritis: 60,2-81,5%).

Maisto poveikis

Palyginti su nevalgius išgerto selperkatinibo AUC ir C_{max} , selperkatinibo AUC po vienos 160 mg dozės išgėrimo kartu su labai riebiu maistu sveikų tiriamųjų organizme padidėjo 9%, o C_{max} sumažėjo 14%. Nelaikoma, kad tokie pokyčiai galėtų būti kliniškai reikšmingais. Todėl selperkatinibą galima vartoti valgant arba be maisto.

Pasiskirstymas

Vidutinis ($CV\%$) selperkatinibo pasiskirstymo tūris (V_{ss}/F), kuris buvo įvertintas analizuojant FK duomenis populiacijoje, selperkatinibo išgėrusių suaugusių pacientų organizme yra 203,1 (69%) l. 96% selperkatinibo prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų *in vitro* ir prisijungimas nepriklauso nuo koncentracijos. Koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis – 0,7.

Biotransformacija

Selperkatinibo metabolizmą daugiausia veikia CYP3A4. Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną žymėtojo [^{14}C] 160 mg selperkatinibo dozę, nepakitęs selperkatinibas sudarė 86% išmatuotos radioaktyvios medžiagos plazmoje.

Eliminacija

Vidutinis ($CV\%$) selperkatinibo klirensas (CL/F) iš selperkatinibo išgėrusių suaugusių pacientų organizmo yra 5,5 (45%) l/val., o pusinės eliminacijos laikas – 26,5 valandos. Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną žymėtojo [^{14}C] 160 mg selperkatinibo dozę, 69% suvartotos radioaktyvios medžiagos pasišalino su išmatomis (14% nepakitusios medžiagos pavidalu), o 24% – su šlapimu (11,5% nepakitusios medžiagos pavidalu).

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis ir kūno masė

Amžius (kitimo sritis: nuo 12 iki 92 metų) arba lytis nedarė kliniškai reikšmingo poveikio Retsevmio farmakokinetinėms savybėms. Pacientų, kurių kūno masė yra mažesnė nei 50 kg, gydymą Retsevmio reikia pradėti 120 mg doze du kartus per parą, o pacientų, kurių kūno masė yra 50 kg ar didesnė, gydymą Retsevmio reikia pradėti 160 mg doze du kartus per parą.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tiriamųjų, kuriems buvo lengvas sutrikimas pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, organizme selperkatinibo $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 7%, o tiriamųjų, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo sutrikimas, – 32%. Taigi, vartojant 160 mg dozę, selperkatinibo ekspozicija (AUC) tiriamųjų, kuriems pasireiškia lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasės pagal *Child-Pugh*), organizme yra panaši į ekspoziciją sveikų tiriamųjų organizme.

Tiriamųjų, kuriems pasireiškė sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), organizme selperkatinibo $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 77%. Klinikinių tyrimų duomenų apie selperkatinibo saugumą pacientams, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka. Todėl pacientams, kuriems yra diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis klinikinio farmakologijos tyrimo, kurio metu buvo vartota vienkartinė 160 mg selperkatinibo dozė, duomenimis, ekspozicija (AUC) tiriamųjų, kuriems pasireiškia lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme nepakito. Tyrimų su galutinės stadijos inkstų liga (aGFG mažesnis kaip 15 ml/min.) sergančiais pacientais ir pacientais, kuriems atliekamos dializės, neatlikta.

Vaikų populiacija

Remiantis ribotais farmakokinetikos duomenimis, paauglių pacientų (12–18 metų) C_{max} ir AUC buvo panašūs į suaugusiųjų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksiškumui apibūdinti buvo atlikti kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su žiurkių jaunikliais bei paauglėmis ar suaugusiomis žiurkėmis ir paauglėmis ar suaugusiomis miniatiūrinėmis kiaulėmis. Bendri toksinio poveikio organai taikiniai buvo kraujodaros sistema, limfoidiniai audiniai, liežuvis, kasa, virškinimo organai, epifizių augimo plokštelė ir patinų reprodukcijos audiniai. Apskritai, toksiškumas šiems organams buvo grįžtamas, išskyrus, toksinį poveikį jauniklių, paauglių ir suaugusių gyvūnų sėklidėms bei žiurkių jauniklių augimo plokštelių pokyčius. Grįžtamasis toksiškumas pastebėtas tik miniatiūrinių kiaulių kiaušidėse. Vartojant dideles dozes, toksinis poveikis virškinimo traktui sukėlė sergamumą, kai ekspozicijos miniatiūrinių kiaulių organizme buvo mažesnės už nustatytą rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme. Remiantis tyrimo su miniatiūrinėmis kiaulėmis duomenimis, patelėms pasireiškė nežymus, grįžtamasis QTc intervalo pailgėjimo padidėjimas maždaug 12%, palyginti su kontroline grupe, ir 7%, palyginti su prieš dozę buvusiais rodmenimis. Tik žiurkėms pasireiškusio toksinio poveikio organai taikiniai buvo priešakinis dantis, kepenys, makštis, plaučiai, dvylikapirštės žarnos (Brunner) liauka ir su hiperfosfatemija susijusi

daugelio audinių mineralizacija. Šis toksinis poveikis, pasireiškęs tik šiuose organuose žiurkėms, buvo grįžtamas.

Toksiškumas jaunikliams

Maždaug 0,5–2 kartus didesnė už ekspoziciją suaugusio žmogaus organizme selperkatinibo ekspozicija sukėlė jaunesnių kaip 21 paros žiurkių mirtį. Panašią ekspoziciją toleravo 21 paros ir vyresnės žiurkės.

Vartojant selperkatinibą, žiurkių jaunikliams bei paauglėms ar suaugusioms žiurkėms ir paauglėms ar suaugusioms miniatiūrinėmis kiaulėmis su atviromis augimo plokštelėmis atsirado mikroskopinių augimo plokštelės kremzlės (fizės) hipertrofijos, hiperplazijos ir displazijos pokyčių. Žiurkių jauniklių augimo plokštelių displazija buvo negrįžtama ir susijusi su mažesniu šlaunikaulio ilgiu bei kaulų mineralinio tankio sumažėjimu. Skeleto pokyčiai buvo stebimi, kai ekspozicija buvo lygiavertė tai, kuri atsiranda rekomenduojamą 160 mg dozę du kartus per parą vartojančių suaugusių pacientų organizme.

Žiurkių patinų jaunikliams vartojant selperkatinibą ir leidus pasiekti reprodukcinį amžių, nutraukus vartojimą, susiporavusių su negydytomis žiurkių patelėmis gyvūnų reprodukcinė funkcija susilpnėjo. Sumažėjo vaisingumo ir kopuliacijos rodikliai, padaugėjo netekčių prieš ir po implantacijos bei sumažėjo gyvybingų embrionų skaičius, kai ekspozicija buvo maždaug 3,4 karto didesnė už veiksmingą ekspoziciją suaugusių žmonių organizme.

Genotoksiškumas

Gydamosios selperkatinibo dozės nesukėlė genotoksinio poveikio. Žiurkių mikrobranduolių tyrimo *in vivo* duomenimis, selperkatinibas sukėlė poveikį, kai koncentracijos buvo 7 kartus didesnės už C_{max} žmogaus, vartojančio 160 mg dozę du kartus per parą. Mikrobranduolių tyrimo *in vitro* su žmogaus periferinio kraujo limfocitais duomenimis, pastebėtas neabejotinas atsakas, kai koncentracijos buvo maždaug 485 kartus didesnės už C_{max} , vartojant dozę žmogui.

Mutagenezė

Selperkatinibas nesukėlė mutacijų bakterijų mutageniškumo mėginiuose.

Kancerogeniškumas

Ilgalaikių tyrimų galimam selperkatinibo kancerogeniškumui įvertinti neatlikta.

Embriotoksiškumas ir teratogeniškumas

Remiantis su gyvūnais atliktų toksinio poveikio reprodukcijai ir tokio poveikio atsiradimo mechanizmo tyrimų duomenimis, nėštumo metu moterų vartojamas selperkatinibas gali pažeisti vaisių. Besiveisiančioms žiurkėms organogenezės laikotarpiu vartojant selperkatinibą, esant maždaug tokiai pat ekspozicijai motininės patelės organizme, kokia būna rekomenduojamą 160 mg dozę du kartus per parą vartojančio žmogaus organizme, pasireiškė embrionų žūtis ir apsigimimai.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tyrimų su žiurkėmis ir miniatiūrinėmis kiaulėmis duomenys rodo, kad selperkatinibas gali sutrikdyti vyrų ir moterų vaisingumą.

Vaisingumo tyrime su žiurkių patiniais buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas lytinių ląstelių sumažėjimas ir spermatidų susilaikymas, esant mažesnėms už klinikines ekspozicijoms, atsižvelgiant į AUC (0,2 klinikinės ekspozicijos žmogaus, vartojančio rekomenduojamą dozę, organizme). Toks poveikis buvo susijęs su organų masės sumažėjimu, spermatozoidų judrumo sumažėjimu ir nenormalių spermatozoidų skaičiaus padidėjimu, kai ekspozicija buvo dvigubai didesnė už ekspoziciją žmogaus, vartojančio rekomenduojamą dozę, organizme. Vaisingumo tyrimo duomenimis, žiurkių patinų mikroskopiniai duomenys sutapo su kartotinių dozių tyrimo su žiurkėmis ir miniatiūrinėmis

kiaulėmis, kuriame nuo dozės priklausoma, negrįžtama sėklidžių degeneracija buvo susijusi su spermatozoidų sumažėjimu prielipo ertmėje, esant mažesnėms už klinikines ekspozicijoms, atsižvelgiant į *AUC* (0,1–0,4 klinikinės ekspozicijos žmogaus, vartojančio rekomenduojamą dozę, organizme).

Remiantis žiurkių patelių visumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimo duomenimis, pastebėtas estrogeninių ciklų skaičiaus sumažėjimas ir embrionų letališkumas, kai ekspozicija, atsižvelgiant į *AUC*, buvo maždaug tokia pat, kaip klinikinė ekspozicija žmogaus, vartojančio rekomenduojamą dozę, organizme. Kartotinių dozių tyrimo su žiurkėmis duomenimis, buvo pastebėtas grįžtamasis makšties gleivėjimas su atskirų ląstelių ragėjimu ir pakitusiais estrogeniniais ciklais, esant kliniškai reikšmingoms ekspozicijoms, atsižvelgiant į *AUC*. Miniatiūrinių kiaulių organizme buvo pastebėtas geltonkūnių ir (arba) geltonkūnio cistų sumažėjimas, kai ekspozicija, atsižvelgiant į *AUC*, buvo mažesnė už klinikines (0,07–0,3 klinikinės ekspozicijos žmogaus, vartojančio rekomenduojamą dozę, organizme).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Manitolis
Kroskarmeliozės natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Retsevmo 40 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Juodasis geležies oksidas (E172)

Retsevmo 80 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

Retsevmo 120 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Retsevmo 160 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis

Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Šaltu būdu suformuotos aliuminio folijos (CFAF) lizdinės plokštelės, sandariai uždengtos aliuminio folija. Kiekvienoje pakuotėje yra 30, 56 arba 60 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. vasario 11 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2025 m. sausio 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsnio 4 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekiant papildomai patvirtinti selperkatatinibo veiksmingumą ir saugumą gydant pacientus, kuriems diagnozuotas skydliaukės vėžys su aptikta <i>RET</i> geno fuzija, registruotojas turi pateikti galutinius <i>LIBRETTO-121</i> tyrimo duomenis.	2025 m. birželio 30 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**PLASTIKINIS BUTELIUKAS – KARTONO DĖŽUTĖ, 40 MG KIETOSIOS KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Retsevmo 40 mg kietosios kapsulės
selperkatinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 40 mg selperkatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Tinkamai išmeskite nesuvartotą turinį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/20/1527/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Retsevmo 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**PLASTIKINIS BUTELIUKAS – ETIKETĖ, 40 MG KIETOSIOS KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Retsevmo 40 mg kietosios kapsulės
selperkatinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 40 mg selperkatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Jei vidinis sandariklis sulaužytas, vartoti negalima.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Tinkamai išmeskite nesuvartotą turinį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Lilly logo

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/20/1527/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖ – KARTONO DĖŽUTĖ, 40 MG KIETOSIOS KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Retsevmo 40 mg kietosios kapsulės
selperkatinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 40 mg selperkatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 kietųjų kapsulių
42 kietosios kapsulės
56 kietosios kapsulės
168 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tinkamai išmeskite nesuvartotą turinį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1527/004 (14 kietųjų kapsulių)
EU/1/20/1527/005 (42 kietosios kapsulės)
EU/1/20/1527/006 (56 kietosios kapsulės)
EU/1/20/1527/007 (168 kietosios kapsulės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Retsevmo 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖ – LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖ, 40 MG
KIETOSIOS KAPSULĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Retsevmo 40 mg kietosios kapsulės
selperkatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

rytas

vakaras

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖ – LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, KURI TURI BŪTI ĮDĖTA Į
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖ, 40 MG KIETOSIOS KAPSULĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Retsevmo 40 mg
selperkatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**PLASTIKINIS BUTELIUKAS – KARTONO DĖŽUTĖ, 80 MG KIETOSIOS KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Retsevmio 80 mg kietosios kapsulės
selperkatnibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 80 mg selperkatnibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių
120 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Tinkamai išmeskite nesuvartotą turinį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1527/002 (60 kietųjų kapsulių)
EU/1/20/1527/003 (120 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Retsevmo 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**PLASTIKINIS BUTELIUKAS – ETIKETĖ, 80 MG KIETOSIOS KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Retsevmo 80 mg kietosios kapsulės
selperkatinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 80 mg selperkatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių
120 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Jei vidinis sandariklis sulaužytas, vartoti negalima.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Tinkamai išmeskite nesuvartotą turinį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Lilly logo

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1527/002 (60 kietųjų kapsulių)
EU/1/20/1527/003 (120 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖ – KARTONO DĖŽUTĖ, 80 MG KIETOSIOS KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Retsevmo 80 mg kietosios kapsulės
selperkatinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 80 mg selperkatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 kietųjų kapsulių
28 kietosios kapsulės
56 kietosios kapsulės
112 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tinkamai išmeskite nesuvartotą turinį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1527/008 (14 kietųjų kapsulių)
EU/1/20/1527/009 (28 kietosios kapsulės)
EU/1/20/1527/010 (56 kietosios kapsulės)
EU/1/20/1527/011 (112 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Retsevmo 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖ – LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖ, 80 MG
KIETOSIOS KAPSULĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Retsevmo 80 mg kietosios kapsulės
selperkatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

rytas

vakaras

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖ – LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, KURI TURI BŪTI ĮDĖTA Į
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖ, 80 MG KIETOSIOS KAPSULĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Retsevmo 80 mg
selperkatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**40 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Retsevmo 40 mg plėvele dengtos tabletės
selperkatinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg selperkatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Tinkamai išmeskite nesuvartotą turinį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1527/012 (30 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/20/1527/013 (56 plėvele dengtos tabletės)

EU/1/20/1527/014 (60 plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Retsevm 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

40 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Retsevmo 40 mg tabletės
selperkatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**80 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Retsevmo 80 mg plėvele dengtos tabletės
selperkatinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg selperkatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Tinkamai išmeskite nesuvartotą turinį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1527/015 (30 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/20/1527/016 (56 plėvele dengtos tabletės)

EU/1/20/1527/017 (60 plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Retsevmio 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

80 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Retsevmo 80 mg tabletės
selperkatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**120 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Retsevmo 120 mg plėvele dengtos tabletės
selperkatinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 120 mg selperkatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Tinkamai išmeskite nesuvartotą turinį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1527/018 (30 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/20/1527/019 (56 plėvele dengtos tabletės)

EU/1/20/1527/020 (60 plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Retsevmo 120 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

120 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Retsevmo 120 mg tabletės
selperkatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**160 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Retsevmo 160 mg plėvele dengtos tabletės
selperkatinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 160 mg selperkatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Tinkamai išmeskite nesuvartotą turinį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1527/021 (30 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/20/1527/022 (56 plėvele dengtos tabletės)

EU/1/20/1527/023 (60 plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Retsevmio 160 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

160 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Retsevmo 160 mg tabletės
selperkatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Retsevmo 40 mg kietosios kapsulės

Retsevmo 80 mg kietosios kapsulės

selperkatinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Šis informacinis lapelis parašytas taip, lyg jį skaitytų vaistą vartojantis asmuo. Jeigu šis vaistas paskirtas Jūsų vaikui, prašome pakeisti žodį „Jūs“ žodžiu „Jūsų vaikas“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Retsevmo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Retsevmo
3. Kaip vartoti Retsevmo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Retsevmo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Retsevmo ir kam jis vartojamas

Retsevmo yra priešvėžinis vaistas, kurio veiklioji medžiaga – selperkatinibas.

Šis vaistas vartojamas išvardytų tipų vėžiui, kurį sukėlė tam tikri nenormalūs *RET* geno pokyčiai, kurie išplito ir (arba) kurių negalima pašalinti chirurginiu būdu, gydyti:

- anksčiau *RET* inhibitoriais negydytų suaugusiųjų plaučių vėžio tipas, vadinamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu;
- suaugusiųjų ir 12 metų ar vyresnių paauglių skydliaukės vėžys (bet kurio tipo), jeigu gydant radioaktyviu jodu (kai tinkamas), vėžio suvaldyti nepavyko;
- suaugusiųjų ir 12 metų ar vyresnių paauglių reto tipo skydliaukės vėžys, vadinamas meduliniu skydliaukės vėžiu;
- suaugusiųjų solidiniai navikai (vėžys) kitose organizmo vietose po to, kai pirmesni gydymo būdai nepadėjo kontroliuoti naviko.

Gydytojas atliks tyrimą, kad patikrintų, ar Jūsų vėžys turi *RET* geno pokytį, ir įsitikintų, kad Retsevmo Jums tinka.

Kaip veikia Retsevmo

Pacientų, kurių vėžys turi pakitusį *RET* geną, organizme dėl geno pokyčio gaminamas nenormalus *RET* baltymas, kuris gali sukelti nekontroliuojamą ląstelių augimą ir vėžį. Retsevmo blokuoja nenormalaus *RET* baltymo veikimą ir taip lėtina arba sustabdo vėžio augimą. Be to, jis gali padėti sumažinti vėžio apimtį.

Jei Jums kyla klausimų apie tai, kaip tai veikia Retsevmo arba kodėl šis vaistas buvo paskirtas Jums, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Retsevmo

Retsevmo vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija selperkatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Retsevmo:

- jeigu turite plaučių ar kvėpavimo sutrikimų, kitokių nei plaučių vėžys;
- jeigu yra padidėjęs Jūsų kraujospūdis;
- jeigu užrašius elektrokardiogramą (EKG), Jums buvo pasakyta, kad Jums pasireiškė širdies plakimo sutrikimas, vadinamas QT intervalo pailgėjimu;
- jeigu yra sutrikusi Jūsų skydliaukės veikla arba nenormalus skydliaukės hormonų kiekis;
- Retsevmo gali paveikti moterų ir vyrų vaisingumą ir dėl to gali būti paveikta galimybė Jums susilaukti vaikų. Jeigu dėl to nerimaujate, pasitarkite su gydytoju;
- jei neseniai patyrėte reikšmingą kraujavimą.

Retsevmo gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas, pavyzdžiui, karščiavimą, išbėrimą ir skausmą. Jeigu Jums pasireiškė kuri nors iš šių reakcijų, pasakykite gydytojui. Įvertinęs simptomus, gydytojas nurodys Jums vartoti kortikosteroidų iki tol, kol simptomai palengvės.

Jums vartojant Retsevmo, gali pasireikšti greitas vėžio ląstelių irimas (naviko lizės sindromas, NLS). Tai gali sukelti neritmišką širdies plakimą ir inkstų funkcijos nepakankamumą, dėl to gali būti nenormalūs kraujo tyrimų rodmenys. Pasitarkite su gydytoju, jei anksčiau sirgote inkstų liga arba yra mažas kraujospūdis, nes tai gali didinti su NLS susijusią riziką.

Retsevmo gali sutrikdyti taisyklingą klubo sąnario augimą ar sukelti pažaidą vaikų populiacijos pacientams (jaunesniems kaip 18 metų). Jei juntate klubo ar kelio skausmą arba šlubčiojate, nesant tam aiškos priežasties, pasakykite gydytojui.

Žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“ ir pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškė kokie nors simptomai.

Ką gydytojas tikrins prieš gydymą ir jo metu

- Retsevmo gali sukelti sunkų, gyvybei pavojingą ar mirtiną plaučių uždegimą. Gydytojas stebės, ar neturite simptomų prieš pradedant gydymą ir gydymo Retsevmo metu. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastebėjote kokių nors plaučių sutrikimų simptomų, įskaitant dusulį, kosulį ar pakilusią kūno temperatūrą.
- Retsevmo gali paveikti kraujospūdį. Jums bus matuojamas kraujospūdis prieš gydymą Retsevmo ir gydymo juo metu.
- Retsevmo gali paveikti Jūsų kepenų veiklą. Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu gydymo metu atsiranda kepenų veiklos sutrikimo simptomų, įskaitant: geltą (geltona odos ir akių spalva), apetito praradimą, pykinimą ar vėmimą arba skausmą viršutinėje dešinėje pilvo dalyje.
- Retsevmo gali sutrikdyti EKG. Jums bus registruojama EKG prieš gydymą Retsevmo ir gydymo juo metu. Pasakykite gydytojui, jeigu alpstate, nes tai gali būti nenormalios EKG simptomai.
- Retsevmo gali paveikti Jūsų skydliaukės veiklą. Gydytojas ištirs Jūsų skydliaukės veiklą prieš gydymą ir stebės ją gydymo Retsevmo metu.
- Jums bus tiriamas kraujas prieš gydymą Retsevmo ir reguliariai gydymo juo metu, siekiant patikrinti kepenų funkciją ir elektrolitų (pvz., natrio, kalio, magnio ir kalcio) koncentracijas Jūsų kraujyje.
- Jeigu Jums yra mažiau kaip 18 metų, gydytojas gydymo metu gali stebėti Jūsų augimą. Jei Jums skauda klubą ar kelį arba pasireiškia kitos kojos skausmas, apie tai pasakykite gydytojui.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Retsevmio neskirtas jaunesniems kaip 18 metų plaučių vėžiu sergantiems pacientams gydyti.

Skydliaukės vėžio gydymo indikacija (įskaitant medulinį skydliaukės vėžį) netaikoma jaunesniems nei 12 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Retsevmio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Prieš pradėdami vartoti Retsevmio, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate išvardytų vaistų:

- vaistai, kurie gali didinti Retsevmio koncentraciją kraujyje:
 - klaritromicinas (vartojamas bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti);
 - itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas (vartojami grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti);
 - atazanaviras, ritonaviras, kobicistatas (vartojami ŽIV infekcijoms ar AIDS gydyti);
- vaistai, kurie gali mažinti Retsevmio veiksmingumą:
 - karbamazepinas (vartojamas epilepsijai, neuralgijai, bipoliam sutrikimui gydyti);
 - rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei [TB] ir kai kurioms kitoms infekcinėms ligoms gydyti);
 - jonažolės preparatai (vaistažolių preparatas, vartojamas lengvai depresijai ir nerimui gydyti);
 - omeprazolas, lansoprazolas ar kiti protonų siurblio inhibitoriai, vartojami rėmeniui, opoms ir rūgčių atpylimui gydyti. Jeigu vartojate kurį nors iš nurodytų vaistų, Retsevmio reikia vartoti kartu su sočiu maistu;
 - ranitidinas, famotidinas arba H₂ blokatoriai, vartojami opoms ir rūgčių atpylimui gydyti. Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, juos vartoti turite praėjus 2 valandoms po Retsevmio išgėrimo;
- vaistai, kurių koncentracijos kraujyje vartojant Retsevmio gali padidėti:
 - repaglinidas (vartojamas 2 tipo diabetui gydyti ir cukraus (gliukozės) koncentracijai kraujyje kontroliuoti);
 - dasabuviras (vartojamas hepatitui C gydyti);
 - seleksipagas (vartojamas plaučių arterinei hipertenzijai gydyti);
 - digoksinas (vartojamas širdies sutrikimams gydyti);
 - lovastatinas ir simvastatinas (vartojami didelei cholesterolio koncentracijai mažinti);
 - dabigatranas (vartojamas, siekiant sumažinti kraujo krešulių formavimąsi ir gydyti susiformavus kraujo krešuliams).
- vaistai, kurių veiksmingumas vartojant kartu su Retsevmio gali sumažėti:
 - levotiroksinas (vartojamas hipotirozei gydyti).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Retsevmio negalima vartoti nėštumo metu, nes Retsevmio poveikis negimusiam vaikui nežinomas.

Žindymas

Gydymo Retsevmio metu negalima žindyti, nes Retsevmio gali pakenkti žindomam kūdikiui.

Nežinoma, ar Retsevmio prasiskverbia į motinos pieną. Negalima žindyti bent vieną savaitę po paskutiniosios Retsevmio dozės.

Kontracepcija

Rekomenduojama moterims nepastoti, o vyrams apvaisinti partnerę gydymo Retsevmio metu, nes vaistas gali pakenkti vaisiui. Jeigu yra tikimybė, kad šį vaistą vartojanti moteris pastos arba vyras apvaisins partnerę, jie turi vartoti tinkamas kontracepcijos priemones gydymo metu ir bent vieną savaitę po paskutiniosios Retsevmio dozės.

Vaisingumas

Retsevmio gali paveikti Jūsų gebėjimą susilaukti vaikų. Prieš pradėdant gydymą, pasitarkite su gydytoju ir paprašykite patarimo dėl vaisingumo išsaugojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Turėtumėte būti ypač atsargūs vairuodami ir valdydami mechanizmus, nes vartojant Retsevmio, galite jausti nuovargį ar svaigulį.

3. Kaip vartoti Retsevmio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

Gydytojas jums paskirs tinkamą dozę. Didžiausia rekomenduojama dozė yra tokia:

- mažiau nei 50 kg kūno svorio: po 120 mg du kartus per parą.
- 50 kg kūno svorio ar daugiau: po 160 mg du kartus per parą.

Retsevmio vartojamas du kartus per parą maždaug tuo pačiu laiku kiekvieną dieną, geriausia ryte arba vakare.

Jeigu vartojant Retsevmio, Jums pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis, gydytojas gali sumažinti dozę arba laikinai sustabdyti arba visam laikui nutraukti gydymą Retsevmio.

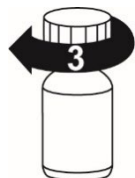
Kapsules galite išgerti valgant arba be maisto. Nurykite visą kapsulę užgerdami stikline vandens. Prieš nuryjant, kapsulių negalima kramtyti, traiškyti arba dalyti.

Retsevmio tiekiamas lizdinių plokštelių ir buteliukų pakuotėse. Buteliukas yra apsaugotas plastikiniu užsukamuoju dangteliu:

Norėdami atidaryti buteliuką, nuspauskite plastikinį užsukamąjį dangtelį, pasukdami jį prieš laikrodžio rodyklę, kaip pavaizduota piešinyje.



Norėdami uždaryti buteliuką, sandariai užsukite dangtelį pagal laikrodžio rodyklę.



Ką daryti pavartojus per didelę Retsevmio dozę?

Jeigu išgėrėte per daug kapsulių arba kas nors išgėrė Jūsų vaisto, kreipkitės į gydytoją arba ligoninę. Gali prireikti gydymo.

Pamiršus pavartoti Retsevmo

Jeigu vemiame po dozės išgėrimo arba pamiršote išgerti dozę, kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą arba išvemtą dozę.

Nustojus vartoti Retsevmo

Negalima nutraukti Retsevmo vartojimo, išskyrus atvejus, kai tai padaryti nurodo gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškia:

- plaučių ar kvėpavimo sutrikimų, kitokių nei plaučių vėžys, simptomai, pavyzdžiui, dusulys, kosulys ir kūno temperatūros padidėjimas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 100 asmenų);
- kepenų veiklos sutrikimas (kuris gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų ir gali būti susijęs su nenormaliais kepenų funkcijos kraujo tyrimais, pavyzdžiui, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu) įskaitant odos ir akių pagelsvėjimą (gelta), šlapimo patamsėjimą, apetito praradimą, pykinimą ar vėmimą arba viršutinės dešinės pilvo srities skausmą;
- alerginė reakcija, kuriai būdingas karščiavimas ir raumenų ar sąnarių skausmas bei vėliau atsirandantis išbėrimas (kuris gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- kraujospūdžio padidėjimas (kuris gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- kraujavimo simptomai, pavyzdžiui, kraujo atkosėjimas.

Jeigu pastebėjote kurį nors išvardytą šalutinį poveikį, apie tai pasakykite gydytojui.

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- maža kalcio koncentracija kraujyje;
- baltųjų kraujo ląstelių (pvz., limfocitų, neutrofilų ir kitų) skaičiaus sumažėjimas;
- maža albumino koncentracija kraujyje;
- skysčių kaupimasis, dėl kurio gali patinti rankos arba kulkšnys (edema);
- viduriavimas;
- kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas. Tai gali rodyti, kad netinkamai veikia Jūsų inkstai (inkstų funkcijos sutrikimas);
- nuovargis;
- burnos džiūvimas;
- maža natrio koncentracija kraujyje;
- kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio gali pasireikšti kraujavimas ir (arba) atsirasti mėlynų;
- išbėrimas;
- pilvo skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- maža hemoglobino koncentracija kraujyje – tai gali sukelti anemiją (mažakraujystę);
- maža magnio koncentracija kraujyje;
- pykinimas (šleikštulys);
- galvos skausmas;
- vėmimas;
- kraujavimo simptomai;
- erekcijos ar ejakuliacijos sutrikimai (impotencija);
- apetito sumažėjimas;
- nenormali EKG;
- maža kalio koncentracija kraujyje;
- svaigulys;
- šlapimo takų infekcija;
- karščiavimas arba pakilusi kūno temperatūra;

- burnos gleivinės uždegimas;
- skydliaukės aktyvumo sumažėjimas.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Limfos skystis gali susikaupti plaučių gleivinėje arba pilvo ertmėje ir dėl to gali sutrikti kvėpavimas arba padidėti pilvas.
- Netaisyklingas klubo sąnario augimas ar pažaida, sukeliantys skausmą ir šlubavimą jaunesniems kaip 18 metų pacientams.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Retsevmo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės, lizdinių plokštelių kortelės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Nevartokite šio vaisto, jei pastebėjote, kad sulaužytas vidinis sandariklis arba matoma klastojimo požymių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Retsevmo sudėtis

Veiklioji medžiaga – selperkatinibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 40 mg arba 80 mg selperkatinibo.

Pagalbinės medžiagos:

- Kapsulės turinys: bevandenis koloidinis silicio dioksidas, mikrokristalinė celiuliozė.
- 40 mg kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E171) ir geležies oksidas (E172).
- 80 mg kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E171) ir briliantinis mėlynasis FCF (E133).
- Juodasis rašalas: šelakas, etanolis (96%), izopropilo alkoholis, butanolis, propilenglikolis, išgrynintas vanduo, koncentruotas amoniako tirpalas, kalio hidroksidas, juodasis geležies oksidas.

Retsevmo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamos Retsevmo 40 mg yra pilkos spalvos, nepermatomos, kietosios želatinos kapsulės, ant kurių juoduju rašalu užrašyta „Lilly“, „3977“ ir „40 mg“.

Tiekiamos Retsevmo 80 mg yra mėlynos spalvos, nepermatomos, kietosios želatinos kapsulės, ant kurių juoduju rašalu užrašyta „Lilly“, „2980“ ir „80 mg“.

Tiekiami Retsevmio baltos spalvos, nepermatomi buteliukai su užsukamuoju plastikiniu dangteliu, kuriuose yra po 60 kietųjų kapsulių po 40 mg ir 60 ar 120 kietųjų kapsulių po 80 mg. Vienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Tiekiamos Retsevmio lizdinių plokštelių pakuotės, kuriuose yra po 14, 42, 56 ar 168 kietąsias kapsules po 40 mg ir 14, 28, 56 ar 112 kietųjų kapsulių po 80 mg.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių talpyklės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Retsevmo 40 mg plėvele dengtos tabletės
Retsevmo 80 mg plėvele dengtos tabletės
Retsevmo 120 mg plėvele dengtos tabletės
Retsevmo 160 mg plėvele dengtos tabletės
selperkatinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Šis informacinis lapelis parašytas taip, lyg jį skaitytų vaistą vartojantis asmuo. Jeigu šis vaistas paskirtas Jūsų vaikui, prašome pakeisti žodį „Jūs“ žodžiu „Jūsų vaikas“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Retsevmo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Retsevmo
3. Kaip vartoti Retsevmo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Retsevmo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Retsevmo ir kam jis vartojamas

Retsevmo yra priešvėžinis vaistas, kurio veiklioji medžiaga – selperkatinibas.

Šis vaistas vartojamas išvardytų tipų vėžiui, kurį sukėlė tam tikri nenormalūs *RET* geno pokyčiai, kurie išplito ir (arba) kurių negalima pašalinti chirurginiu būdu, gydyti:

- anksčiau *RET* inhibitoriais negydytų suaugusiųjų plaučių vėžio tipas, vadinamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu;
- suaugusiųjų ir 12 metų ar vyresnių paauglių skydliaukės vėžys (bet kurio tipo), jeigu gydant radioaktyviu jodu (kai tinkamas), vėžio suvaldyti nepavyko;
- suaugusiųjų ir 12 metų ar vyresnių paauglių reto tipo skydliaukės vėžys, vadinamas meduliniu skydliaukės vėžiu;
- suaugusiųjų solidiniai navikai (vėžys) kitose organizmo vietose po to, kai pirmesni gydymo būdai nepadėjo kontroliuoti naviko.

Gydytojas atliks tyrimą, kad patikrintų, ar Jūsų vėžys turi *RET* geno pokytį, ir įsitikintų, kad Retsevmo Jums tinka.

Kaip veikia Retsevmo

Pacientų, kurių vėžys turi pakitusį *RET* geną, organizme dėl geno pokyčio gaminamas nenormalus RET baltymas, kuris gali sukelti nekontroliuojamą ląstelių augimą ir vėžį. Retsevmo blokuoja nenormalaus RET baltymo veikimą ir taip lėtina arba sustabdo vėžio augimą. Be to, jis gali padėti sumažinti vėžio apimtį.

Jei Jums kyla klausimų apie tai, kaip tai veikia Retsevmo arba kodėl šis vaistas buvo paskirtas Jums, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Retsevmo

Retsevmo vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija selperkatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Retsevmo:

- jeigu turite plaučių ar kvėpavimo sutrikimų, kitokių nei plaučių vėžys;
- jeigu yra padidėjęs Jūsų kraujospūdis;
- jeigu užrašius elektrokardiogramą (EKG), Jums buvo pasakyta, kad Jums pasireiškė širdies plakimo sutrikimas, vadinamas QT intervalo pailgėjimu;
- jeigu yra sutrikusi Jūsų skydliaukės veikla arba nenormalus skydliaukės hormonų kiekis;
- Retsevmo gali paveikti moterų ir vyrų vaisingumą ir dėl to gali būti paveikta galimybė Jums susilaukti vaikų. Jeigu dėl to nerimaujate, pasitarkite su gydytoju;
- jei neseniai patyrėte reikšmingą kraujavimą.

Retsevmo gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas, pavyzdžiui, karščiavimą, išbėrimą ir skausmą. Jeigu Jums pasireiškė kuri nors iš šių reakcijų, pasakykite gydytojui. Įvertinęs simptomus, gydytojas nurodys Jums vartoti kortikosteroidų iki tol, kol simptomai palengvės.

Jums vartojant Retsevmo, gali pasireikšti greitas vėžio ląstelių irimas (naviko lizės sindromas, NLS). Tai gali sukelti neritmišką širdies plakimą ir inkstų funkcijos nepakankamumą, dėl to gali būti nenormalūs kraujo tyrimų rodmenys. Pasitarkite su gydytoju, jei anksčiau sirgote inkstų liga arba yra mažas kraujospūdis, nes tai gali didinti su NLS susijusią riziką.

Retsevmo gali sutrikdyti taisyklingą klubo sąnario augimą ar sukelti pažaidą vaikų populiacijos pacientams (jaunesniems kaip 18 metų). Jei juntate klubo ar kelio skausmą arba šlubčiojate, nesant tam aiškos priežasties, pasakykite gydytojui.

Žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“ ir pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškė kokie nors simptomai.

Ką gydytojas tikrins prieš gydymą ir jo metu

- Retsevmo gali sukelti sunkų, gyvybei pavojingą ar mirtiną plaučių uždegimą. Gydytojas stebės, ar neturite simptomų prieš pradedant gydymą ir gydymo Retsevmo metu. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastebėjote kokių nors plaučių sutrikimų simptomų, įskaitant dusulį, kosulį ar pakilusią kūno temperatūrą.
- Retsevmo gali paveikti kraujospūdį. Jums bus matuojamas kraujospūdis prieš gydymą Retsevmo ir gydymo juo metu.
- Retsevmo gali paveikti Jūsų kepenų veiklą. Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu gydymo metu atsiranda kepenų veiklos sutrikimo simptomų, įskaitant: geltą (geltona odos ir akių spalva), apetito praradimą, pykinimą ar vėmimą arba skausmą viršutinėje dešinėje pilvo dalyje.
- Retsevmo gali sutrikdyti EKG. Jums bus registruojama EKG prieš gydymą Retsevmo ir gydymo juo metu. Pasakykite gydytojui, jeigu alpstate, nes tai gali būti nenormalios EKG simptomai.
- Retsevmo gali paveikti Jūsų skydliaukės veiklą. Gydytojas ištirs Jūsų skydliaukės veiklą prieš gydymą ir stebės ją gydymo Retsevmo metu.
- Jums bus tiriamas kraujas prieš gydymą Retsevmo ir reguliariai gydymo juo metu, siekiant patikrinti kepenų funkciją ir elektrolitų (pvz., natrio, kalio, magnio ir kalcio) koncentracijas Jūsų kraujyje.
- Jeigu Jums yra mažiau kaip 18 metų, gydytojas gydymo metu gali stebėti Jūsų augimą. Jei Jums skauda klubą ar kelį arba pasireiškia kitos kojos skausmas, apie tai pasakykite gydytojui.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Retsevmio neskirtas jaunesniems kaip 18 metų plaučių vėžiu sergantiems pacientams gydyti. Skyd liaukės vėžio gydymo indikacija (įskaitant medulinį skyd liaukės vėžį) netaikoma jaunesniems nei 12 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Retsevmio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Prieš pradėdami vartoti Retsevmio, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate išvardytų vaistų:

- vaistai, kurie gali didinti Retsevmio koncentraciją kraujyje:
 - o klaritromicinas (vartojamas bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti);
 - o itraconazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas (vartojami grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti);
 - o atazanaviras, ritonaviras, kobicistatas (vartojami ŽIV infekcijoms ar AIDS gydyti);
- vaistai, kurie gali mažinti Retsevmio veiksmingumą:
 - o karbamazepinas (vartojamas epilepsijai, neuralgijai, bipoliam sutrikimui gydyti);
 - o rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei [TB] ir kai kurioms kitoms infekcinėms ligoms gydyti);
 - o jonažolės preparatai (vaistažolių preparatas, vartojamas lengvai depresijai ir nerimui gydyti);
 - o omeprazolas, lansoprazolas ar kiti protonų siurblio inhibitoriai, vartojami rėmeniui, opoms ir rūgčių atpylimui gydyti. Jeigu vartojate kurį nors iš nurodytų vaistų, Retsevmio reikia vartoti kartu su sočiu maistu;
 - o ranitidinas, famotidinas arba H₂ blokatoriai, vartojami opoms ir rūgčių atpylimui gydyti. Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, juos vartoti turite praėjus 2 valandoms po Retsevmio išgėrimo;
- vaistai, kurių koncentracijos kraujyje vartojant Retsevmio gali padidėti:
 - o repaglinidas (vartojamas 2 tipo diabetui gydyti ir cukraus (gliukozės) koncentracijai kraujyje kontroliuoti);
 - o dasabuviras (vartojamas hepatitui C gydyti);
 - o seleksipagas (vartojamas plaučių arterinei hipertenzijai gydyti);
 - o digoksinas (vartojamas širdies sutrikimams gydyti);
 - o lovastatinas ir simvastatinas (vartojami didelei cholesterolio koncentracijai mažinti);
 - o dabigatranas (vartojamas, siekiant sumažinti kraujo krešulių formavimąsi ir gydyti susiformavus kraujo krešuliams).
- vaistai, kurių veiksmingumas vartojant kartu su Retsevmio gali sumažėti:
 - o levotiroksinas (vartojamas hipotirozei gydyti).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Retsevmio negalima vartoti nėštumo metu, nes Retsevmio poveikis negimusiam vaikui nežinomas.

Žindymas

Gydymo Retsevmio metu negalima žindyti, nes Retsevmio gali pakenkti žindomam kūdikiui. Nežinoma, ar Retsevmio prasiskverbia į motinos pieną. Negalima žindyti bent vieną savaitę po paskutiniosios Retsevmio dozės.

Kontracepcija

Rekomenduojama moterims nepastoti, o vyrams apvaisinti partnerę gydymo Retsevmio metu, nes vaistas gali pakenkti vaisiui. Jeigu yra tikimybė, kad šį vaistą vartojanti moteris pastos arba vyras

apvaisins partnerę, jie turi vartoti tinkamas kontracepcijos priemones gydymo metu ir bent vieną savaitę po paskutiniosios Retsevmos dozės.

Vaisingumas

Retsevmos gali paveikti Jūsų gebėjimą susilaukti vaikų. Prieš pradėdant gydymą, pasitarkite su gydytoju ir paprašykite patarimo dėl vaisingumo išsaugojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Turėtumėte būti ypač atsargūs vairuodami ir valdydami mechanizmus, nes vartojant Retsevmą, galite jausti nuovargį ar svaigulį.

Retsevmos sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Retsevmą

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

Gydytojas Jums paskirs tinkamą dozę. Didžiausia rekomenduojama dozė yra tokia:

- mažiau nei 50 kg kūno svorio: po 120 mg du kartus per parą;
- 50 kg kūno svorio ar daugiau: po 160 mg du kartus per parą.

Retsevmą geriamas du kartus per parą maždaug tuo pačiu laiku kiekvieną dieną, geriausia ryte arba vakare.

Jeigu vartojant Retsevmą, Jums pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis, gydytojas gali sumažinti dozę arba laikinai sustabdyti arba visam laikui nutraukti gydymą Retsevmą.

Tabletę galite išgerti valgant arba be maisto. Nurykite visą tabletę užgerdami stikline vandens. Prieš nuryjant, tablečių negalima kramtyti, traiškyti arba padalyti.

Jei Jums sunku nuryti didesnes tabletes, pasitarkite su gydytoju, ar vietoj jų galite vartoti kelias mažesnes tabletes, kad suvartotumėte paskirtą dozę.

Ką daryti išgėrus per didelę Retsevmos dozę?

Jeigu išgėrėte per daug tablečių arba kas nors kitas išgėrė Jūsų vaisto, kreipkitės į gydytoją arba ligoninę. Gali prireikti gydymo.

Pamiršus pavartoti Retsevmą

Jeigu vemiame po dozės išgėrimo arba pamiršote išgerti dozę, kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą arba išvemtą dozę.

Nustojus vartoti Retsevmą

Negalima nutraukti Retsevmos vartojimo, išskyrus atvejus, kai tai padaryti nurodo gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškia:

- plaučių ar kvėpavimo sutrikimų, kitokių nei plaučių vėžys, simptomai, pavyzdžiui, dusulys, kosulys ir kūno temperatūros padidėjimas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 100 asmenų);
- kepenų veiklos sutrikimas (kuris gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų ir gali būti susijęs su nenormaliais kepenų funkcijos kraujo tyrimais, pavyzdžiui, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu) įskaitant odos ir akių pagelsvėjimą (gelta), šlapimo patamsėjimą, apetito praradimą, pykinimą ar vėmimą arba viršutinės dešinės pilvo srities skausmą;
- alerginė reakcija, kuriai būdingas karščiavimas ir raumenų ar sąnarių skausmas bei vėliau atsirandantis išbėrimas (kuris gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- kraujospūdžio padidėjimas (kuris gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- kraujavimo simptomai, pavyzdžiui, kraujo atkosėjimas.

Jeigu pastebėjote kurį nors išvardytą šalutinį poveikį, apie tai pasakykite gydytojui.

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- maža kalcio koncentracija kraujyje;
- baltųjų kraujo ląstelių (pvz., limfocitų, neutrofilų ir kitų) skaičiaus sumažėjimas;
- maža albumino koncentracija kraujyje;
- skysčių kaupimasis, dėl kurio gali patinti rankos arba kulkšnys (edema);
- viduriavimas;
- kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas. Tai gali rodyti, kad netinkamai veikia Jūsų inkstai (inkstų funkcijos sutrikimas);
- nuovargis;
- burnos džiūvimas;
- maža natrio koncentracija kraujyje;
- kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio gali pasireikšti kraujavimas ir (arba) atsirasti mėlynių;
- išbėrimas;
- pilvo skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- maža hemoglobino koncentracija kraujyje – tai gali sukelti anemiją (mažakraujystę);
- maža magnio koncentracija kraujyje;
- pykinimas (šleikštulys);
- galvos skausmas;
- vėmimas;
- kraujavimo simptomai;
- erekcijos ar ejakuliacijos sutrikimai (impotencija);
- apetito sumažėjimas;
- nenormali EKG;
- maža kalio koncentracija kraujyje;
- svaigulys;
- šlapimo takų infekcija;
- karščiavimas arba pakilusi kūno temperatūra;
- burnos gleivinės uždegimas;
- skydliaukės aktyvumo sumažėjimas.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Limfos skystis gali susikaupti plaučių gleivinėje arba pilvo ertmėje ir dėl to gali sutrikti kvėpavimas arba padidėti pilvas.
- Netaisyklingas klubo sąnario augimas ar pažaida, sukeliantys skausmą ir šlubavimą jaunesniems kaip 18 metų pacientams.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Retsevmo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Nevartokite šio vaisto, jei pastebėjote, kad pažeista sandari danga arba matoma klastojimo požymių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Retsevmo sudėtis

Veiklioji medžiaga – selperkatinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg, 80 mg, 120 mg arba 160 mg selperkatinibo.

Pagalbinės medžiagos:

- Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė, manitolis, kroskarmneliozės natrio druska, hidroksipropilceliuliozė, natrio stearilfumaratas.
- Tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis, raudonasis geležies oksidas (E172) [tik 80 mg, 120 mg ir 160 mg tabletėse] ir juodasis geležies oksidas (E172) [tik 40 mg, 80 mg ir 120 mg tabletėse].

Retsevmo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamos Retsevmo 40 mg tabletės yra šviesiai pilkos spalvos, apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „5340“, o kitoje – „Ret 40“.

Tiekiamos Retsevmo 80 mg yra tamsiai raudonai violetinės spalvos, apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „6082“, o kitoje – „Ret 80“.

Tiekiamos Retsevmo 120 mg yra šviesiai violetinės spalvos, apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „6120“, o kitoje – „Ret 120“.

Tiekiamos Retsevmo 160 mg yra šviesiai rausvos spalvos, apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „5562“, o kitoje – „Ret 160“.

Retsevmo tiekiamas lizdinėse plokštelėse, kuriose yra po 30, 56 arba 60 plėvele dengtų 40 mg, 80 mg, 120 mg ir 160 mg tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių talpyklės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>