

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek aicināti ziņot par jebkurām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Retsevmo 40 mg cietās kapsulas

Retsevmo 80 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Retsevmo 40 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 40 mg selperkatiniba (*selpercatinibum*).

Retsevmo 80 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 80 mg selperkatiniba (*selpercatinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

Retsevmo 40 mg cietās kapsulas

Pelēka, necaurspīdīga kapsula, 6 x 18 mm (2. izmērs), ar melnas tintes uzdruku “Lilly”, “3977” un “40 mg”.

Retsevmo 80 mg cietās kapsulas

Zila, necaurspīdīga kapsula, 8 x 22 mm (0. izmērs), ar melnas tintes uzdruku “Lilly”, “2980” un “80 mg”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Retsevmo monoterapijas veidā ir indicēts pieaugušiem pacientiem ar:

- progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), kam ir konstatēta *RET* saplūšana (fūzija), kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju ar *RET* inhibitoru.

Retsevmo monoterapijas veidā ir indicēts pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar:

- progresējošu vairogdziedzera vēzi, kam ir konstatēta *RET* saplūšana (fūzija), kuri ir nejutīgi pret radioaktīvo jodu (ja radioaktīvā joda lietošana ir piemērota);
- progresējošu medulāru vairogdziedzera vēzi (MVV) ar *RET* mutācijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Retsevmo terapija jāsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze pretvēža terapiju izmantošanā.

RET testi

Pirms Retsevmo terapijas uzsākšanas jāapstiprina *RET* gēnu saplūšana (NSŠPV un ne-medulāra vairogdziedzera vēža gadījumā) vai mutācijas (MVV), izmantojot validētu testu.

Devas

Retsevmo ieteicamā deva atkarībā no ķermeņa masas ir šāda:

- mazāk par 50 kg: 120 mg divreiz dienā;
- 50 kg vai vairāk: 160 mg divreiz dienā.

Ja pacientam ir vemšana, vai ja tiek aizmirsts lietot zāļu devu, pacientam jānorāda lietot nākamo devu paredzētajā laikā; papildu deva nav jālieto.

Zāļu lietošana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad rodas nepieņemama toksicitāte.

Selperkatinība deva jāsamazina par 50 %, ja to lieto kopā ar spēcīgu CYP3A inhibitoru. Ja CYP3A inhibitora lietošanu pārtrauc, selperkatinība deva jāpalielina (pēc 3-5 inhibitora pusperiodiem) līdz devai, kāda tika lietota pirms inhibitora lietošanas uzsākšanas.

Devas pielāgošana

Dažu nevēlamo blakusparādību gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt šo zāļu lietošanu un/vai samazināt devu. Retsevmo devas izmaiņas ir apkopotas 1. un 2. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās Retsevmo devas izmaiņas nevēlamo blakusparādību gadījumā atbilstoši ķermeņa masai

Devas izmaiņas	Pieaugušie un pusaudži ≥50 kg	Pieaugušie un pusaudži <50 kg
Sākmdeva	Iekšķīgi 160 mg divreiz dienā	Iekšķīgi 120 mg divreiz dienā
Pirmā devas samazināšanas reize	Iekšķīgi 120 mg divreiz dienā	Iekšķīgi 80 mg divreiz dienā
Otrā devas samazināšanas reize	Iekšķīgi 80 mg divreiz dienā	Iekšķīgi 40 mg divreiz dienā
Trešā devas samazināšanas reize	Iekšķīgi 40 mg divreiz dienā	Nav piemērojams

2. tabula. Ieteicamās devas izmaiņas nevēlamo blakusparādību gadījumā

Zāļu nevēlamā blakusparādība (NBP)		Devas izmaiņas
Paaugstināta AlAT vai AsAT koncentrācija	3. vai 4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Zāļu lietošana jāaptur līdz toksicitāte samazinājusies līdz sākumstāvoklim (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Zāļu lietošana jāatsāk, lietojot par 2 pakāpēm mazāku devu. Ja pēc ne mazāk kā 2 nedēļām selperkatinibs ir panesams un AlAT vai AsAT koncentrācija nav atkal paaugstinājusies, deva jāpalielina par 1 pakāpi. Ja pēc ne mazāk kā 4 nedēļām selperkatinibs ir panesams un traucējumi nav atjaunojušies, deva jāpalielina līdz tādai, kāda tika lietota pirms tam, kad tika konstatēta 3. vai 4. pakāpes AsAT vai AlAT koncentrācijas paaugstināšanās. Ja, neskatoties uz devas izmaiņām, 3. vai 4. pakāpes AsAT vai AlAT koncentrācijas paaugstināšanās atkārtojas, pilnībā jāizbeidz selperkatiniba lietošana.
Paaugstināta jutība	Jebkāda pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Zāļu lietošana jāaptur līdz toksicitāte izzūd, un jāatsāk kortikosteroīdu lietošana devā 1 mg/kg (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Turpinot terapiju ar steroīdiem, jāatsāk lietot selperkatinību devā 40 mg divreiz dienā. Ja paaugstināta jutība atkārtojas, selperkatiniba lietošana jāpārtrauc. Ja pēc ne mazāk kā 7 dienām selperkatinibs ir panesams bez atkārtotas paaugstinātas jutības rašanās, pakāpeniski jāpalielina selperkatiniba deva par 1 pakāpi katru nedēļu, līdz ir sasniegta deva, kāda tika lietota pirms paaugstinātas jutības rašanās. Pēc tam, kad selperkatiniba pēdējā deva vismaz 7 dienas ir bijusi panesama, pakāpeniski jāsamazina steroīdu deva.
QT intervāla pagarināšanās	3. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Ja QTcF intervāls ir >500 ms, zāļu lietošana jāaptur, līdz QTcF intervāls atkal samazinās līdz <470 ms vai sākotnējai vērtībai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāatsāk lietot selperkatinību nākamajā mazākajā devā.
	4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Ja pēc divām devas samazināšanas reizēm QT intervāla pagarinājumu joprojām nav iespējams kontrolēt vai ja pacientam ir būtiskas aritmijas pazīmes vai simptomi, selperkatiniba lietošana pilnībā jāizbeidz.

Zāļu nevēlamā blakusparādība (NBP)		Devas izmaiņas
Hipertensija	3. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas pacienta asinsspiedienam ir jābūt kontrolētam. Ja rodas medicīniski nozīmīga hipertensija, selperkatiniba lietošana uz laiku jāaptur, līdz ir panākta stāvokļa kontrolēšana ar antihipertensīvo terapiju. Ja tas ir klīniski indicēts, zāļu lietošana jāatsāk, lietojot nākamo mazāko devu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
	4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Selperkatiniba lietošana pilnībā jāizbeidz, ja medicīniski nozīmīgu hipertensiju nav iespējams kontrolēt.
Asiņošana	3. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Selperkatiniba lietošana jāaptur, līdz atjaunojas sākumstāvoklī novērotie rādītāji. Lietošanu atsāk ar samazinātu devu. Ja pēc devas pielāgošanas 3. pakāpes blakusparādības rodas atkārtoti, selperkatiniba lietošana jāpārtrauc pavisam.
	4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Selperkatiniba lietošana jāpārtrauc pavisam.
Intersticiālā plaušu slimība (IPS)/pneimonīts	2. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Selperkatiniba lietošana jāaptur, līdz blakusparādība izzudusi. Lietošana jāatsāk samazinātā devā. Atkārtotas IPS/pneimonīta gadījumā selperkatiniba lietošana jāpārtrauc.
	3. vai 4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Selperkatiniba lietošana jāpārtrauc.
Citas nevēlamās blakusparādības	3. vai 4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Selperkatiniba lietošana jāaptur, līdz atjaunojas sākumstāvoklī novērotie rādītāji. Lietošanu atsāk ar samazinātu devu. Ja pēc devas pielāgošanas 4. pakāpes blakusparādības rodas atkārtoti, selperkatiniba lietošana jāpārtrauc pavisam.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Atkarībā no vecuma deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kopumā starp ≥ 65 gadus veciem pacientiem un gados jaunākiem pacientiem nav novērotas atšķirības zāļu lietošanas laikā novēroto blakusparādību vai selperkatiniba efektivitātes ziņā. Pieejami ierobežoti dati par pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Datu par pacientiem ar nieru slimību terminālajā stadijā vai pacientiem, kuriem veic dialīzi, nav (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Svarīgi rūpīgi uzraudzīt pacientus ar aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacienti ar smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem jālieto 80 mg selperkatiniba divreiz dienā (5.2. apakšpunkts).

Pediātriskā populācija

Retsevmo nedrīkst lietot bērniem vecumā līdz 12 gadiem.

Datu par bērniem vai pusaudžiem ar NSSPV, kuros konstatēta *RET* saplūšana, nav.

Retsevmo paredzēts lietošanai no 12 gadu vecuma, lai ārstētu pacientus, kuriem ir MVV ar *RET* mutācijām vai vairogdziedzera vēzis ar pozitīvu *RET* saplūšanas (fūzijas) atradi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Par MVV ar *RET* mutācijām un vairogdziedzera vēzi ar pozitīvu *RET* saplūšanas (fūzijas) atradi bērniem vai pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem pieejami ļoti ierobežoti dati. Zāles pacientiem jālieto atkarībā no ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz neklīniska pētījuma rezultātiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), jāuzrauga pusaudžu vecuma pacientu augšanas zonas. Šo zāļu lietošanas īslaicīga vai pilnīga pārtraukšana jāapsver, ņemot vērā jebkādas augšanas zonas anomālijas un konkrētajam pacientam paredzamā riska un ieguvuma attiecību.

Lietošanas veids

Retsevmo paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jānorij veselas (pacienti kapsulu pirms norīšanas nedrīkst atvērt, sasmalcināt vai košļāt), un tās var lietot ēdienreizi laikā vai neatkarīgi no ēšanas.

Zāļu devas pacientiem jālieto aptuveni vienos un tajos pašos laikos katru dienu.

Lietojot vienlaicīgi ar protonu sūkņa inhibitoru, Retsevmo jālieto ēdienreizi laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Retsevmo jālieto 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc H₂ receptoru antagonistiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Intersticiālā plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Pacienti, kuri lietoja selperkatinību, ir novēroti smagi, dzīvībai bīstami vai letāli IPS/pneimonīta gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāuzrauga, vai pacientiem nerodas plaušu simptomi, kas liecina par IPS/pneimonītu. Ja pacientam ir radušies akūti respiratori simptomi, kas var liecināt par IPS (piemēram, dispnoja, klepus un drudzis), vai šādi simptomi pastiprinās, selperkatinība lietošana ir jāaiztur, nekavējoties jāveic izmeklējumi IPS atklāšanai un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām. Atkarībā no IPS/pneimonīta smaguma pakāpes selperkatinība lietošana jāaiztur, jāsamazina tā deva vai tā lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Paaugstināta alanīna aminotransferāzes (AlAT)/ aspartāta aminotransferāzes (AsAT) koncentrācija

Ziņots par ≥ 3 . pakāpes paaugstinātu AlAT un ≥ 3 . pakāpes paaugstinātu AsAT koncentrāciju pacientiem, kuri terapijā saņēma selperkatinību (skatīt 4.8. apakšpunktu). AlAT un AsAT rādītāji jānosaka pirms selperkatinība terapijas uzsākšanas, reizi 2 nedēļās pirmo 3 ārstēšanas mēnešu laikā, reizi mēnesī nākamie 3 ārstēšanas mēnešu laikā un atkarībā no klīniskajām indikācijām pārējā laikā. Atkarībā no AlAT vai AsAT koncentrācijas paaugstinājuma var būt nepieciešams mainīt selperkatinība devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija

Ziņots par hipertensiju pacientiem, kuri saņēma selperkatinību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms selperkatinība terapijas uzsākšanas jākontrolē pacienta asinsspiediens, terapijas laikā tas jāuzrauga, un nepieciešamības gadījumā jāizmanto standarta antihipertensīvā terapija. Atkarībā no asinsspiediena paaugstināšanās līmeņa var būt nepieciešams mainīt selperkatinība devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Selperkatinība lietošana pilnībā jāizbeidz, ja medicīniski nozīmīgu hipertensiju nav iespējams kontrolēt ar antihipertensīvo terapiju.

QT intervāla pagarināšanās

Ziņots par QT intervāla pagarināšanos pacientiem, kuri terapijā saņēma selperkatinību (skatīt 5.1. apakšpunktu). Selperkatinibs piesardzīgi jālieto pacientiem ar tādiem traucējumiem kā iedzimts gara QT intervāla sindroms, vai iegūts gara QT intervāla sindroms, vai ar citiem traucējumiem, kas nosaka predispozīciju uz aritmiju.

Pirms selperkatinība terapijas uzsākšanas pacienta QTcF intervālam ir jābūt ≤ 470 ms un elektrolītu līmenim serumā ir jābūt normas robežās. Visiem pacientiem pēc selperkatinība lietošanas 1 nedēļas garumā, vismaz reizi mēnesī pirmo 6 mēnešu laikā un atkarībā no klīniskajām indikācijām vēlāk ir jāveic elektrokardiogramma un jānosaka elektrolītu līmenis serumā; pārbaudu biežums jāpielāgo atbilstoši riska faktoriem, tostarp caurejai, vemšanai un/vai sliktai dūšai. Pirms selperkatinība terapijas uzsākšanas un ārstēšanas laikā ir jākorrigē hipokaliēmija, hipomagniēmija un hipokalciēmija. Pacientiem, kuriem vienlaicīgi nepieciešama ārstēšana ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, QT intervāls EKG jākontrolē biežāk.

Var būt nepieciešams pārtraukt selperkatinība lietošanu vai mainīt šo zāļu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipotireoze

Selperkatinību saņēmušajiem pacientiem ir ziņots par hipotireozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams visiem pacientiem laboratoriski novērtēt vairogdziedzera funkciju. Pacienti, kuriem jau ir hipotireoze, pirms selperkatinība terapijas uzsākšanas jāārstē saskaņā ar standarta medicīnisko praksi. Selperkatinība terapijas laikā visi pacienti cieši jāuzrauga attiecībā uz vairogdziedzera funkcijas traucējumu pazīmēm un simptomiem. Selperkatinība terapijas laikā periodiski jāpārbauda vairogdziedzera darbība. Pacienti, kuriem rodas vairogdziedzera darbības traucējumi, jāārstē saskaņā ar standarta medicīnisko praksi. Tomēr jāņem vērā, ka pacientiem var būt nepietiekama atbildes reakcija uz levotiroksīna (T4) aizstājterapiju, jo selperkatinibs var inhibēt levotiroksīna pārvēršanos par trijodtironīnu (T3), un var būt nepieciešama papildterapija ar liotironīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A4 induktori

Jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas samazinātas selperkatinība efektivitātes riska dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Reproduktīvā vecuma sievietes/ Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Reproduktīvā vecuma sievietēm selperkatinība lietošanas laikā un vēl vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas ir jālieto augsti efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecuma sievietes, selperkatinība lietošanas laikā un vēl vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas ir jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pamatojoties uz neklīniskajām drošuma atradēm, Retsevmo lietošana var negatīvi ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Gan vīriešiem, gan sievietēm pirms šo zāļu lietošanas ir jākonsultējas par fertilitātes saglabāšanu.

Paaugstināta jutība

Ziņots par paaugstinātu jutību pacientiem, kuri terapijā saņēma selperkatinību, lielākā daļa notikumu tika novērota NSSPV slimniekiem, kuri iepriekš bija ārstēti ar anti-PD-1/PD-L1 imūnterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Paaugstinātas jutības pazīmes un simptomi ietvēra drudzi, izsitumus un artralģiju vai mialģiju ar vienlaicīgu samazinātu trombocītu skaitu vai paaugstinātu aminotransferāžu līmeni. Ja rodas paaugstināta jutība, selperkatinība lietošana jāaptur un jāsāk steroīdu lietošana. Atkarībā no paaugstinātas jutības reakciju pakāpes var būt nepieciešams mainīt selperkatinība devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Steroīdu lietošana jāturpina, līdz pacientam tiek sasniegta mērķa deva; pēc tam to lietošana pakāpeniski jāsamazina. Ja paaugstināta jutība atkārtojas, selperkatinība lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Asiņošana

Ziņots par būtisku asiņošanu, arī par asiņošanu ar letālu iznākumu, pacientiem, kuri terapijā saņēma selperkatinību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar dzīvībai bīstamu vai atkārtotu smagu asiņošanu pilnībā jāpārtrauc selperkatinība lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas sindroms (ASS)

Ar selperkatinību ārstētajiem pacientiem ir novēroti ASS gadījumi. ASS riska faktori ir liela audzēja slodze, jau esoša nieru mazspēja, oligūrija, dehidratācija, hipotensija un skābs urīns. Šādi pacienti cieši jāuzrauga un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām, un šādiem pacientiem jāapsver profilaktisku pasākumu, tostarp organisma hidratācijas, nepieciešamība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz selperkatinība farmakokinētiku

Selperkatinību metabolizē CYP3A4. Tāpēc selperkatinība farmakokinētiku var mainīt zāles, kuras ietekmē CYP3A4 enzīmu aktivitāti.

In vitro selperkatinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substrāts, taču šķiet, ka šie transporta proteīni neierobežo selperkatinība uzsūkšanos pēc iekšķīgas lietošanas, jo tā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir 73 %, un, vienlaicīgi lietojot P-gp inhibitoru rifampicīnu, tā kopējā iedarbība pieauga tikai nedaudz (selperkatinība AUC₀₋₂₄ un C_{max} palielinājās attiecīgi par aptuveni 6,5 % un 19 %).

Līdzekļi, kas var paaugstināt selperkatinība koncentrāciju plazmā

Vienreizēju 160 mg selperkatinība devu lietojot kopā ar spēcīgu CYP3A inhibitoru itrakonazolu, selperkatinība C_{max} un AUC vērtības bija attiecīgi par 30 % un 130 % lielākas nekā tad, ja selperkatinību lietoja vienu pašu. Ja vienlaicīgi ir nepieciešams lietot spēcīgus CYP3A un/vai P-gp inhibitorus, tai skaitā ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, ritonavīru, sahinavīru, telitromicīnu, posakonazolu vai nefazodonu, bet ne tikai, selperkatinība deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Līdzekļi, kas var pazemināt selperkatinība koncentrāciju plazmā

Spēcīga CYP3A4 induktora rifampicīna lietošanas rezultātā selperkatinība AUC and C_{max} vērtības bija attiecīgi aptuveni par 87 % un 70 % mazākas nekā tad, ja selperkatinību lietoja vienu pašu, tāpēc no spēcīgu CYP3A4 induktoru, tai skaitā karbamazepīna, fenobarbitāla, fenitoīna, rifabutīna, rifampicīna un divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*), bet ne tikai, vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās.

Selperkatinība ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku (koncentrācijas plazmā paaugstināšanās)

Jutīgi CYP2C8 substrāti

Selperkatinibs attiecīgi par aptuveni 91 % un 188 % paaugstināja repaglinīda (CYP2C8 substrāts) C_{max} un AUC. Tāpēc jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar jutīgiem CYP2C8 substrātiem (piemēram,

odiahīnu, cerivastafīnu, enzalutamīdu, paklitakselu, repaglinīdu, torasemīdu, sorafenibu, rosiglitazonu, buprenorfīnu, seleksipagu, dasabuvīru un montelukastu).

Jūtīgi CYP3A4 substrāti

Selperkatinibs attiecīgi par aptuveni 39 % un 54 % paaugstināja midazolāma (CYP3A4 substrāta) C_{max} un AUC. Tāpēc jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar jutīgiem CYP3A4 substrātiem (piemēram, alfentanilu, avanafilu, buspironu, konivaptānu, darifenacīnu, darunavīru, ebastīnu, lomitapīdu, lovastafīnu, midazolāmu, naloksegotu, nisoldipīnu, sahinavīru, simvastafīnu, tipranavīru, triazolāmu, vardenafilu).

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kuras ietekmē kuņģa pH vērtību

Selperkatiniba šķīdība ir atkarīga no pH, un pie augstākas pH vērtības šķīdība ir samazināta. Lietojot vienlaicīgi ar vairākām ranitidīna (H_2 receptoru antagonista) dienas devām, ko lietoja 2 stundas pēc selperkatiniba devas lietošanas, nenovēroja klīniski nozīmīgas selperkatiniba farmakokinētikas atšķirības.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kuras ir protonu sūkņa inhibitori

Lietojot vienlaicīgi ar vairākām omeprazola (protonu sūkņa inhibitora) dienas devām, selperkatiniba AUC_{0-INF} un C_{max} vērtības bija mazākas nekā tad, ja selperkatinību lietoja tukšā dūšā. Lietojot vienlaicīgi ar vairākām omeprazola (protonu sūkņa inhibitora) dienas devām, selperkatiniba AUC_{0-INF} un C_{max} būtiski nemainījās, kad Retsevmo lietoja ēdienreīžu laikā.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kuras ir transporta proteīnu substrāti

Selperkatinibs inhibē nieru transporta proteīnu - vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas proteīnu 1 (MATE1). *In vivo* var rasties selperkatiniba mijiedarbība ar klīniski nozīmīgiem MATE1 substrātiem, piemēram, kreatinīnu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Selperkatinibs *in vitro* ir P-gp un BCRP inhibitors. *In vivo* selperkatinibs palielināja P-gp substrāta dabigatrāna C_{max} un AUC par attiecīgi 43 % un 38 %. Tādēļ jāievēro piesardzība, lietojot jutīgus P-gp substrātus (piemēram, feksofenadīnu, dabigatrāna eteksilātu, kolhicīnu, saksagliptīnu), īpaši P-gp substrātus ar šauru terapeitiskās darbības platumu (piemēram, digoksīnu) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāles, kuru efektivitāti var mazināt vienlaicīga lietošana ar selperkatinību

Selperkatinibs var inhibēt D2 dejodināzi, tā nomācot levotiroksīna (T4) pārvēršanos par liotironīnu (T3), tādēļ pacientiem var būt nepietiekama atbildes reakcija uz levotiroksīna aizstājterapiju, un var būt nepieciešama papildterapija ar trijodtironīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/ Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Reproduktīvā vecuma sievietēm selperkatiniba lietošanas laikā un vēl vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas ir jālieto augsti efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecuma sievietes, selperkatiniba lietošanas laikā un vēl vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas ir jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Dati par selperkatīniba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Retsevmo nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus. Grūtniecības laikā šīs zāles drīkst lietot tikai tādā gadījumā, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai selperkatīnibs izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/ zīdaiņiem, kurus baro ar krūti. Retsevmo lietošanas laikā un vēl uz vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par selperkatīniba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz dzīvniekiem veikto pētījumu atradēm, Retsevmo lietošana var negatīvi ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Gan vīriešiem, gan sievietēm pirms šo zāļu lietošanas ir jākonsultējas par fertilitātes saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Retsevmo var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ja viņiem Retsevmo lietošanas laikā ir nogurums vai reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās ($\geq 1,0$ % pacientu) būtiskās zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP) ir pneimonija (6,6 %), asiņošana (3,2 %), vēdersāpes (2,9 %), caureja (2,0 %), paaugstināta jutība (1,9 %), vemšana (1,8 %), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (1,6 %), paaugstināts ALAT līmenis (1,3 %), paaugstināts AsAT līmenis (1,3 %), drudzis (1,3 %), nespēks (1,2 %), slikta dūša (1,2 %), galvassāpes (1,1 %), hiltorakss (1,0 %) un hipertensija (1,0 %).

Retsevmo lietošana ārstēšanas laikā novērotu blakusparādību dēļ neatkarīgi no saistības tika pilnībā izbeigta 9,6 % pacientu. Biežākās NBP, kuru rezultātā tika pilnībā izbeigta šo zāļu lietošana (3 vai vairāk pacientiem), bija paaugstināta ALAT koncentrācija (0,6 %), nespēks (0,6 %), paaugstināta AsAT koncentrācija (0,5 %), paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (0,4 %), pneimonija (0,4 %), trombocitopēnija (0,4 %) un asiņošana (0,4 %).

Zāļu nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

NBP, par kurām ziņots ar selperkatīnibu ārstētiem pacientiem, ir uzskaitītas 3. tabulā.

NBP ir klasificētas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam.

Biežuma grupas definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Selperkatīniba terapijas ilguma mediāna bija 30,09 mēneši.

3. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma selperkatiniba monoterapiju (LIBRETTO-001; N=837)

<i>MedDRA</i> orgānu sistēmu klasifikācija	<i>MedDRA</i> ieteicamais termins	Visu smaguma pakāpju NBP biežums	≥ 3. pakāpes NBP biežums
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija ^a	Ļoti bieži	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi ^b	Paaugstināta jutība ^c	Bieži	Bieži
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Hipotireoze	Ļoti bieži	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ^d	Ļoti bieži	Bieži
	Reibonis ^e	Ļoti bieži	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā ^f	Ļoti bieži	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ^g	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Hemorāģija ^h	Ļoti bieži	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Intersticiālā plaušu slimība/pneimonīts ⁱ	Bieži	Retāk
	Hilotorakss	Bieži	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja ^j	Ļoti bieži	Bieži
	Sausa mute ^k	Ļoti bieži	
	Sāpes vēderā ^l	Ļoti bieži	Bieži
	Aizcietējums	Ļoti bieži	Retāk
	Slikta dūša	Ļoti bieži	Bieži
	Vemšana ^m	Ļoti bieži	Bieži
	Hilozs ascīts ⁿ	Bieži	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ^o	Ļoti bieži	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Tūska ^p	Ļoti bieži	Bieži
	Nespēks ^q	Ļoti bieži	Bieži
	Drudzis	Ļoti bieži	Retāk
Izmeklējumi ^r	Paaugstināta AsAT koncentrācija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Paaugstināta AlAT koncentrācija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Samazināts limfocītu skaits	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Paaugstināts kreatinīna līmenis	Ļoti bieži	Bieži
	Samazināts leukocītu skaits	Ļoti bieži	Bieži
	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis	Ļoti bieži	Bieži
	Samazināts trombocītu skaits	Ļoti bieži	Bieži
	Pazemināts magnija līmenis	Ļoti bieži	Retāk
	Pazemināts hemoglobīna līmenis	Ļoti bieži	Bieži
	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis	Ļoti bieži	Bieži
Samazināts neitrofilo leukocītu skaits	Ļoti bieži	Bieži	

^a Termins “pneimonija” ietver pneimoniju, plaušu infekciju, aspirācijas pneimoniju, empiēmu, plaušu konsolidāciju, pleiras infekciju, bakteriālu pneimoniju, stafilokoku izraisītu pneimoniju, netipisku pneimoniju, plaušu abscesu, *Pneumocystis jirovecii* izraisītu pneimoniju, pneimokoku izraisītu pneimoniju un respiratoro sincitiālo vīrusu izraisītu pneimoniju.

- ^b Paaugstinātas jutības reakcijām bija raksturīgi makulopapulāri izsitumi, pirms kuriem bieži novēroja drudzi ar saistītu artralģiju/mialģiju pacienta pirmā ārstēšanas cikla laikā (parasti laikā no 7. līdz 21. dienai).
- ^c Paaugstinātas jutības reakcijas ietver paaugstinātas jutības reakcijas pret zālēm un citas paaugstinātas jutības reakcijas.
- ^d Galvassāpes ietver galvassāpes, sinusa galvassāpes un saspringuma galvassāpes.
- ^e Reibonis ietver reiboni, vertigo, presinkopi un posturālu reiboni.
- ^f Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā ietver pagarinātu QT intervālu elektrokardiogrammā un anomālu QT intervālu elektrokardiogrammā.
- ^g Hipertensija ietver hipertensiju un paaugstinātu asinsspiedienu.
- ^h Termins “asiņošana” ietver deguna asiņošanu, hemoptīzi, kontūziju, hematūriju, rektālu asiņošanu, maksts asiņošanu, smadzeņu asiņošanu, traumatisku hematomu, asiņu klātbūtni urīnā, konjunktīvas asiņošanu, ekhimozi, smaganu asiņošanu, asiņu sīļaušanu, petēhijas, asiņojošu pūslīšu veidošanos, spontānu hematomu rašanos, hematomu vēdera sienā, anālu asiņošanu, bulozu asiņojošu stenokardiju, izkļiedētu intravaskulāru koagulāciju (DIC), acu asiņošanu, kuņģa asiņošanu, kuņģa un zarnu trakta asiņošanu, intrakraniālu asiņošanu, subkutānu asiņošanu, hemoroīdu asiņošanu, aknu hematomu, intraabdominālu asiņošanu, mutes asiņošanu, barības vada asiņošanu, hematomu iegurnā orgānos, periorbitālu hematomu, faringeālu asiņošanu, plaušu kontūziju, purpuru, retroperitoneālu hematomu, ādas asiņošanu, subarahnoidālu asiņošanu, zarnu divertikula asiņošanu, acu hematomu, asiņu vemšanu, asiņošanu, hemorāģisku insultu, aknu asiņošanu, laringeālu asiņošanu, kuņģa un zarnu trakta lejasdaļas asiņošanu, melēnu, menorāģiju, slēptu asiņošanu, asiņošanu pēc procedūrām, asiņošanu pēc menopauzes, tīklenes asiņošanu, sklēras asiņošanu, subdurālu asiņošanu, traumatisku hemotoraksu, audzēja asiņošanu, kuņģa un zarnu trakta augšdaļas asiņošanu, dzemdes asiņošanu un hematomu asinsvada caurduršanas vietā.
- ⁱ Termins “intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts” ietver pneimonītu, apstāšanās izraisītu pneimonītu, restriktīvu plaušu slimību, ar akūtiem elpošanas traucējumiem saistītu sindromu, alveolītu, bronhiolītu, Langerhansa šūnu histiocitozi un apstāšanās izraisītu plaušu bojājumu.
- ^j Termins “caureja” ietver caureju, anālu nesaturēšanu, neatliekamam vajadzību pēc defekācijas, biežu vēdera izeju un kuņģa un zarnu trakta hipermotilitāti.
- ^k Termins “sausā mute” ietver mutes dobuma un tā gļotādas sausumu.
- ^l Termins “sāpes vēderā” ietver vēdersāpes, sāpes vēdera augšdaļā, diskomforta sajūtu vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes kuņģa un zarnu traktā.
- ^m Termins “vemšana” ietver vemšanu, rīstīšanos un atraugas.
- ⁿ Termins “hilozs ascīts” ietver hiložu ascītu un *ascites chylous* (MedDRA LLTs).
- ^o Termins “izsitumi” ietver izsitumus, makulopapulārus izsitumus, dermatītu, ādas lobīšanos, makulārus izsitumus, eritematozus izsitumus, nātreni, alerģisku dermatītu, eksfoliatīvus izsitumus, papulārus izsitumus, masalu izsitumiem līdzīgus izsitumus, niezošus izsitumus, vezikulārus izsitumus, tauriņveida izsitumus, folikulārus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus un pustulozus izsitumus.
- ^p Termins “tūska” ietver perifēru tūsku, sejas tūsku, periorbitālu tūsku, sejas pietūkumu, lokālu tūsku, perifēru pietūkumu, ģeneralizētu tūsku, plakstiņu tūsku, acu pietūkumu, limfātisku tūsku, dzimumorgānu tūsku, cirkšņu pietūkumu, angioedēmu, acu tūsku, tūsku, cirkšņu tūsku, ādas tūsku, pietūkumu, orbitālu tūsku, sēklinieku pietūkumu un vulvovaginālu pietūkumu.
- ^q Termins “nespēks” ietver nespēku, astēniju un savārgumu.
- ^r Pamatojoties uz laboratoriskiem izmeklējumiem. Īpatsvars ir aprēķināts, par dalītāju ņemot to pacientu skaitu, kuriem attiecīgais izmeklējums veikts pirms terapijas un vismaz vienu reizi pēc terapijas sākuma; īpatsvara aprēķinā dalītājs limfocītu skaita samazinājumam bija 806, magnija līmeņa pazeminājumam – 830, neutrofilo leukocītu skaita samazinājumam – 814, bet citām blakusparādībām – 834.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināta aminotransferāžu koncentrācija (paaugstināta AsAT/ ALAT koncentrācija)

Pamatojoties uz laboratoriskajiem izmeklējumiem, paaugstināta ALAT vai AsAT koncentrācija radās attiecīgi 56,7 % un 61,3 % pacientu. Paaugstināta ALAT vai AsAT koncentrācija, kas atbilda 3. pakāpei, bija attiecīgi 12,2 % un 10,4 % pacientu.

Laika mediāna līdz pirmajam rašanās brīdim bija: paaugstinātai AsAT koncentrācijai - 4,7 nedēļas (diapazons: 0,7; 227,9), paaugstinātai ALAT koncentrācijai – 4,4 nedēļas (diapazons: 0,9; 186,1). Pacienti, kuriem rodas paaugstināta ALAT vai AsAT koncentrācija, kas atbilst 3. vai 4. pakāpei, ieteicams mainīt devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Pārskatot EKG datus par 837 pacientiem, kuriem bija veikta EKG, tika konstatēts, ka 8,1 % pacientu maksimālā QTcF vērtība pēc pētījuma sākuma bija >500 msec, un 21,6 % pacientu maksimālais QTcF intervāla pieaugums salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija >60 msec. Pēdējā mērījuma laikā pēc pētījuma sākuma QTc vērtības pieaugumu par >60 msec novēroja 2,0 % pacientu.

Nebija ziņojumu par *Torsade de pointes*, pēkšņu nāvi, kambaru tahikardiju, kambaru fibrilāciju vai kambaru plandīšanos, kas būtu saistīta ar selperkatinību. Vienam pacientam (0,1 %) QT pagarinājuma dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana.

Var būt nepieciešams pārtraukt Retsevmo lietošanu vai mainīt šo zāļu devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hipertensija

Starp 837 pacientiem, kuriem bija veikts asinsspiediena mērījums, sistoliskā spiediena maksimālā pieauguma mediāna salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija 32 mm Hg (diapazons: -15; +100). Tikai 10,3 % pacientu terapijas laikā saglabājās sākotnējā pakāpe, 40,7 % tā palielinājās par 1 pakāpi, 38,5 % - par 2 pakāpēm, bet 9,8 % - par 3 pakāpēm. Par terapijas laikā radušos blakusparādību hipertensiju ziņoja 44,8 % pacientu, kuriem anamnēzē bija hipertensija (28,2 % ar 3. vai 4. pakāpi), un 41,7 % pacientu, kuriem anamnēzē nebija hipertensijas (14,1 % ar 3. vai 4. pakāpi).

Kopumā 3. pakāpes hipertensiju (ko definēja kā maksimālo sistolisko asinsspiedienu virs 160 mm Hg) šo zāļu lietošanas laikā novēroja pavisam 19,8 % pacientu. Terapijas laikā radušos 4. pakāpes hipertensiju novēroja 0,1 % pacientu. Diastoliskā asinsspiediena rezultāti bija līdzīgi, taču pieaugums bija mazāk izteikts.

Diviem pacientiem (0,2 %) zāļu lietošana tika pilnīgi pārtraukta hipertensijas dēļ. Pacientiem, kuriem rodas hipertensija, ieteicams mainīt devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Selperkatinība lietošana pilnībā jāizbeidz, ja medicīniski nozīmīgu hipertensiju nav iespējams kontrolēt ar antihipertensīvo terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība

Paaugstinātas jutības pazīmes un simptomi ietvēra drudzi, izsitumus un artralģiju vai mialģiju ar vienlaicīgi samazinātu trombocītu skaitu vai paaugstinātu aminotransferāžu koncentrāciju.

Pētījumā LIBRETTO-001 24,0 % (201/837) ar selperkatinību ārstēto pacientu iepriekš bija saņēmuši anti-PD-1/PD-L1 imūnterapiju. Paaugstināta jutība radās pavisam 5,7 % (48/837) pacientu, kuri saņēma selperkatinību, tai skaitā 3. pakāpes paaugstināta jutība radās 1,9 % (16/837) pacientu.

No 48 pacientiem, kuriem bija paaugstināta jutība, 54,2 % (26/48) bija NSŠPV un viņi iepriekš bija saņēmuši anti-PD-1/PD-L1 imūnterapiju.

3. pakāpes paaugstināta jutība radās 3,5 % (7/201) pacientu, kuri iepriekš bija ārstēti ar anti-PD-1/PD-L1 imūnterapiju.

Laika mediāna līdz sākumam bija 1,9 nedēļas (diapazons no 0,7 līdz 203,9 nedēļām): 1,7 nedēļas pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši anti-PD-1/PD-L1 imūnterapiju, un 4,4 nedēļas pacientiem, kuri anti-PD-1/PD-L1 imūnterapiju nekad nebija saņēmuši.

Var būt nepieciešams pārtraukt Retsevmo lietošanu vai mainīt šo zāļu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Asiņošana

≥3. pakāpes asiņošana radās 3,5 % pacientu, kuri terapijā saņēma selperkatinību, tai skaitā 4 pacientiem (0,5 %) bija asiņošana ar letālu iznākumu — divi cerebrālas asiņošanas gadījumi un pa vienam traheostomijas vietas asiņošanas un hemoptīzes gadījumam. Laika mediāna līdz sākumam bija 34,1 nedēļa (diapazons: no 0,1 nedēļas līdz 234,6 nedēļām).

Pacientiem ar dzīvībai bīstamu vai atkārtotu smagu asiņošanu pilnībā jāizbeidz selperkatinība lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Pediatrikie pacienti

LIBRETTO-001 bija 3 pacienti vecumā līdz < 18 gadiem (diapazons: 15-17) ar MVV, kurā ir RET mutācijas. Pētījumā LIBRETTO-121 piedalījās 8 pacienti vecumā līdz < 18 gadiem (diapazons: 12-17)

ar vairogdziedzera vēzi, kurā bija pozitīva *RET* saplūšanas (fūzijas) atrade. Bērniem līdz 18 gadu vecumam nav novērotas unikālas drošuma atrades.

Gados vecāki cilvēki

No pacientiem, kuri terapijā saņēma selperkatinību, 24,7 % bija ≥65-74 gadus veci, 8,6 % bija 75-84 gadus veci, un 1,0 % bija ≥ 85 gadus veci. Ziņoto būtisko nevēlamo notikumu biežums starp pacientiem, kuru vecums bija ≥65-74 gadi (58,0 %), 75-84 gadi (62,5 %) un ≥85 gadi (100,0 %), bija lielāks nekā starp pacientiem, kuru vecums bija <65 gadi (46,7 %).

Tādu nevēlamo notikumu biežums, kuru rezultātā selperkatinība lietošana tika pārtraukta, starp pacientiem, kuru vecums bija ≥65-74 gadi (10,1 %), 75-84 gadi (19,4 %) un ≥85 gadi (37,5 %), bija lielāks nekā starp pacientiem, kuru vecums bija <65 gadi (7,6 %).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi nav noskaidroti. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jānodrošina atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju un imūnmodulējošie līdzekļi, pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX22

Darbības mehānisms

Selperkatinibs ir transfekcijas laikā pārkārtotu (*rearranged during transfection; RET*) receptoru tirozīnkināžu inhibitori. Selperkatinibs inhibēja savvaļas tipa *RET* un vairākas *RET* mutāciju izoformas, kā arī VEGFR1 un VEGFR3 ar IC50 vērtībām robežās no 0,92 nM līdz 67,8 nM. Citos enzīmu testos selperkatinibs augstākā koncentrācijā, kas joprojām bija klīniski sasniedzama, inhibēja arī FGFR 1, 2 un 3. Saistīšanās testā 1 μM koncentrācijā selperkatinībam tika konstatēta būtiska antagonista saistīšanās aktivitāte (>50 %) attiecībā uz 5-HT (serotonīna) transporta proteīnu (70,2 % antagonista aktivitātes) un α2C adrenerģisko receptoru (51,7 % antagonista aktivitātes). 1 μM koncentrācija ir aptuveni 7 reizes augstāka par nesaistīta savienojuma maksimālo koncentrāciju plazmā, lietojot selperkatinība efektīvo devu.

Noteiktas *RET* punktteida mutācijas vai hromosomu pārkārtošanās, kas ietver *RET* saplūšanu ar dažādiem partneriem noteikta rāmja ietvaros, var radīt konstitutīvi aktivizētus himēriskus *RET* sapludinātos proteīnus, kas var darboties kā onkogēnie virzītāji, veicinot šūnu proliferāciju audzēju šūnu līnijās. *In vitro* un *in vivo* audzēju modeļos selperkatinibs uzrādīja pretaudzēju aktivitāti šūnās ar konstitutīvu *RET* proteīna aktivizāciju gēnu saplūšanas un mutāciju, tai skaitā CCDC6-*RET*, KIF5B-*RET*, *RET* V804M un *RET* M918T, rezultātā. Turklāt selperkatinibs uzrādīja pretaudzēju darbību pelēm, kurām bija intrakraniāli implantēti no pacienta iegūti audzēji ar konstatētu *RET* saplūšanu.

Farmakodinamiskās īpašības

Sirds elektrofizioloģija

Visaptverošā QT pētījumā ar pozitīvo kontroli, kurā piedalījās 32 veselas pētāmās personas, nenovēroja izteiktas QTcF intervāla izmaiņas (tas ir, >20 ms), kad selperkatinība koncentrācija bija

līdzīga tai, kādu novēro, lietojot terapeitiskās devas. Ekspozīcijas-atbildes reakcijas analīzē tika konstatēts, ka par terapeitisko koncentrāciju augstāka koncentrācija varētu izraisīt QTc pieaugumu par > 20 ms.

Ziņots par QT intervāla pagarināšanos pacientiem, kuri terapijā saņem selperkatinību. Tādēļ pacientiem varētu būt nepieciešama šo zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas mainīšana (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Retsevmo efektivitāte vērtēta pieaugušiem pacientiem ar izplatījušos NSSPV, kam konstatēta *RET* saplūšana, un pacientiem ar vairogdziedzera vēzi, kam konstatēta *RET* saplūšana, kā arī pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar MVV, kam ir *RET* mutācijas; šie pacienti bija iesaistījušies 1./2. fāzes, daudzcentru, nemaskētā vienas grupas klīniskajā pētījumā LIBRETTO-001. Šis pētījums ietvēra divas daļas: 1. fāzi (devas kāpināšana) un 2. fāzi (devas ekspansija). 1. fāzes daļas primārais mērķis bija noteikt ieteicamo selperkatinība devu 2. fāzei. 2. fāzē primārais mērķis bija novērtēt selperkatinība pretaudzēju darbību pēc ORR, ko vērtēja neatkarīga pārskata komiteja. Pētījumā iesaistīja pacientus ar kvantitatīvi novērtējamu vai kvantitatīvi nenovērtējamu slimību pēc RECIST 1.1 kritērijiem, ja bija pierādītas *RET* gēna izmaiņas audzējā un ja pacientiem bija bijusi neveiksmīga standarta aprūpe vai ja viņi to nepanesa. Pacienti ar metastāzēm CNS bija piemēroti pētījumam, ja stāvoklis bija stabils, savukārt pacienti ar simptomātisku primāro audzēju CNS, metastāzēm, leptomeningeālu karcinomatozi vai muguras smadzeņu kompresiju netika iekļauti pētījumā. Pacienti ar zināmu citu primāro virzošo izmaiņu, nevis *RET* izmaiņām, klīniski nozīmīgu aktīvu sirds un asinsvadu slimību vai miokarda infarktu anamnēzē vai ar QTcF intervālu > 470 msec netika iekļauti pētījumā.

Pacienti pētījuma 2. fāzes daļā saņēma Retsevmo devā 160 mg perorāli divreiz dienā līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai. Izmaiņas *RET* gēnā prospektīvi noteica vietējās laboratorijās, izmantojot nākamās paaudzes sekvenēšanas (*next generation sequencing*, NGS), polimerāzes ķēdes reakcijas (*polymerase chain reaction*, PCR) vai fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) metodes. Primārais efektivitātes vērtēšanas kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas īpatsvars (*overall response rate*, ORR) atbilstoši RECIST v1.1 kritērijiem saskaņā ar Maskētas neatkarīgas uzraudzības komitejas (*independent review committee*, IRC) atzinumu. Sekundārie efektivitātes galaiznākumi bija atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*, DOR), dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*, PFS) un kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS).

Iepriekš neārstēti NSSPV slimnieki ar *RET* gēna saplūšanas (fūzijas) atradi

Starp LIBRETTO-001 pētījumā iesaistītajiem 362 NSSPV slimniekiem ar *RET* gēna fūzijas atradi terapiju iepriekš nebija saņēmuši 69 pacienti. Vecuma mediāna bija 63 gadi (diapazons: no 23 gadiem līdz 92 gadiem). 62,3 % pacientu bija sievietes. 69,6 % pacientu bija baltādainie, 18,8 % bija aziāti, 5,8 % bija melnādainie, un 69,6 % pacientu iepriekš nekad nebija smēķējuši. Vairumam pacientu (98,6 %) brīdī, kad tie tika iesaistīti pētījumā, bija metastātiska slimība, un saskaņā ar pētnieka atzinumu metastāzes CNS pirms terapijas bija 23,2 % pacientu. Ziņotais funkcionālā statusa novērtējums ECOG skalā bija 0-1 (94,2 %) vai 2 (5,8 %). Biežākais *RET* fūzijas partneris bija *KIF5B* (69,6 %), bet nākamie biežākie partneri – *CCDC6* (14,5 %) un *NCOA4* (1,4 %). Efektivitātes rezultāti starp iepriekš neārstētiem NSSPV slimniekiem *RET* gēna fūzijas atradi ir apkopoti 4. tabulā.

4. tabula. Objektīva atbildes reakcija un atbildes reakcijas ilgums

	Pacienti, kuriem varēja noteikt efektivitāti atbilstoši IRC atzinumam
N	69
Objektīva atbildes reakcija (CR + PR)	
% (95 % TI)	82,6 (71,6; 90,7)
Pilnīga atbildes reakcija n (%)	5 (7,2)
Daļēja atbildes reakcija n (%)	52 (75,4)

Atbildes reakcijas ilgums (mēneši)*	
Mediāna, 95 % TI	20,23 (15,4; 29,5)
Pacientu īpatsvars (%) ar atbildes reakcijas ilgumu	
≥ 6 mēneši (95 % TI)	87,5 (75,5; 93,8)
≥ 12 mēneši (95 % TI)	66,7 (52,4; 77,6)

*Novērošanas ilguma mediāna bija 37,09 mēneši (25. un 75. procentile: 24,0; 45,1).

Datu apkopošanas beigu datums: 2023. gada 13. janvāris.

Iepriekš ārstēti NSSPV slimnieki ar RET gēna fūzijas atradi

Platīna grupas līdzekli saturošu ķīmijterapiju iepriekš bija saņēmuši pavisam 247 pacienti. Vecuma mediāna bija 61 gads (diapazons: no 23 gadiem līdz 81 gadam). 56,7 % pacientu bija sievietes. 43,7 % pacientu bija baltādainie, 47,8 % bija aziāti, 4,9 % bija melnādainie, un 66,8 % pacientu iepriekš nekad nebija smēķējuši. Vairumam pacientu (98,8 %) brīdī, kad tie tika iesaistīti pētījumā, bija metastātiska slimība, un saskaņā ar pētnieka atzinumu metastāzes CNS pirms terapijas bija 31,2 % pacientu. Ziņotais funkcionālā statusa novērtējums ECOG skalā bija 0-1 (97,1 %) vai 2 (2,8 %). Biežākais RET fūzijas partneris bija *KIF5B* (61,9 %), bet nākamie biežākie – *CCDC6* (21,5 %) un *NCOA4* (2,0 %). Iepriekš saņemto sistēmisko terapiju skaita mediāna bija 2 (diapazons: 1–15), un 43,3 % (n = 107/247) pacientu iepriekš bija saņēmuši vismaz 3 sistēmiskas terapijas shēmas; iepriekš saņemtā terapija ietvēra anti-PD1/PD-L1 terapiju (58,3 %), multikināžu inhibitoru (MKI) (31,6 %) un taksānus (34,8 %); 41,3 % pacientu bija saņēmuši cita veida sistēmisku terapiju. Efektivitātes rezultāti starp iepriekš ārstētiem NSSPV slimniekiem ar RET gēna fūzijas atradi ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Objektīva atbildes reakcija un atbildes reakcijas ilgums

	Pacienti, kuriem varēja noteikt efektivitāti atbilstoši IRC atzinumam
N	247
Objektīva atbildes reakcija (CR + PR)	
% (95 % TI)	61,5 (55,2; 67,6)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	20 (8,1)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	132 (53,4)
Atbildes reakcijas ilgums (mēneši)*	
Mediāna (95 % TI)	31,6 (20,4; 42,3)
Pacientu īpatsvars (%) ar atbildes reakcijas ilgumu	
≥ 6 mēneši (95 % TI)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 mēneši (95 % TI)	73,0 (65,0; 79,5)

*Novērošanas ilguma mediāna bija 39,52 mēneši (25. un 75. procentile: 24,6, 45,0).

Datu apkopošanas beigu datums: 2023. gada 13. janvāris.

CNS atbildes reakcija starp NSSPV slimniekiem ar RET gēna fūzijas atradi

Saskaņā ar IRC atzinumu ORR starp 26 pacientiem ar izmērāmām metastāzēm CNS bija 84,6 % (22/26; 95 % TI: 65,1; 95,6). CR tika novērota 7 pacientiem (26,9 %), bet PR – 15 pacientiem (57,5 %). CNS DOR mediāna bija 9,36 mēneši (95 % TI: 7,4; 15,3).

Sistēmisku terapiju iepriekš nelietojuši pacienti ar vairogdziedzera vēzi, kurā ir pozitīva RET saplūšanas (fūzijas) atrade

Pacientiem ar vairogdziedzera vēzi, kuriem bija pozitīva RET saplūšanas (fūzijas) atrade, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju, izņemot radioaktīvo jodu, un bija iesaistīti pētījumā LIBRETTO-001, 24 pacientus bija iespējams novērot vismaz 6 mēnešus, un šo pacientu datus varēja izmantot efektivitātes novērtēšanai. Vecuma mediāna bija 60,5 gadi (diapazons: no 20 līdz 84 gadiem). 58,3 % pacientu bija vīrieši. 75 % pacientu bija baltādainie. Ziņotais ECOG funkcionālais statuss bija 0-1 (95,8 %) vai 2 (4,2 %). 100 % pacientu anamnēzē bija metastātiska slimība. 22 no 24 pacientiem (91,7 %) pirms iesaistīšanas pētījumā bija saņēmuši radioaktīvo jodu un tika atzīti par nejutīgiem pret radioaktīvo jodu. Šajā 24 pacientu grupā pārstāvētie atšķirīgie audzēja histoloģiskie tipi ietvēra papildāru karcinomu (n=23) un vāji diferencētu karcinomu (n=1). Biežākie RET fūzijas partneri bija *CCDC6* (45,8 %) un *NCOA4* (20,8 %). Efektivitātes rezultāti sistēmisku terapiju iepriekš

nelietojušo pacientu grupā ar vairogdziedzera vēzi, kurā bija pozitīva *RET* saplūšanas (fūzijas) atrade, ir apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Objektīva atbildes reakcija un atbildes reakcijas ilgums

	Pacienti, kuriem varēja noteikt efektivitāti atbilstoši <i>IRC</i> atzinumam
N	24
Objektīva atbildes reakcija (CR + PR)	
% (95 % TI)	95,8 (78,9; 99,9)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	5 (20,8)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	18 (75,0)
Atbildes reakcijas ilgums (mēneši)*	
Mediāna (95 % TI)	NN (42,8; NN)
Pacientu īpatsvars (%) ar atbildes reakcijas ilgumu	
≥ 12 mēneši (95 % TI)	100,0 (NN; NN)
≥ 24 mēneši (95 % TI)	90,9 (50,8; 98,7)

NN = nav nosakāms.

*Novērošanas ilguma mediāna bija 17,81 mēneši (25. un 75. procentile: 9,2; 42,3).

Datu apkopošanas beigu datums: 2023. gada 13. janvāris.

Iepriekš ārstēts vairogdziedzera vēzis ar *RET* saplūšanu

No pacientiem, kuriem bija vairogdziedzera vēzis ar konstatētu *RET* saplūšanu un kuri iepriekš bija saņēmuši citu sistēmisku terapiju, ne radioaktīvo jodu, un tika iesaistīti LIBRETTO-001, 41 pacientu bija iespējams novērot vismaz 6 mēnešus, un viņi tika uzskatīti par atbilstošiem efektivitātes novērtēšanai. Vecuma mediāna bija 58 gadi (diapazons no 25 līdz 88 gadiem). 43,9 % pacientu bija vīrieši. 58,5 % pacientu bija baltās rases pārstāvji, 29,3 % bija aziāti un 7,3 % bija melnās rases pārstāvji. ECOG funkcionālo spēju statuss bija 0-1 (92,7 %) vai 2 (7,3 %). 100 % pacientu bija metastātiska slimība. Pacientu iepriekš saņemto sistēmisko terapiju skaita mediāna bija 3 (diapazons: 1-7). Iepriekš saņemtās terapijas visbiežāk ietvēra radioaktīvo jodu (73,2 %), MKI (85,4 %). 9,8 % bija lietota cita sistēmiska terapija. Šim 41 pacientam bija šādi histoloģijas veidi: papildārs (n = 31), vāji diferencēts (n = 5), anaplastisks (n = 4) un Hērta (Hurthle) šūnu vēzis (n = 1). Biežākais saplūšanas partneris bija *CCDC6* (61,0 %), kam sekoja *NCOA4* (19,5 %).

Rezultāti, kas raksturo efektivitāti iepriekš ārstēta vairogdziedzera vēža gadījumā, kad konstatēta *RET* saplūšana, ir apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. Objektīva atbildes reakcija un atbildes reakcijas ilgums

	Efektivitātes vērtēšanai atbilstošie pacienti <i>IRC</i> novērtējums
N	41
Objektīva atbildes reakcija (CR + PR)	
% (95 % TI)	85,4 (70,8, 94,4)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	5 (12,2)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	30 (73,2)
Atbildes reakcijas ilgums (mēneši)*	
Mediāna (95 % TI)	26,7 (12,1, NN)
To pacientu daļa, kuriem novērots atbildes reakcijas ilgums (%)	
≥ 12 mēneši (95 % TI)	71,7 (52,4, 84,2)
≥ 24 mēneši (95 % TI)	50,7 (30,4, 67,8)

NN = nav nosakāms.

*Novērošanas ilguma mediāna bija 33,87 mēneši (25. un 75. procentile: 12,9, 44,8)

Datu apkopošanas beigu datums: 2023. gada 13. janvāris.

Ar vandetanibu un karbozantinibu iepriekš neārstēts medulārs vairogdziedzera vēzis ar RET mutācijām

No 324 LIBRETTO-001 iesaistītajiem pacientiem, kuriem konstatēts MVV ar *RET* mutācijām, 143 nebija iepriekš ārstēti ar kabožantinibu un vandetanibu. 116 no šiem pacientiem iepriekš nebija ārstēti, izmantojot citu sistēmisku terapiju, bet 27 iepriekš bija saņēmuši citu sistēmisku terapiju. Iepriekš ar kabožantinibu un vandetanibu neārstēto pacientu vecuma mediāna bija 57 gadi (diapazons no 15 līdz 87 gadiem); 2 pacientu (1,4 %) vecums bija <18 gadi. 58,0 % pacientu bija vīrieši. 86,7 % pacientu bija baltās rases pārstāvji, 5,6 % bija aziāti un 1,4 % bija melnās rases pārstāvji. Lielākajai daļai pacientu (97,9%), iestājoties pētījumā, bija metastātiska slimība. ECOG funkcionālo spēju statuss bija 0-1 (95,9 %) vai 2 (4,2 %). Visbiežākā mutācija bija M918T (60,1 %), kam sekoja ekstracelulārā cisteīna mutācijas (23,8 %). Rezultāti, kas raksturo kabožantiniba un vandetaniba terapijas efektivitāti pacientiem ar iepriekš neārstētu MVV, kuriem konstatētas *RET* mutācijas, ir apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Objektīva atbildes reakcija un atbildes reakcijas ilgums

	Efektivitātes vērtēšanai atbilstošie pacienti IRC novērtējums
N	143
Objektīva atbildes reakcija (CR + PR)	
% (95 % TI)	82,5 (75,3; 88,4)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	34 (23,8)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	84 (58,7)
Atbildes reakcijas ilgums (mēneši)*	
Mediāna (95 % TI)	NN (51,3; NN)
Pacientu īpatsvars (%) ar atbildes reakcijas ilgumu	
≥ 12 mēneši (95% TI)	91,4 (84,6; 95,3)
≥ 24 mēneši (95% TI)	84,1 (75,9; 89,7)

NN = nav nosakāms.

*Novērošanas ilguma mediāna bija 39,4 mēneši (25. un 75. procentile: 32,3; 45,4).

Datu apkopošanas beigu datums: 2023. gada 13. janvāris.

Iepriekš ārstēts medulārs vairogdziedzera vēzis ar RET mutācijām

No LIBRETTO-001 iesaistītajiem pacientiem, kuriem konstatēts MVV ar *RET* mutācijām, 152 iepriekš bija ārstēti ar kabožantinibu un/vai vandetanibu un tika uzskatīti par atbilstošiem efektivitātes novērtēšanai. Vecuma mediāna bija 58 gadi (diapazons no 17 līdz 90 gadiem); 1 pacienta (0,7 %) vecums bija <18 gadu. 63,8 % pacientu bija vīrieši. 90,1 % pacientu bija baltās rases pārstāvji, savukārt 1,3 % bija aziāti un 1,3 % bija melnās rases pārstāvji. ECOG funkcionālo spēju statuss bija 0-1 (92,7 %) vai 2 (7,2 %). 98,0 % pacientu bija metastātiska slimība. Biežākā mutācija bija M918T (65,1 %), kam sekoja ekstracelulārā cisteīna mutācijas (15,8 %). 100 % pacientu (n = 152) bija saņēmuši iepriekšēju sistēmisku terapiju, un iepriekšējo sistēmiskās terapijas shēmu skaita mediāna bija 2, un 27,6 % (n = 42) bija saņēmuši 3 vai vairāk iepriekšējas sistēmiskās terapijas shēmas. Rezultāti, kas raksturo efektivitāti iepriekš ārstēta MVV gadījumā, kad konstatētas *RET* mutācijas, ir apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. Objektīva atbildes reakcija un atbildes reakcijas ilgums

	Efektivitātes vērtēšanai atbilstošie pacienti IRC novērtējums
N	152
Objektīva atbildes reakcija (CR + PR)	
% (95 % TI)	77,6 (70,2; 84,0)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	19 (12,5)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	99 (65,1)
Atbildes reakcijas ilgums (mēneši)*	
Mediāna (95 % TI)	45,3 (33,6; NN)
Pacientu īpatsvars (%) ar atbildes reakcijas ilgumu	
≥ 12 mēneši (95% TI)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 mēneši (95% TI)	66,4 (56,3; 74,7)

NN = nav nosakāms.

*Novērošanas ilguma mediāna bija 38,3 mēneši (25. un 75. procentile: 23,0; 46,1).

Datu apkopošanas beigu datums: 2023. gada 13. janvāris.

Pediātriskā populācija

LIBRETTO-121 ir vēl arvien noritošs 1./2. fāzes pētījums pediātriskiem pacientiem ar progresējušiem solīdiem vai primāriem CNS audzējiem, kuros ir *RET* aktivizējoša ģenētiska alterācija, un līdz 2023. gada 13. janvārim šajā pētījumā terapiju bija saņēmuši 10 pacienti vecumā no 12 līdz ≤ 21 gadam ar vairogdziedzera vēzi, kurā bija pozitīva *RET* saplūšanas (fūzijas) atrade. Šo 10 pacientu grupā 8 pacienti bija vecumā līdz 18 gadiem. Šo 10 pacientu grupā 4 pacienti iepriekš bija saņēmuši terapiju tikai ar radioaktīvo jodu, 2 pacienti iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju, kas neietvēra radioaktīvo jodu, un 4 pacienti iepriekš nebija saņēmuši nekādu sistēmisku terapiju. Saskaņā ar *IRC* novērtējumu visu 10 pacientu grupā objektīvas atbildes reakcijas īpatsvars bija 60,0 % (95 % TI: 26,2; 87,8). Trīs pacientiem bija apstiprināta pilnīga atbildes reakcija, un 3 pacientiem bija apstiprināta daļēja atbildes reakcija.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus selperkatīnībam pacientiem līdz 6 mēnešu vecumam norobežotu audzēju gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus selperkatīnībam vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās recidivējošu/refraktāru norobežotu audzēju, tai skaitā norobežota audzēja, kam konstatēta *RET* saplūšana, medulāra vairogdziedzera vēža ar *RET* mutācijām un citu audzēju ar *RET* izmaiņām/aktivizāciju gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrēšana ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Selperkatīniba farmakokinētika vērtēta pacientiem ar lokāli izplatījušos vai metastātisku norobežotu audzēju, kuri lietoja devu 160 mg divreiz dienā, ja vien nav norādīts citādi. Līdzsvara stāvoklī selperkatīniba AUC un C_{max} devu diapazonā no 20 mg vienreiz dienā līdz 240 mg divreiz dienā palielinājās lineārā un par terapeitisko devu lielākai devai proporcionālā veidā.

Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts aptuveni pēc 7 dienām, un uzkrāšanās attiecības mediāna pēc 160 mg devas lietošanas divreiz dienā bija 3,4 reizes. Selperkatīnība vidējā [variācijas koeficients (CV%)] C_{max} līdzsvara stāvoklī bija 2980 (53 %) ng/ml, un AUC_{0-24h} bija 51 600 (58 %) ng*h/ml.

In vivo pētījumi liecina, ka selperkatīnibs ir vājš P-gp inhibitors.

In vitro pētījumi liecina, ka selperkatīnibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē vai neinducē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6.

In vitro pētījumi liecina, ka selperkatīnibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibē MATE1 un BCRP, bet neinhibē OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP vai MATE2-K.

Selperkatīnibs var paaugstināt kreatinīna koncentrāciju serumā, MATE1 inhibīcijas dēļ samazinot sekrēciju nieru kanāliņos.

Uzsūkšanās

Pēc 160 mg devas iekšķīgas lietošanas Retsevmo ātri uzsūcās; T_{max} bija aptuveni 2 stundas. Ģeometriskā vidējā absolūtā perorālā biopieejamība bija 73,2 % (diapazons: 60,2-81,5 %).

Uztura ietekme

Salīdzinot ar selperkatīnība AUC un C_{max} pēc lietošanas tukšā dūšā, pēc vienreizējas 160 mg devas iekšķīgas lietošanas veseliem indivīdiem maltītes ar augstu tauku saturu laikā selperkatīnība AUC bija par 9 % lielāks un C_{max} bija par 14 % zemāka. Šīs atšķirības neuzskatīja par klīniski nozīmīgām. Tāpēc selperkatīnību var lietot ēdienreīzu laikā vai neatkarīgi no ēšanas.

Izkliede

Selperkatīnība vidējais (CV%) izklijes tilpums (V_{ss}/F), ko noteica populācijas FK analīzē, pēc selperkatīnība iekšķīgas lietošanas pieaugušiem pacientiem ir 191 (69 %) l. *In vitro* selperkatīnibs 96 % apmērā saistās pie cilvēka plazmas olbaltumvielām, un šī saistīšanās nav atkarīga no koncentrācijas. Koncentrācijas asinīs un koncentrācijas plazmā attiecība ir 0,7.

Biotransformācija

Selperkatīnību metabolizē pamatā CYP3A4. Pēc tam, kad veseliem indivīdiem tika lietota vienreizēja ar [^{14}C] radioloģiski iezīmēta selperkatīnība 160 mg deva, neizmainīts selperkatīnibs veidoja 86 % no plazmā nomērītā radioaktīvo komponentu daudzuma.

Eliminācija

Selperkatīnība vidējais (CV%) klīrens (CL/F) pēc selperkatīnība iekšķīgas lietošanas pieaugušiem pacientiem ir 6,0 (49 %) l/h, eliminācijas pusperiods ir 22 stundas. Pēc vienreizējas ar [^{14}C] radioloģiski iezīmētas 160 mg selperkatīnība lietošanas veseliem indivīdiem 69 % (14 % neizmainītā veidā) no radioaktivitātes konstatēja fēcēs, bet 24 % (11,5 % neizmainītā veidā) – urīnā.

Īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums un ķermeņa masa

Vecumam (diapazons: no 15 gadiem līdz 90 gadiem) vai dzimumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz Retsevmo farmakokinētiku. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir <50 kg, Retsevmo terapija jāsaņem ar devu 120 mg divreiz dienā, bet pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥50 kg, Retsevmo terapija jāsaņem ar devu 160 mg divreiz dienā.

Aknu darbības traucējumi

Pētāmām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas selperkatīnība $AUC_{0-\infty}$ bija par 7 % lielāks, bet pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem – par 32 % lielāks. Tādējādi selperkatīnība ekspozīcija (AUC), lietojot 160 mg devu

personām ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A un B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), ir līdzīga ekspozīcijai veseliem cilvēkiem.

Pētāmām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) selperkatīnība $AUC_{0-\infty}$ bija par 77 % lielāks. Klīniskie dati par selperkatīnība drošumu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti. Tāpēc pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams mainīt devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā, lietojot vienreizēju selperkatīnība 160 mg devu, ekspozīcija (AUC) pētāmām personām ar viegliem, vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nemainījās.

Pētījumi pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (eGFR <15 ml/min) vai pacientiem, kuriem veic dialīzi, nav veikti.

Pediātriskā populācija

Pamatojoties uz ierobežotiem farmakokinētiskajiem datiem, C_{max} un AUC 12-18 gadus veciem pusaudžu vecuma pacientiem un pieaugušajiem bija līdzīgi.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu pētījumi toksicitātes noskaidrošanai tika veikti ar žurku jaunuļiem un pusaugu/ pieaugušām žurkām, kā arī pusaugu/ pieaugušām pundurcūciņām. Žurkām un pundurcūkām kopējie toksicitātes mērķa orgāni bija asinsrades sistēma, limfoīdie audi, mēle, aizkuņģa dziedzeris, kuņģa-zarnu trakts, epifīzes augšanas plātnīte un vīriešu reproduktīvās sistēmas audi. Kopumā toksicitāte šajos orgānos bija atgriezeniska; izņēmums bija toksicitāte sēkliniekos pusaugu/ pieaugušiem dzīvniekiem un jaunuļiem, kā arī izmaiņas augšanas zonās žurku jaunuļiem. Atgriezenisku toksicitāti olnīcās novēroja tikai pundurcūkām. Lietojot lielas devas, pundurcūkām toksicitāte kuņģa-zarnu traktā izraisīja sasilstību, kad iedarbība kopumā bija zemāka par to, kāda noteikta cilvēkiem pēc ieteicamās devas lietošanas. Vienā pētījumā ar pundurcūkām mātītēm bija konstatējams neliels atgriezenisks QT intervāla pagarinājuma pieaugums – aptuveni par 12 %, salīdzinot ar kontroles grupas dzīvniekiem, un aptuveni par 7 %, salīdzinot ar vērtībām pirms zāļu lietošanas. Tikai žurkām novērotie toksicitātes mērķa orgāni bija griezējzobi, aknas, maksts, plaušas, Brunnera dziedzeris un vairāku audu mineralizācija, kas bija saistīta ar hiperfosfatēmiju. Šāda toksicitāte, kas šajos orgānos radās tikai žurkām, bija atgriezeniska.

Juvenīlā toksicitāte

Selperkatīnība iedarbības intensitāte, kas atbilda 0,5 līdz divkārtīgai iedarbības intensitātei cilvēka organismā, izraisīja par 21 dienu jaunāku žurku bojāeju. Līdzīga iedarbības intensitāte žurkām no 21 dienas vecuma bija panesama.

Žurku jaunuļiem un pusaugu/ pieaugušām žurkām, kā arī pusaugu/ pieaugušām pundurcūciņām, kam bija atvērtas augšanas zonas un tika ievadīts selperkatīnība, ir novērotas mikroskopiskas pārmaiņas, kas liecina par augšanas zonu skrimšļaudu hipertrofiju, hiperplāziju un displāziju (augšanas plātnītes). Žurku jaunuļiem augšanas zonu displāzija bija neatgriezeniska un saistīta ar augšstilba kaulu garuma un kaulaudu minerālvielu blīvuma samazināšanos. Kad iedarbības intensitāte atbilda tai, kas pēc ieteicamo 160 mg devu lietošanas divreiz dienā novērota pieaugušo pacientu organismā, tika novērotas skeleta pārmaiņas.

Selperkatīnību saņēmušiem žurku tēviņu jaunuļiem, kuriem pēc šo zāļu lietošanas bija atļauts sasniegt reproduktīvu vecumu, pārojoties ar šīs zāles nesaņēmušām žurku mātītēm, tika novērota vājāka reproduktīvā veiktspēja. Kad iedarbības intensitāte bija aptuveni 3,4 reizes lielāka par cilvēkam efektīvo iedarbības intensitāti, tika novēroti sliktāki fertilitāti un pārošanas raksturojošie rādītāji, lielāki pirmsimplantācijas un pēcimplantācijas zudumi un mazāks dzīvotspējīgo embriju skaits.

Genotoksicitāte

Selperkatinibs terapeitiskās devās nav genotoksisks. *In vivo* mikrokodoliņu pētījumā ar žurkām selperkatinibs bija pozitīvs koncentrācijā, kas >7 reizes pārsniedza C_{max} , ja cilvēkam lieto devu 160 mg divreiz dienā. *In vitro* mikrokodoliņu testā cilvēka perifērisko asiņu limfocītos novēroja neviennozīmīgu rezultātu, kad koncentrācija aptuveni 485 reizes pārsniedza C_{max} , ja lieto cilvēkiem noteikto devu.

Mutagenitāte

Selperkatinibs neizraisīja mutācijas baktēriju mutagenitātes testā.

Kancerogenitāte

Ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu selperkatiniba iespējamo kancerogenitāti, nav veikti.

Embriotoksicitāte/ teratogenitāte

Pamatojoties uz datiem no dzīvnieku reprodukcijas pētījumiem un darbības mehānismu, selperkatinibs var radīt kaitējumu auglīm, ja to lieto grūtniecības laikā. Selperkatiniba lietošana grūsnām žurku mātītēm organoģenēzes laikā, kad ekspozīcija mātītes organismā aptuveni līdzinājās tai, kāda vērojama, lietojot cilvēkiem ieteicamo devu 160 mg divreiz dienā, izraisīja embrio letalitāti un anomālijas.

Reproduktīvā toksicitāte

Rezultāti no pētījumiem, kas veikti ar žurkām un pundurcūkām, liecina, ka selperkatinibs varētu ietekmēt vīriešu un sievietes fertilitāti.

Fertilitātes pētījumā ar žurku tēviņiem novēroja no devas atkarīgu dzimumšūnu skaita samazināšanos un spermātīdu aigturi pie subklīniska ekspozīcijas līmeņa, vērtējot pēc AUC (0,2 reizes no klīniskās ekspozīcijas, lietojot cilvēkiem ieteicamo devu). Šī ietekme bija saistīta ar samazinātu orgānu masu, samazinātu spermatozoīdu kustīgumu un patoloģisku spermatozoīdu skaita pieaugumu, kad, vērtējot pēc AUC, ekspozīcija aptuveni divas reizes pārsniedza klīnisko ekspozīciju, kāda tiek panākta, lietojot cilvēkiem ieteicamo devu. Mikroskopiskās atrades fertilitātes pētījumā ar žurku tēviņiem bija atbilstošas atkārtotu devu pētījumos ar žurkām un pundurcūkām novērotajai ietekmei; no devas atkarīga, neatgriezeniska sēklinieku deģenerācija bija saistīta ar samazinātu luminālās spermas daudzumu sēklvadēs pie subklīniska ekspozīcijas līmeņa, vērtējot pēc AUC (0,1 līdz 0,4 reizes no klīniskās ekspozīcijas, lietojot cilvēkiem ieteicamo devu).

Fertilitātes un agrīnas embrionālās attīstības pētījumā ar žurku mātītēm pie tāda ekspozīcijas līmeņa, kāds, vērtējot pēc AUC, aptuveni līdzinās klīniskajai ekspozīcijai, lietojot cilvēkiem ieteikto devu, tika novērots menstruālo ciklu skaita samazinājums, kā arī embrioletalitāte. Atkārtotu devu pētījumos ar žurkām klīniski nozīmīgā ekspozīcijas līmenī, vērtējot pēc AUC, novēroja atgriezenisku maksts mucifikāciju ar atsevišķu šūnu kornifikāciju un menstruālo ciklu izmaiņām. Pundurcūkām subklīniskā ekspozīcijas līmenī, vērtējot pēc AUC (0,07 līdz 0,3 reizes no klīniskās ekspozīcijas, lietojot ieteicamo devu cilvēkiem), novēroja samazinātu dzelteno ķermeni un/vai dzeltenā ķermeņa cistas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Kapsulas apvalks

Retsevmo 40 mg cietās kapsulas

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzelzs oksīds (E172)

Retsevmo 80 mg cietās kapsulas

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Briljantzilais FCF (E133)

Kapsulu melnās tintes sastāvs

Šellaka
Etanols (96 %)
Izopropilspirts
Butanols
Propilēnglikols
Attīrīts ūdens
Koncentrēts amonija šķīdums
Kālija hidroksīds
Melnais dzelzs oksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Plastmasas pudele

Katrs iepakojums satur 1 ABPE pudeli ar skrūvējamu plastmasas vāciņu.

Retsevmo 40 mg cietās kapsulas

Retsevmo 40 mg cietās kapsulas ir 60 kapsulas ABPE pudelē.

Retsevmo 80 mg cietās kapsulas

Retsevmo 80 mg cietās kapsulas ir 60 kapsulas ABPE pudelē vai 120 kapsulas ABPE pudelē.

Blisteriepakojums

Retsevmo 40 mg cietās kapsulas

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju noslēgtās blisterkartītēs, iepakojumos pa 14, 42, 56 vai 168 cietajām kapsulām.

Retsevmo 80 mg cietās kapsulas

PHTFE/PVH blisteri ar alumīnija foliju noslēgtās blisterkartītēs, iepakojumos pa 14, 28, 56 vai 112 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1527/001
EU/1/20/1527/002
EU/1/20/1527/003
EU/1/20/1527/004
EU/1/20/1527/005
EU/1/20/1527/006
EU/1/20/1527/007
EU/1/20/1527/008
EU/1/20/1527/009
EU/1/20/1527/010
EU/1/20/1527/011

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 11. februāris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 5. janvāris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/ riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14.a panta 4. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai papildus apstiprinātu selperkatinība efektivitāti un drošumu, ārstējot pacientus ar nesīkšņu plaušu vēzi, kam ir konstatēta <i>RET</i> saplūšana, RAĪ jāiesniedz ziņojums par 3. fāzes pētījumu J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) par selperkatinību salīdzinājumā ar platīna bāzes un pemetrekseda terapiju kopā ar	2024. gada 31. decembris

Apraksts	Izpildes termiņš
pembrolizumabu vai bez tā pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku neplakanšūnu NSŠPV, kam ir konstatēta <i>RET</i> saplūšana. KPZ jāiesniedz līdz	
Lai papildus apstiprinātu selperkatinība efektivitāti un drošumu, ārstējot pacientus ar medulāru vairogdziedzera vēzi, kam ir <i>RET</i> mutācijas, RAĪ jāiesniedz ziņojums par 3. fāzes pētījumu J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531), kurā selperkatinību salīdzina ar kabozantinību vai vandetanību pēc ārsta izvēles, lietojot to pacientiem ar progresējošu, izplatījušos, MVV, kam ir <i>RET</i> mutācijas un kas iepriekš nav ārstēti ar kināžu inhibitoriem. KPZ jāiesniedz līdz	2025. gada 30. septembris
Lai papildus apstiprinātu selperkatinība efektivitāti un drošumu, ārstējot pacientus ar vairogdziedzera vēzi, kurā ir pozitīva <i>RET</i> saplūšanas (fūzijas) atrade, RAĪ ir jāiesniedz pētījuma LIBRETTO-121 galīgie dati.	2025. gada 30. jūnijs
Lai papildus apstiprinātu selperkatinība efektivitāti un drošumu, ārstējot sistēmisku terapiju iepriekš nelietojušus pacientus ar vairogdziedzera vēzi, kurā ir pozitīva <i>RET</i> saplūšanas (fūzijas) atrade, RAĪ ir jāiesniedz galīgie dati par pivotālā pētījuma LIBRETTO-001 2. kohortu.	2025. gada 31. decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
PLASTMASAS PUDELE - 40 MG CIETO KAPSULU KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Retsevmo 40 mg cietās kapsulas
selpercatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 40 mg selperkatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs atbilstoši jālikvidē.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1527/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Retsevmo 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PLASTMASAS PUDELE - 40 MG CIETO KAPSULU ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Retsevmo 40 mg cietās kapsulas
selpercatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 40 mg selperkatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Ja iekšējā aizdare ir bojāta, nelietojiet.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs atbilstoši jālikvidē.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Lilly logo

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1527/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERIEPAKOJUMS - 40 MG CIETO KAPSULU KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Retsevmo 40 mg cietās kapsulas
selpercatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 40 mg selperkatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas
42 cietās kapsulas
56 cietās kapsulas
168 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs atbilstoši jālikvidē.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1527/004 (14 cietās kapsulas)
EU/1/20/1527/005 (42 cietās kapsulas)
EU/1/20/1527/006 (56 cietās kapsulas)
EU/1/20/1527/007 (168 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Retsevmo 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIEPAKOJUMS – BLISTERKARTĪTE AR 40 MG CIETAJĀM KAPSULĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Retsevmo 40 mg cietās kapsulas
selpercatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

rīts

vakars

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

**BLISTERIEPAKOJUMS - BLISTERIS LIETOŠANAI BLISTERKARTĪTĒS AR 40 MG
CIETAJĀM KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Retsevmo 40 mg
selpercatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
PLASTMASAS PUDELE - 80 MG CIETO KAPSULU KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Retsevmo 80 mg cietās kapsulas
selpercatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 80 mg selperkatiniba (*selpercatinib*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 cietās kapsulas
120 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs atbilstoši jālikvidē.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1527/002 (60 cietās kapsulas)

EU/1/20/1527/003 (120 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Retsevmo 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PLASTMASAS PUDELE - 80 MG CIETO KAPSULU PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Retsevmo 80 mg cietās kapsulas
selpercatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 80 mg selperkatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 cietās kapsulas
120 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Ja iekšējā aizdare ir bojāta, nelietojiet.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs atbilstoši jālikvidē.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Lilly logo

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/152/002 (60 cietās kapsulas)
EU/1/20/1527/003 (120 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
BLISTERIEPAKOJUMS - 80 MG CIETO KAPSULU KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Retsevmo 80 mg cietās kapsulas
selpercatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 80 mg selperkatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas
56 cietās kapsulas
112 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs atbilstoši jālikvidē.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1527/008 (14 cietās kapsulas)
EU/1/20/1527/009 (42 cietās kapsulas)
EU/1/20/1527/010 (56 cietās kapsulas)
EU/1/20/1527/011 (112 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Retsevmo 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIEPAKOJUMS – BLISTERKARTĪTE AR 80 MG CIETAJĀM KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Retsevmo 80 mg cietās kapsulas
selpercatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

rīts

vakars

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

**BLISTERIEPAKOJUMS - BLISTERIS LIETOŠANAI BLISTERKARTĪTĒS AR 80 MG
CIETAJĀM KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Retsevmo 80 mg
selpercatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Retsevmo 40 mg cietās kapsulas

Retsevmo 80 mg cietās kapsulas

selpercatinibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šī instrukcija ir uzrakstīta tā, it kā to lasītu cilvēks, kurš lieto zāles. Ja Jūs dodat šīs zāles savam bērnam, visā tekstā aizstājiet vārdu “Jūs” ar vārdiem “Jūsu bērns”.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Retsevmo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Retsevmo lietošanas
3. Kā lietot Retsevmo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Retsevmo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Retsevmo un kādam nolūkam to lieto

Retsevmo ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu selperkatinību.

To lieto, lai ārstētu šādus vēža veidus, ko izraisījušas noteiktas patoloģiskas izmaiņas RET gēnā un kas ir izplatījies un/vai ko nav iespējams izoperēt ķirurģiski:

- plaušu vēža veids, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi, pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar zālēm, ko sauc par *RET* inhibitoru;
- (jebkāda veida) vairogdziedzera vēzis pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma gadījumos, ja ar radioaktīvā joda preparātiem, kad to lietošana ir piemērota, nav izdevies panākt vēža kontroli;
- rets vairogdziedzera vēža veids, ko sauc par medulāru vairogdziedzera vēzi, pieaugušajiem un pusaudžiem.

Jūsu ārsts veiks pārbaudi, lai konstatētu, vai Jums esošajam vēzim ir izmaiņas RET gēnā, un pārliecinātos, vai Retsevmo ir Jums piemērots.

Kā Retsevmo darbojas

Pacientiem, kuriem ir izmainīts vēža RET gēns, izmaiņas šajā gēnā liek organismā veidoties patoloģiskam RET proteīnam, kas var izraisīt nekontrolētu šūnu augšanu un vēzi. Retsevmo bloķē šī patoloģiskā RET proteīna darbību un tādējādi var palēnināt vai apturēt vēža augšanu. Tas var arī palīdzēt samazināt vēža izmēru.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Retsevmo darbojas vai kāpēc Jums ir parakstītas šīs zāles, vaicājiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Retsevmo lietošanas

Nelietojiet Retsevmo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret selperkatinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu pirms Retsevmo lietošanas:

- ja Jums ir tādi plaušu darbības vai elpošanas traucējumi, kas nav plaušu vēža izpausmes;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir teikts, ka Jums ir novirzes elektrokardiogrammas (EKG) rādītājos, ko sauc par pagarinātu QT intervālu;
- ja Jums ir problēmas ar vairogdziedzeri vai vairogdziedzera hormonu līmeņa novirzes;
- Retsevmo var ietekmēt fertilitāti sievietēm un vīriešiem, kas var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnus. Ja tas Jums rada bažas, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums ir nesen bijusi būtiska asiņošana.

Retsevmo var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, drudzi, izsitumus un sāpes. Ja Jums rodas šādas reakcijas, konsultējieties ar ārstu. Pēc Jūsu simptomu noskaidrošanas ārsts var lūgt Jums lietot kortikosteroīdus, līdz simptomi mazinās.

Retsevmo lietošanas laikā Jūsu organismā var strauji noārdīties vēža šūnas (rasties audzēja sabrukšanas sindroms jeb ASS). Šīs parādības dēļ ir iespējama neregulāra sirdsdarbība, nieru mazspēja vai asinsanalīžu rezultātu novirzes. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums kādreiz ir bijuši nieru darbības traucējumi vai zems asinsspiediens, jo tas var palielināt ar ASS saistītos riskus.

Skatiet 4. punktu “Iespējamās blakusparādības” un konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir jebkādi simptomi.

Ko Jūsu ārsts pārbaudīs pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas un to lietošanas laikā

- Retsevmo var izraisīt smagu, dzīvībai bīstamu vai letālu plaušu iekaisumu. Pirms Retsevmo lietošanas sākšanas un tās laikā ārsts novēros, vai Jums nerodas tā simptomi. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir radušies plaušu darbības traucējumi, tai skaitā elpas trūkums, klepus un paaugstināta ķermeņa temperatūra.
- Retsevmo var ietekmēt Jūsu asinsspiedienu. Pirms Retsevmo lietošanas uzsākšanas un šo zāļu lietošanas laikā Jums tiks veikti asinsspiediena mērījumi.
- Retsevmo var ietekmēt Jūsu aknu darbību. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas aknu darbības traucējumu simptomi, tai skaitā dzelte (dzeltena ādas un acu nokrāsa), ēstgribas zudums, slikta dūša vai vemšana vai sāpes vēdera labajā augšējā daļā.
- Retsevmo lietošanas rezultātā var būt EKG rādītāju novirzes. Jums veiks EKG pirms Retsevmo lietošanas uzsākšanas un šo zāļu lietošanas laikā. Informējiet ārstu, ja Jums ir bijis samaņas zudums, jo tas var būt EKG rādītāju noviržu simptoms.
- Retsevmo var ietekmēt Jūsu vairogdziedzera darbību. Pirms ārstēšanas ar Retsevmo un tās laikā ārsts uzraudzīs Jūsu vairogdziedzera darbību.
- Pirms Retsevmo terapijas uzsākšanas un tās laikā Jums regulāri tiks veiktas asinsanalīzes, lai pārbaudītu aknu darbības rādītājus un elektrolītus (piemēram, nātriju, kāliju, magniju un kalciju) Jūsu asinīs.
- Ja esat 12–18 gadus vecs, ārstēšanas laikā ārsts var uzraudzīt Jūsu augšanas ātrumu.

Bērni un pusaudži

Retsevmo nav paredzēts lietošanai pacientiem vecumā līdz 18 gadiem ar plaušu vēzi.

Vairogdziedzera vēža (tai skaitā medulāra vairogdziedzera vēža) indikācijas neietver bērnus vecumā līdz 12 gadiem.

Citas zāles un Retsevmo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

It īpaši pirms Retsevmo lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- zāles, kas var paaugstināt Retsevmo koncentrāciju asinīs:
 - klaritromicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
 - itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
 - atazanavīrs, ritonavīrs, kobicistats (lieto HIV infekcijas/ AIDS ārstēšanai);
- zāles, kas var samazināt Retsevmo efektivitāti:
 - karbamazepīns (lieto epilepsijas, nervu sāpju, bipolāru traucējumu ārstēšanai);
 - rifampicīns (lieto tuberkulozes (TB) un dažu citu infekciju ārstēšanai);
 - divšķautņu asinszāle (augu izcelsmes zāles vieglas depresijas un trauksmes ārstēšanai);
 - omeprazols, lansoprazols vai citi protonu sūkņa inhibitori, ko izmanto grēmu, čūlu un skābes atviļņa ārstēšanai. Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, tad lietojiet Retsevmo pilnvērtīgas maltītes laikā;
 - ranitidīns, famotidīns vai citi H2 blokatori, ko izmanto čūlu un skābes atviļņa ārstēšanai. Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, tad Jums tās jālieto 2 stundas pēc Retsevmo lietošanas.
- zāles, kuru koncentrāciju asinīs Retsevmo varētu paaugstināt:
 - repaglinīds (lieto 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai un cukura līmeņa kontrolei asinīs);
 - dasabuvīrs (lieto C hepatīta ārstēšanai);
 - seleksipags (lieto pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai);
 - digoksīns (lieto sirds slimību ārstēšanai);
 - lovastatīns un simvastatīns (lieto paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai);
 - dabigatrans (lieto asins trombu veidošanās profilaksei un ārstēšanai).
- zāles, kas var būt mazāk efektīvas, lietojot vienlaicīgi ar Retsevmo:
 - levotiroksīns (lieto hipotireozes ārstēšanai).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Retsevmo nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo Retsevmo ietekme uz vēl nedzimušu bērnu nav zināma.

Barošana ar krūti

Retsevmo lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo Retsevmo var radīt kaitējumu zīdainim, kuru baro ar krūti. Nav zināms, vai Retsevmo nonāk cilvēka pienā. Barot bērnu ar krūti nedrīkst arī vismaz vēl vienu nedēļu pēc pēdējās Retsevmo devas lietošanas.

Kontracepcija

Retsevmo lietošanas laikā sievietēm ieteicams izvairīties no grūtniecības iestāšanās un vīriešiem nav ieteicams radīt bērnu, jo šīs zāles var kaitēt bērnam. Ja pastāv iespējamība, ka personai, kura lieto šīs zāles, var iestāties grūtniecība vai ka šī persona var radīt bērnu, šīm personām jālieto atbilstoši kontracepcijas līdzekļi šo zāļu lietošanas laikā un vēl vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās Retsevmo devas lietošanas.

Fertilitāte

Retsevmo var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnus. Pirms ārstēšanas konsultējieties ar ārstu par fertilitātes saglabāšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus, Jums jāievēro īpaša piesardzība, jo Retsevmo lietošanas laikā Jūs varat just nogurumu vai reiboni.

3. Kā lietot Retsevmo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis un ievērojot Jums noteikto devu. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

Jūsu ārsts Jums parakstīs pareizo devu. Maksimālā ieteicamā deva ir šāda:

- ja ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg: 120 mg divreiz dienā.
- ja ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk: 160 mg divreiz dienā.

Retsevmo lieto divreiz dienā, aptuveni vienos un tajos pašos laikos katru dienu, vēlams, no rīta un vakarā.

Ja Jums ir noteiktas blakusparādības Retsevmo lietošanas laikā, Jūsu ārsts var samazināt Jūsu zāļu devu vai uz laiku vai pavisam pārtraukt šo zāļu lietošanu.

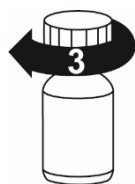
Jūs varat lietot kapsulas ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no ēšanas. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens. Pirms norīšanas kapsulu nedrīkst košļāt, sasmalcināt vai dalīt.

Retsevmo ir pieejams blisteriepakojumos un pudelēs. Pudele ir aizsargāta ar skrūvējamu plastmasas vāciņu:

lai atvērtu pudeli, plastmasas skrūvējamais vāciņš jāpiespiež uz leju un vienlaikus jāgriež pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam, kā parādīts attēlā.



Lai aizvērtu pudeli, vāciņš cieši jāaizskrūvē pulksteņrādītāju kustības virzienā.



Ja esat lietojis Retsevmo vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz kapsulu vai ja Jūsu zāles lietojis kāds cits cilvēks, konsultējieties ar ārstu vai slimnīcā. Var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Ja Jūs aizmirstat lietot Retsevmo

Ja Jums ir vemšana pēc zāļu devas lietošanas vai ja Jūs aizmirstat lietot zāļu devu, lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto vai izņemto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Retsevmo

Nepārtrauciet lietot Retsevmo, ja vien tā rīkoties neliek Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas:

- plaušu darbības vai elpošanas traucējumi, kas nav plaušu vēža izpausmes un kam ir šādi simptomi – elpas trūkums, klepus un paaugstināta ķermeņa temperatūra (var rasties vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem);
- aknu darbības traucējumi (kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem un var būt saistīti ar aknu funkcionālo rādītāju novirzēm asinsanalīzēs, piemēram, ar paaugstinātu aknu enzīmu koncentrāciju), tai skaitā iedzeltena ādas un acu nokrāsa (dzelte), tumša urīna krāsa, ēstgribas zudums, slikta dūša vai vemšana vai sāpes vēdera augšdaļā labajā pusē;
- alerģiskas reakcijas, kas parasti izpaužas ar drudzi un muskuļu un locītavu sāpēm, kam seko izsitumi (kas var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- augsts asinsspiediens (kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem);
- asiņošana ar tādiem simptomiem kā asiņu atklepošana.

Informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja pamanāt jebkuras no tālāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts balto asins šūnu, piemēram, limfocītu, neitrofilo leikocītu utt., skaits;
- šķidruma uzkrāšanās, kas var izraisīt plauktu vai potīšu pietūkumu (tūsku);
- analīzēs atklāts paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, kas var norādīt uz nieru darbības traucējumiem;
- caureja;
- nespēks vai nogurums;
- sausa mute;
- samazināts trombocītu skaits asinīs, kas var izraisīt asiņošanu un/vai zilumu rašanos;
- izsitumi;
- sāpes vēderā;
- zems magnija līmenis asinīs;
- aizcietējums;
- slikta dūša;
- zems hemoglobīna līmenis, kas var izraisīt anēmiju;
- galvassāpes;
- vemšana;
- samazināta ēstgriba;
- reibonis;
- izmaiņas EKG;
- drudzis vai augsta temperatūra;
- vairogdziedzera aktivitātes vājināšanās;
- asiņošanas simptomi.

Bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- limfas šķidrums var uzkrāties plaušu apvalkā vai vēdera dobumā, un tas var izraisīt elpošanas traucējumus vai vēdera palielināšanos.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Retsevmo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles etiķetes vai blisterkartītes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iekšējā aizdare ir bojāta vai ir redzamas atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Retsevmo satur

Aktīvā viela ir selperkatinibs. Katra cietā kapsula satur 40 mg vai 80 mg selperkatiniba.

Citas sastāvdaļas ir:

- Kapsulas saturs: koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, mikrokristāliskā celuloze.
- 40 mg kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171) un dzelzs oksīds (E172).
- 80 mg kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171) un briljantzilais FCF (E133).
- Melnā tinte: šellaka, etanols (96 %), izopropilspirts, butanols, propilēnglikols, attīrīts ūdens, amonija šķīdums (koncentrēts), kālija hidroksīds, melnais dzelzs oksīds.

Retsevmo ārējais izskats un iepakojums

Retsevmo 40 mg ir pelēkas, necaurspīdīgas cietās želatīna kapsulas ar melnas krāsas uzrakstiem "Lilly", "3977" un "40 mg".

Retsevmo 80 mg ir zilas, necaurspīdīgas cietās želatīna kapsulas ar melnas krāsas uzrakstiem "Lilly", "2980" un "80 mg".

Retsevmo ir pieejams baltā, necaurspīdīgā pudelē ar skrūvējamu plastmasas vāciņu un satur 60 cietās kapsulas pa 40 mg un vai nu 60, vai 120 cietās kapsulas pa 80 mg. Katrā kartona kastītē ir viena pudele.

Retsevmo ir pieejams blisteriepakojumos ar 14, 42, 56 vai 168 cietajām kapsulām pa 40 mg un ar 14, 28, 56 vai 112 cietajām kapsulām pa 80 mg.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.