

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg selperkatina.

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 80 mg selperkatina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrde kapsule.

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule

Siva neprozirna kapsula dimenzija 6 x 18 mm (veličina 2), s oznakama „Lilly”, „3977” i „40 mg” otisnutima crnom tintom.

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule

Plava neprozirna kapsula dimenzija 8 x 22 mm (veličina 0), s oznakama „Lilly”, „2980” i „80 mg” otisnutima crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Retsevmo je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih osoba s:

- uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na fuziju gena *RET* koji prethodno nisu bili liječeni *RET* inhibitorom
- uznapredovalim solidnim tumorima pozitivnim na fuziju gena *RET* kad se terapijama koje ne djeluju ciljano na *RET* ostvaruje ograničena klinička korist ili kad se takve terapije iscrpe (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

Retsevmo je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina s:

- uznapredovalim rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* koji su refraktorni na liječenje radioaktivnim jodom (ako je radioaktivni jod prikladan)

- uznapredovalim medularnim rakom štitnjače (engl. *medullary thyroid cancer*, MTC) s mutacijom gena *RET*

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Retsevmo moraju započeti i nadzirati liječnici koji imaju iskustva s primjenom protutumorskih terapija.

Testiranje gena *RET*

Prisutnost mutacije (MTC) ili fuzije gena *RET* (sve druge vrste tumora) mora se potvrditi validiranim testom prije početka liječenja lijekom Retsevmo.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Retsevmo na temelju tjelesne težine iznosi:

- manje od 50 kg: 120 mg dvaput na dan
- 50 kg ili više: 160 mg dvaput na dan

Ako bolesnik povрати ili propusti uzeti dozu, treba ga uputiti da uzme sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme i da ne uzima dodatnu dozu.

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

U slučaju istodobne primjene sa snažnim inhibitorom CYP3A, postojeću dozu seliperkatina treba smanjiti za 50%. Ako se prekine primjena inhibitora CYP3A, dozu seliperkatina treba povećati (nakon 3 – 5 poluvjekova inhibitora) na dozu koja se primjenjivala prije uvođenja inhibitora.

Prilagodbe doze

Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati privremeni prekid primjene i/ili smanjenje doze. Prilagodbe doze lijeka Retsevmo sažeto su prikazane u tablici 1 i tablici 2.

Tablica 1. Preporučene prilagodbe doze lijeka Retsevmo u slučaju nuspojava na temelju tjelesne težine

Prilagodba doze	Odrasli i adolescenti tjelesne težine ≥ 50 kg	Odrasli i adolescenti tjelesne težine < 50 kg
Početna doza	160 mg peroralno dvaput na dan	120 mg peroralno dvaput na dan
Prvo smanjenje doze	120 mg peroralno dvaput na dan	80 mg peroralno dvaput na dan
Drugo smanjenje doze	80 mg peroralno dvaput na dan	40 mg peroralno dvaput na dan
Treće smanjenje doze	40 mg peroralno dvaput na dan	Nije primjenjivo

Tablica 2. Preporučene prilagodbe doze kod specifičnih nuspojava

Nuspojava		Prilagodba doze
Povišene vrijednosti ALT-a ili AST-a	3. ili 4. stupanj	• Privremeno prekinuti primjenu dok se toksičnost ne povuče, a vrijednosti vrate na početnu razinu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nastaviti liječenje dozom smanjenom za 2 razine. • Ako se nakon najmanje 2 tjedna utvrdi da bolesnik podnosi selperkatiniib bez ponovnog povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a, povećati dozu za 1 razinu. • Ako bolesnik podnosi selperkatiniib bez ponovnog porasta vrijednosti tijekom najmanje 4 tjedna, povećati dozu do one koja se uzimala prije povišenja vrijednosti AST-a ili ALT-a 3. ili 4. stupnja. • Trajno obustaviti liječenje selperkatiniibom ako se povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a 3. ili 4. stupnja ponavljaju unatoč prilagodbama doze.
Preosjetljivost	Svi stupnjevi	• Privremeno prekinuti primjenu dok se toksičnost ne povuče te uvesti kortikosteroide u dozi od 1 mg/kg (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nastaviti liječenje selperkatiniibom u dozi od 40 mg dvaput na dan, uz nastavak primjene steroida. Trajno obustaviti liječenje selperkatiniibom u slučaju rekurentne preosjetljivosti. • Ako se nakon najmanje 7 dana utvrdi da bolesnik podnosi selperkatiniib bez rekurentne preosjetljivosti, postupno povećavati dozu selperkatiniiba za 1 razinu svakih tjedan dana dok se ne dosegne doza koju je bolesnik uzimao prije nastupa preosjetljivosti. Nakon što se konačna doza selperkatiniiba pokaže podnošljivom tijekom najmanje 7 dana, postupno ukinuti primjenu steroida.
Produljenje QT intervala	3. stupanj	• Ako QTcF interval iznosi > 500 ms, privremeno prekinuti primjenu dok se njegova vrijednost ne vrati na < 470 ms ili na početnu vrijednost (vidjeti dio 4.4). • Nastaviti liječenje selperkatiniibom dozom smanjenom za jednu razinu.
	4. stupanj	• Trajno obustaviti liječenje selperkatiniibom ako se produljenje QT intervala ne uspije staviti pod kontrolu ni nakon dva smanjenja doze ili ako bolesnik pokazuje znakove ili simptome ozbiljne aritmije.

Hipertenzija	3. stupanj	- Krvni tlak bolesnika mora biti pod kontrolom prije početka liječenja. - U slučaju medicinski značajne hipertenzije primjenu selperkatiniba treba privremeno prekinuti dok se hipertenzija ne stavi pod kontrolu antihipertenzivnom terapijom. Liječenje treba nastaviti dozom smanjenom za jednu razinu, ako je to klinički indicirano (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
	4. stupanj	Primjenu selperkatiniba treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može kontrolirati.
Događaji krvarenja	3. stupanj	- Primjenu selperkatiniba treba privremeno prekinuti do oporavka na početno stanje. Nastaviti liječenje smanjenom dozom. - Liječenje selperkatinibom treba trajno obustaviti u slučaju da se događaji 3. stupnja ponavljaju nakon prilagodbe doze.
	4. stupanj	Trajno obustaviti liječenje selperkatinibom.
Intersticijska bolest pluća (IBP) / pneumonitis	2. stupanj	- Privremeno prekinuti primjenu selperkatiniba do povlačenja nuspojave. - Nastaviti liječenje smanjenom dozom. - Trajno obustaviti liječenje selperkatinibom u slučaju rekurentnog IBP-a/pneumonitisa.
	3. ili 4. stupanj	Trajno obustaviti liječenje selperkatinibom.
Ostale nuspojave	3. ili 4. stupanj	- Primjenu selperkatiniba treba privremeno prekinuti do oporavka na početno stanje. Nastaviti liječenje smanjenom dozom. - Liječenje selperkatinibom treba trajno obustaviti u slučaju da se događaji 4. stupnja ponavljaju nakon prilagodbe doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu na temelju dobi (vidjeti dio 5.2).

Sveukupno nisu opažene razlike u štetnim događajima koji su se javili tijekom liječenja niti u učinkovitosti selperkatiniba između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i mlađih bolesnika. Dostupni su ograničeni podaci za bolesnike u dobi od ≥ 75 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Nema podataka o primjeni u bolesnika koji su u završnom stadiju bubrežne bolesti ni onih na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Važno je pažljivo pratiti stanje bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnike s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije treba liječiti dozom selperkatiniba od 80 mg dvaput na dan (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Retsevmo se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina.

Nema podataka o primjeni u djece ili adolescenata s tumorima pozitivnima na fuziju gena *RET* osim raka štitnjače pozitivnog na fuziju gena *RET*.

Retsevmo je namijenjen bolesnicima u dobi od 12 ili više godina za liječenje MTC-a s mutacijom gena *RET* i raka štitnjače pozitivnog na fuziju gena *RET* (vidjeti dio 5.1). Za MTC s mutacijom gena *RET* i rak štitnjače pozitivan na fuziju gena *RET* dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. Bolesnicima treba odrediti dozu na temelju tjelesne težine (vidjeti dio 4.2). Na temelju rezultata jednog nekliničkog ispitivanja (vidjeti dio 5.3) potrebno je pratiti otvorene ploče rasta u adolescentnih bolesnika. Ovisno o težini bilo kakve anomalije na pločama rasta te individualnoj ocjeni koristi i rizika treba razmotriti privremeni prekid primjene lijeka ili trajnu obustavu liječenja.

Način primjene

Retsevmo je namijenjen za peroralnu primjenu.

Kapsule treba progutati cijele (bolesnici ne smiju otvarati, drobiti ni žvakati kapsule prije nego što ih progutaju), a mogu se uzeti s hranom ili bez nje.

Bolesnici trebaju uzimati doze svaki dan u približno isto vrijeme.

Ako se primjenjuje istodobno s inhibitorom protonske pumpe, Retsevmo se mora uzeti uz obrok (vidjeti dio 4.5).

U slučaju istodobnog liječenja antagonistima H_2 receptora, Retsevmo treba primijeniti 2 sata prije ili 10 sati nakon njih (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost kod različitih vrsta tumora

Korisni učinci selperkatiniba utvrđeni su u neusporednim ispitivanjima koja su obuhvatila relativno malen uzorak bolesnika s tumorima koji imaju fuzije gena *RET*. Povoljni učinci selperkatiniba dokazani su na temelju stope objektivnog odgovora i trajanja odgovora kod ograničenog broja različitih vrsta tumora. Ti se učinci mogu kvantitativno razlikovati ovisno o vrsti tumora, kao i istodobno prisutnim genomskim promjenama (vidjeti dio 5.1). Zbog toga se selperkatinib smije koristiti samo ako nije dostupna nijedna terapija s potvrđenim kliničkim korisnim učincima ili kada su takve terapijske mogućnosti već iscrpljene (tj. kad ne postoje zadovoljavajuće mogućnosti liječenja).

Intersticijska bolest pluća (IBP) / pneumonitis

U bolesnika liječenih selperkatinibom prijavljeni su teški, po život opasni ili smrtonosni slučajevi IBP-a/pneumonitisa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti kako bi se uočili plućni simptomi koji ukazuju na IBP/pneumonitis. U svakog bolesnika s akutnim nastupom ili pogoršanjem respiratornih simptoma koji bi mogli upućivati na IBP (npr. dispneja, kašalj, vrućica) treba privremeno prekinuti primjenu selperkatiniba, odmah istražiti moguću prisutnost IBP-a te bolesnika odgovarajuće liječiti. Ovisno o težini IBP-a/pneumonitisa, primjenu selperkatiniba treba privremeno prekinuti, smanjiti dozu lijeka ili trajno obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) / aspartat aminotransferaze (AST)

U bolesnika koji su primali selperkatinib prijavljene su povišene vrijednosti ALT-a ≥ 3 . stupnja i povišene vrijednosti AST-a ≥ 3 . stupnja (vidjeti dio 4.8). Vrijednosti ALT-a i AST-a treba odrediti prije početka liječenja selperkatinibom te ih kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja, jednom mjesečno tijekom naredna 3 mjeseca, a zatim u skladu s kliničkom indikacijom. Ovisno o stupnju povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a, možda će biti potrebno prilagoditi dozu selperkatiniba (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija

U bolesnika koji su primali selperkatinib prijavljena je hipertenzija (vidjeti dio 4.8). Bolesnikov krvni tlak treba biti pod kontrolom prije početka liječenja i treba ga pratiti tijekom liječenja selperkatinibom te po potrebi primijeniti liječenje standardnim antihipertenzivima. Ovisno o stupnju povišenja krvnog tlaka, možda će biti potrebno prilagoditi dozu selperkatiniba (vidjeti dio 4.2). Primjenu selperkatiniba treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može kontrolirati antihipertenzivnom terapijom.

Produljenje QT intervala

U bolesnika koji su primali selperkatinib prijavljeno je produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1). Selperkatinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s poremećajima kao što su urođen ili stečen sindrom dugog QT intervala ili drugim kliničkim poremećajima koji povećavaju sklonost aritmijama. Bolesnicima bi QTcF interval prije početka liječenja selperkatinibom trebao iznositi ≤ 470 ms, a serumske vrijednosti elektrolita biti unutar normalnog raspona. Svim bolesnicima treba napraviti elektrokardiogram i odrediti serumske vrijednosti elektrolita nakon tjedan dana liječenja selperkatinibom, najmanje jednom mjesečno tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a zatim u skladu s kliničkom indikacijom, prilagođavajući učestalost prema faktorima rizika koji uključuju proljev, povraćanje i/ili mučninu. Hipokalijemiju, hipomagnezijemiju i hipokalcijemiju treba korigirati prije uvođenja selperkatiniba i tijekom liječenja. QT interval treba kontrolirati EKG-om češće kod bolesnika koji se istodobno liječe lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval. Možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu ili prilagoditi dozu selperkatiniba (vidjeti dio 4.2).

Hipotireoza

U bolesnika koji su primali selperkatinib prijavljena je hipotireoza (vidjeti dio 4.8). U svih se bolesnika preporučuje provesti laboratorijsko mjerenje funkcije štitnjače na početku liječenja. Bolesnike s postojećom hipotireozom potrebno je liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom prije početka liječenja selperkatinibom. Sve bolesnike potrebno je pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma poremećaja funkcije štitnjače tijekom liječenja selperkatinibom. Funkciju štitnjače potrebno je periodički kontrolirati za cijelog trajanja liječenja selperkatinibom. Bolesnike u kojih se razvije poremećaj funkcije štitnjače potrebno je liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Međutim, budući da selperkatinib može inhibirati konverziju levotiroksina (T4) u trijodtironin (T3), bolesnici bi mogli imati nedostatan odgovor na nadomjesnu terapiju levotiroksinom te će im možda biti potrebna nadomjesna terapija liotironinom (vidjeti dio 4.5).

Snažni induktori CYP3A4

Istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A4 treba izbjegavati zbog rizika od smanjene djelotvornosti selperkatiniba (vidjeti dio 4.5).

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze selperkatiniba. Muškarci čije su partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje tjedan

dana nakon posljednje doze selperkatina (vidjeti dio 4.6).

Plodnost

Nalazi iz nekliničkih ispitivanja o sigurnosti primjene ukazuju na to da bi liječenje lijekom Retsevmo moglo smanjiti plodnost muškaraca i žena (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). I muškarci i žene trebaju prije liječenja potražiti savjet o očuvanju plodnosti.

Preosjetljivost

U bolesnika koji su primali selperkatina prijavljena je preosjetljivost s većinom događaja zabilježenih kod bolesnika s NSCLC-om, koji su prethodno liječeni anti-PD-1/PD-L1 imunoterapijom (vidjeti dio 4.8). Znakovi i simptomi preosjetljivosti uključivali su vrućicu, osip te artralgije ili mialgije uz istodoban pad broja trombocita ili porast vrijednosti aminotransferaza.

Ako se razvije preosjetljivost, treba privremeno prekinuti primjenu selperkatina i uvesti liječenje steroidima. Ovisno o stupnju reakcija preosjetljivosti, možda će biti potrebno prilagoditi dozu selperkatina (vidjeti dio 4.2). Primjenu steroida treba nastaviti dok bolesnik ne dosegne ciljnu dozu, a zatim je treba postupnim smanjivanjem prekinuti. U slučaju rekurentne preosjetljivosti potrebno je trajno obustaviti liječenje selperkatinom.

Krvarenja

U bolesnika koji su primali selperkatina prijavljeni su ozbiljni događaji krvarenja, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s po život opasnim ili ponavljajućim teškim krvarenjem potrebno je trajno obustaviti liječenje selperkatinom (vidjeti dio 4.2).

Sindrom lize tumora

U bolesnika liječenih selperkatinom opaženi su slučajevi sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS). Faktori rizika za TLS uključuju veliko tumorsko opterećenje, postojeću kroničnu bubrežnu insuficijenciju, oliguriju, dehidraciju, hipotenziju i kiseli urin. Te je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkom indikacijom, a treba razmotriti i primjenu odgovarajuće profilakse, uključujući hidraciju.

Epifizioliza glave bedrene kosti u pedijatrijskih bolesnika

U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 18 godina) koji su primali selperkatina prijavljena je epifizioliza glave bedrene kosti (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti kako bi se uočili simptomi koji ukazuju na epifiziolizu glave bedrene kosti te im pružiti odgovarajuće medicinsko i kirurško liječenje.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku selperkatina

Selperkatina se metabolizira putem CYP3A4. Stoga bi lijekovi koji mogu utjecati na aktivnost enzima CYP3A4 mogli izmijeniti farmakokinetiku selperkatina.

Iako je selperkatina supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro*, čini se da ti prijenosnici ne ograničavaju apsorpciju peroralno primijenjenog selperkatina, jer njegova bioraspoloživost nakon peroralne primjene iznosi 73%, a izloženost mu se minimalno povećava nakon istodobne primjene rifampicina, koji je inhibitor P-gp-a (porast AUC₀₋₂₄ i C_{max} selperkatina za približno 6,5% odnosno 19%).

Lijekovi koji bi mogli povišati plazmatske koncentracije selperkatina

Primjena jedne doze selperkatina od 160 mg istodobno s itakonazolom, snažnim inhibitorom CYP3A, povećala je C_{max} i AUC selperkatina za 30% odnosno 130% u odnosu na primjenu

selperkatiniba samostalno. Ako se istodobno moraju primijeniti snažni inhibitori CYP3A i/ili P-gp-a, što između ostalih uključuje ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, posakonazol i nefazodon, dozu selperkatiniba treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Lijekovi koji bi mogli sniziti plazmatske koncentracije selperkatiniba

Istodobna primjena rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, smanjila je AUC i $C_{\max}$ selperkatiniba za približno 87% odnosno 70% u odnosu na primjenu selperkatiniba samostalno. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A4, što između ostalih uključuje karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Učinci selperkatiniba na farmakokinetiku drugih lijekova (povišenje plazmatskih koncentracija)

Osjetljivi supstrati CYP2C8

Selperkatinib je povećao $C_{\max}$ repaglinida (supstrata CYP2C8) za približno 188%, a njegov AUC za približno 91%. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu s osjetljivim supstratima CYP2C8 (npr. odiakinom, cerivastatinom, enzalutamidom, paklitakselom, repaglinidom, torasemidom, sorafenibom, rozigitazonom, buprenorfinom, seleksipagom, dasabuvirom i montelukastom).

Osjetljivi supstrati CYP3A4

Selperkatinib je povećao $C_{\max}$ i AUC midazolama (supstrata CYP3A4) za približno 39% odnosno 54%. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu s osjetljivim supstratima CYP3A4 (npr. alfentanilom, avanafilom, buspironom, konivaptanom, darifenacinom, darunavirom, ebastinom, lomitapidom, lovastatinom, midazolamom, naloksegolom, nizoldipinom, sakvinavirom, simvastatinom, tipranavirom, triazolamom, vardenafilom).

Istodobna primjena s lijekovima koji utječu na želučani pH

Topljivost selperkatiniba ovisi o pH vrijednosti, pri čemu se pri višoj pH vrijednosti bilježi manja topljivost. Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici selperkatiniba kod njegove istodobne primjene s višekratnim dnevnim dozama ranitidina (antagonista H_2 receptora) primijenjenima 2 sata nakon doze selperkatiniba.

Istodobna primjena s lijekovima koji su inhibitori protonske pumpe

Istodobna primjena s višekratnim dnevnim dozama omeprazola (inhibitora protonske pumpe) smanjila je AUC_{0-INF} i $C_{\max}$ selperkatiniba kad se on primjenjivao natašte. Istodobna primjena s višekratnim dnevnim dozama omeprazola nije značajno izmijenila AUC_{0-INF} i $C_{\max}$ selperkatiniba kad se Retsevmo primjenjivao s hranom.

Istodobna primjena s lijekovima koji su supstrati prijenosnika

Selperkatinib inhibira bubrežni proteinski prijenosnik za izbacivanje više lijekova i toksina 1 (engl. *multidrug and toxin extrusion protein 1*, MATE1). *In vivo* može doći do interakcija između selperkatiniba i klinički relevantnih supstrata prijenosnika MATE1, kao što je kreatinin (vidjeti dio 5.2).

Selperkatinib je inhibitor P-gp-a i BCRP-a *in vitro*. Selperkatinib je *in vivo* povećao $C_{\max}$ i AUC dabigatrana, koji je supstrat P-gp-a, za 43% odnosno 38%. Stoga je potreban oprez kad se primjenjuje osjetljiv supstrat P-gp-a (npr. feksofenadin, dabigatraneteksilat, kolhicin, saksagliptin), a naročito ako ima uzak terapijski indeks (npr. digoksin) (vidjeti dio 5.2).

Lijekovi čija bi djelotvornost mogla biti smanjena kod primjene u kombinaciji sa selperkatinibom

Selperkatinib može inhibirati D2 dejodinazu i tako smanjiti konverziju levotiroksina (T4) u trijodtironin (T3). Stoga bi bolesnici mogli imati nedostatan odgovor na nadomjesnu terapiju levotiroksinom i možda će im biti potrebna nadomjesna terapija liotironinom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze selperkatina. Muškarci čije su partnerice reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze selperkatina.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni selperkatina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Retsevo tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Treba ga primjenjivati tijekom trudnoće samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se selperkatina u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Retsevo i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku selperkatina na plodnost ljudi. Nalazi iz ispitivanja na životinjama ukazuju na to da bi liječenje lijekom Retsevo moglo smanjiti plodnost muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3). I muškarci i žene trebaju prije liječenja potražiti savjet o očuvanju plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Retsevo može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja lijekom Retsevo budu oprezni kad upravljaju vozilom ili rade sa strojevima u slučaju da se pojave umor ili omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sažeto su prikazani objedinjeni podaci o učestalosti nuspojava prijavljenih u bolesnika liječenih selperkatinom u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 1/2 s postupnim povećavanjem doze (LIBRETTO-001) te u dvama otvorenim, multicentričnim, randomiziranim, usporednim ispitivanjima faze 3 (LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531). Najčešće ($\geq 1,0\%$) ozbiljne nuspojave su pneumonija (5,3%), krvarenje (2,4%), bol u abdomenu (2,1%), snižene vrijednosti natrija u krvi (2,0%), proljev (1,5%), preosjetljivost (1,4%), povraćanje (1,3%), povišene vrijednosti kreatinina u krvi (1,3%), pireksija (1,3%), infekcije mokraćnih putova (1,3%), povišene vrijednosti ALT-a (1,0%) i povišene vrijednosti AST-a (1,0%).

Trajna obustava liječenja lijekom Retsevo zbog štetnih događaja koji su nastali tijekom liječenja, neovisno o tome jesu li pripisani lijeku, zabilježena je u 8,8% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do trajne obustave liječenja (u 3 ili više bolesnika) bile su povišene vrijednosti ALT-a (0,7%), umor (0,5%), povišene vrijednosti AST-a (0,4%), povišene vrijednosti bilirubina u krvi (0,3%), pneumonija (0,3%), trombocitopenija (0,3%), krvarenje (0,3%) i preosjetljivost (0,3%).

Tablični prikaz nuspojava

Objedinjeni podaci o učestalosti i težini nuspojava prijavljenih u bolesnika liječenih selperkatinihom u ispitivanjima LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531 prikazani su u tablici 3.

Nuspojave su razvrstane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Medijan trajanja liječenja selperkatinihom iznosio je 30,09 mjeseci (LIBRETTO-001), 16,7 mjeseci (LIBRETTO-431) odnosno 14,9 mjeseci (LIBRETTO-531).

Tablica 3. Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali selperkatinih (N = 1188)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni pojam	Učestalost nuspojave bilo kojeg stupnja	Učestalost nuspojave ≥ 3 . stupnja
Infekcije i infestacije	infekcije mokraćnih putova ^a	vrlo često	često
	pneumonija ^b	vrlo često	često
Poremećaji imunološkog sustava ^c	preosjetljivost ^d	često	često
Endokrini poremećaji	hipotireoza	vrlo često	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen tek	vrlo često	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^e	vrlo često	često
	omaglica ^f	vrlo često	manje često
Srčani poremećaji	produljenje QT intervala na elektrokardiogramu ^g	vrlo često	često
Krvožilni poremećaji	hipertenzija ^h	vrlo često	vrlo često
	krvarenje ⁱ	vrlo često	često
Poremećaji dišnog sustava, prsna i sredoprsja	intersticijska bolest pluća / pneumonitis ^j	često	manje često
	hilotoraks	često	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljev ^k	vrlo često	često
	suha usta ^l	vrlo često	manje često
	bol u abdomenu ^m	vrlo često	često
	konstipacija	vrlo često	manje često
	mučnina	vrlo često	često
	povraćanje ⁿ	vrlo često	često
	stomatitis ^o	vrlo često	manje često
	hilozni ascites ^p	često	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ^q	vrlo često	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	epifizioliza glave bedrene kosti ^r	često	često

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni pojam	Učestalost nuspojave bilo kojeg stupnja	Učestalost nuspojave ≥ 3. stupnja
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija ^a	vrlo često	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	edem ^t	vrlo često	često
	umor ^u	vrlo često	često
	pireksija	vrlo često	manje često
Pretrage ^v	povišene vrijednosti AST-a	vrlo često	vrlo često
	povišene vrijednosti ALT-a	vrlo često	vrlo često
	snižene vrijednosti kalcija	vrlo često	često
	smanjen broj limfocita	vrlo često	vrlo često
	smanjen broj bijelih krvnih stanica	vrlo često	često
	snižene vrijednosti albumina	vrlo često	često
	povišene vrijednosti kreatinina	vrlo često	često
	snižene vrijednosti natrija	vrlo često	vrlo često
	povišene vrijednosti alkalne fosfataze	vrlo često	često
	smanjen broj trombocita	vrlo često	često
	povišene vrijednosti ukupnog bilirubina	vrlo često	često
	smanjen broj neutrofila	vrlo često	često
	snižene vrijednosti hemoglobina	vrlo često	često
	snižene vrijednosti magnezija	vrlo često	često
	snižene vrijednosti kalija	vrlo često	često

^a Infekcije mokraćnih putova uključuju infekciju mokraćnih putova, cistitis, urosepsu, infekciju mokraćnih putova uzrokovanu bakterijom *Escherichia coli*, pijelonefritis uzrokovan bakterijom *Escherichia coli*, bubrežnu infekciju, prisutnost nitrita u mokraći, pijelonefritis, uretritis, bakterijsku infekciju mokraćnih putova i gljivičnu urogenitalnu infekciju.

^b Pneumonija uključuje pneumoniju, plućnu infekciju, aspiracijsku pneumoniju, empijem, plućnu konsolidaciju, infekciju pleure, bakterijsku pneumoniju, stafilokoknu pneumoniju, atipičnu pneumoniju, plućni apsces, pneumoniju uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii*, pneumokoknu pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu respiratornim sincicijskim virusom, pleuralni izljev uzrokovan infekcijom i virusnu pneumoniju.

^c Reakcije preosjetljivosti karakterizirao je makulopapularni osip kojemu je često prethodila vrućica praćena artralgijama/mialgijama tijekom prvog ciklusa liječenja (obično između 7. i 21. dana).

^d Preosjetljivost uključuje preosjetljivost na lijek i preosjetljivost.

^e Glavobolja uključuje glavobolju, sinusnu glavobolju i tenzijsku glavobolju.

^f Omaglica uključuje omaglicu, vrtoglavicu, presinkopu i posturalnu omaglicu.

^g Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu uključuje produljenje QT intervala na elektrokardiogramu i abnormalni QT interval na elektrokardiogramu.

^h Hipertenzija uključuje hipertenziju i povišen krvni tlak.

ⁱ Krvarenje uključuje epistaksu, hemoptizu, kontuzije, hematuriju, krvarenje iz rektuma, vaginalno krvarenje, cerebralno krvarenje, hematoma uzrokovan traumom, pojavu krvi u urinu, krvarenje iz konjunktive, ekhimoze, krvarenje desni, hematokeziju, petehije, krvave plikove, spontano nastale hematome, hematoma trbušnog zida,

analno krvarenje, *angina bullosa haemorrhagica*, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, krvarenje oka, krvarenje želuca, krvarenje gastrointestinalnog trakta, intrakranijalno krvarenje, supkutano krvarenje, krvarenje iz hemoroida, hematoma jetre, intraabdominalno krvarenje, krvarenje iz usta, ezofagealno krvarenje, hematoma zdjelice, periorbitalni hematoma, periorbitalno krvarenje, krvarenje farinksa, kontuziju pluća, purpuru, retroperitonealni hematoma, krvarenje kože, subarahnoidalno krvarenje, divertikularno intestinalno krvarenje, hematoma oka, hematomezu, krvarenje, hemoragični moždani udar, krvarenje iz jetre, krvarenje larinksa, krvarenje iz donjeg gastrointestinalnog trakta, melenu, menoragiju, pozitivno okultno krvarenje, postoperacijsko krvarenje, postmenopauzalno krvarenje, krvarenje retine, skleralno krvarenje, subduralno krvarenje, hemotoraks uzrokovan traumom, krvarenje iz tumora, krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta, krvarenje maternice, hematoma na mjestu uboda krvne žile, hemartrozu i hematoma.

^j Intersticijska bolest pluća / pneumonitis uključuju intersticijsku bolest pluća, pneumonitis, radijacijski pneumonitis, restriktivnu bolest pluća, sindrom akutnog respiratornog distresa, alveolitis, bronhiolitis, histiocitozu Langerhansovih stanica, radijacijsku ozljedu pluća, cističnu bolest pluća, plućne infiltrate i plućne opacitete.

^k Proljev uključuje proljev, analnu inkontinenciju, fekalnu urgenciju, učestalu stolicu i gastrointestinalni hipermotilitet.

^l Suha usta uključuju suha usta i suhoću sluznice.

^m Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagodu u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena i gastrointestinalnu bol.

ⁿ Povraćanje uključuje povraćanje, nagon na povraćanje i regurgitaciju.

^o Stomatitis uključuje stomatitis, ulceraciju u ustima, upalu sluznice i mjehuriće na sluznici usne šupljine.

^p Hlozni ascites uključuje hlozni ascites i ascites hlozni (pojmovi najniže razine [engl. *lowest level term*, LLT] prema MedDRA terminologiji).

^q Osip uključuje osip, makulopapularni osip, dermatitis, ljuštenje kože, makularni osip, eritematozni osip, urtikariju, alergijski dermatitis, ekfolijacijski osip, papularni osip, morbiliformni osip, osip popraćen svrbežom, vezikularni osip, leptirasti osip, folikularni osip, generalizirani osip, pustularni osip i kožnu reakciju.

^r Epifizioloza glave bedrene kosti opažena je često (6,4%) u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 18 godina) liječenih selperkatinihom (n = 47).

^s Erektalna disfunkcija vrlo je često primijećena (12,4%) u muških bolesnika liječenih selperkatinihom u kliničkim ispitivanjima (n = 986).

^t Edem uključuje periferni edem, edem lica, periorbitalni edem, oticanje lica, lokalizirani edem, periferno oticanje, generalizirani edem, edem kapka, oticanje očiju, limfedem, genitalni edem, oticanje skrotuma, angioedem, edem očiju, edem, edem skrotuma, kožni edem, oticanje, orbitalni edem, oticanje testisa, vulvovaginalno oticanje, orbitalno oticanje, edem penisa, periorbitalno oticanje i oticanje vjeđa.

^u Umor uključuje umor, asteniju i malaksalost.

^v Na temelju laboratorijskih pretraga. Postotak je izračunat na temelju broja bolesnika za koje su postojali nalazi dobiveni na početku ispitivanja i još najmanje jednom nakon početka ispitivanja; taj je broj bio nazivnik.

Opis odabranih nuspojava u bolesnika liječenih selperkatinihom

Povišene vrijednosti aminotransferaza (povišene vrijednosti AST-a / ALT-a)

Prema nalazima laboratorijskih pretraga povišene vrijednosti ALT-a i AST-a prijavljene su u 59,4% odnosno 61% bolesnika. Povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a 3. ili 4. stupnja prijavljena su u 14,1% odnosno 9,5% bolesnika.

Medijan vremena do prvog nastupa iznosio je 4,7 tjedana za porast vrijednosti AST-a (raspon: 0,7; 227,9) te 4,4 tjedna za porast vrijednosti ALT-a (raspon: 0,9; 186,1) u ispitivanju LIBRETTO-001, 5,1 tjedan za porast vrijednosti AST-a (raspon: 0,7; 88,1) te 5,1 tjedan za porast vrijednosti ALT-a (raspon: 0,7; 110,9) u ispitivanju LIBRETTO-431, odnosno 6,1 tjedan za porast vrijednosti AST-a (raspon: 0,1; 85,1) te 6,1 tjedan za porast vrijednosti ALT-a (raspon: 0,1; 85,1) u ispitivanju LIBRETTO-531.

Preporučuje se prilagoditi dozu u bolesnika u kojih dođe do povišenja razina ALT-a ili AST-a 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

Produljenje QT intervala

U 837 bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-001 kod kojih je proveden EKG, pregled podataka pokazao je da je u 8,1% bolesnika maksimalna vrijednost QTcF intervala nakon početka ispitivanja iznosila > 500 ms, dok je u njih 21,6% maksimalan porast početne vrijednosti QTcF intervala iznosio > 60 ms. Od 156 bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-431 kod kojih je proveden EKG, u njih 5,1% maksimalna vrijednost QTcF intervala nakon početka ispitivanja iznosila je > 500 ms, dok je u 16,7% bolesnika maksimalan porast početne vrijednosti QTcF intervala iznosio > 60 ms. Kod 191 bolesnika u

ispitivanju LIBRETTO-531 kod kojega je proveden EKG, u njih 3,7% maksimalna vrijednost QTcF intervala nakon početka ispitivanja iznosila je > 500 ms, dok je u 17,8% bolesnika maksimalan porast početne vrijednosti QTcF intervala iznosio > 60 ms.

U ispitivanjima LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531 nisu prijavljeni slučajevi *torsades de pointes*, događaji ≥ 3 . stupnja ili klinički značajne aritmije koja se javila tijekom liječenja, ventrikularne tahikardije, ventrikularne fibrilacije ni ventrikularne undulacije. Smrtni ishodi koji su uključivali iznenadnu smrt i srčani zastoj prijavljeni su u bolesnika sa značajnom anamnezom srčanih bolesti. U svim su ispitivanjima dva bolesnika (0,2%) prekinula liječenje selperkatinihom zbog produljenja QT intervala. Možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka Retsevmo ili prilagoditi njegovu dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Hipertenzija

Medijan maksimalnog porasta sistoličkog krvnog tlaka od početne vrijednosti u 837 bolesnika kod kojih su provedena mjerenja krvnog tlaka u ispitivanju LIBRETTO-001 iznosio je 32 mm Hg (raspon: -15; +100). Rezultati za dijastolički krvni tlak bili su slični, ali su njegova povišenja bila manje veličine. Samo je u 10,3% bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-001 početni stupanj ostao nepromijenjen tijekom liječenja, dok je u njih 40,7% zabilježen porast vrijednosti krvnog tlaka za 1 stupanj, u 38,5% porast za 2 stupnja, a u 9,8% porast za 3 stupnja. Hipertenzija kao štetan događaj koji se javio tijekom liječenja prijavljena je u 44,8% bolesnika koji su imali hipertenziju u anamnezi (3. ili 4. stupnja u 28,2% bolesnika) i 41,7% onih bez hipertenzije u anamnezi (3. ili 4. stupnja u 14,1% bolesnika).

Od 154 bolesnika liječena selperkatinihom kod kojih su provedena mjerenja krvnog tlaka u ispitivanju LIBRETTO-431, u 23,4% bolesnika liječenih selperkatinihom početni je stupanj ostao nepromijenjen tijekom liječenja, dok je u njih 49,4% zabilježen porast vrijednosti krvnog tlaka za 1 stupanj, u 22,7% porast za 2 stupnja, a u 3,3% porast za 3 stupnja.

Među 192 bolesnika liječena selperkatinihom kod kojih su provedena mjerenja krvnog tlaka u ispitivanju LIBRETTO-531, u 20,8% bolesnika liječenih selperkatinihom početni je stupanj ostao nepromijenjen tijekom liječenja, dok je u njih 43,8% zabilježen porast vrijednosti krvnog tlaka za 1 stupanj, u 27,6% porast za 2 stupnja, a u 6,8% porast za 3 stupnja.

Hipertenzija 3. stupnja (koja se definirala kao maksimalan sistolički krvni tlak veći od 160 mm Hg) javila se tijekom liječenja u ukupno 19,8% bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-001, 20,3% bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-431 te 19,2% bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-531. Hipertenzija 4. stupnja koja se javila tijekom liječenja prijavljena je u 0,1% bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-001, dok u ispitivanjima LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531 nije prijavljen nijedan takav slučaj.

Liječenje su zbog hipertenzije trajno prekinula dva bolesnika (0,2%) u ispitivanju LIBRETTO-001, a nijedan u ispitivanjima LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531. Preporučuje se prilagoditi dozu bolesnicima u kojih se razvije hipertenzija (vidjeti dio 4.2). Liječenje selperkatinihom treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može kontrolirati antihipertenzivnom terapijom (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Znakovi i simptomi preosjetljivosti uključivali su vrućicu, osip i artralgijske ili mialgijske uz istodoban pad broja trombocita ili povećanje aminotransferaze.

U ispitivanju LIBRETTO-001, 24,0% (201/837) bolesnika koji su liječeni selperkatinihom ranije su primili anti-PD-1/PD-L1 imunoterapiju. Preosjetljivost se javila kod ukupno 5,7% (48/837) bolesnika koji su primili selperkatinihom, uključujući preosjetljivost 3. stupnja u 1,9% (16/837) bolesnika.

Od 48 bolesnika koji su razvili preosjetljivost u ispitivanju LIBRETTO-001, njih 54,2% (26/48) imalo je NSCLC te su ranije primili anti-PD-1/PD-L1 imunoterapiju.

Preosjetljivost 3. stupnja javila se u 3,5% (7/201) bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-001 koji su ranije bili liječeni anti-PD-1/PD-L1 imunoterapijom.

Medijan vremena do nastupa događaja u ispitivanju LIBRETTO-001 iznosio je 1,9 tjedana (raspon: 0,7 tjedana do 203,9 tjedana): 1,7 tjedana kod bolesnika prethodno liječenih anti-PD-1/PD-L1 imunoterapijom te 4,4 tjedna kod bolesnika koji nisu bili liječeni anti-PD-1/PD-L1 imunoterapijom.

U ispitivanju LIBRETTO-431 sudjelovali su bolesnici s uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om. Preosjetljivost se javila kod ukupno 1,9% (3/158) bolesnika liječenih selperkatinihom, uključujući preosjetljivost 3. stupnja u 0,6% (1/158) bolesnika. Prema analizi objedinjenih podataka za bolesnike s

NSCLC-om liječene selperkatiniibom koji su prethodno primali anti-PD-1/PD-L1 terapiju iz ispitivanja LIBRETTO-001 i LIBRETTO-431 (N = 205), preosjetljivost se javila u 16,6% bolesnika, uključujući preosjetljivost ≥ 3 . stupnja kod ukupno 5,9% bolesnika.

U ispitivanju LIBRETTO-531 sudjelovali su bolesnici s uznapredovalim ili metastatskim MTC-om. Preosjetljivost se javila kod 1 bolesnika (0,5% [1/193]) liječenog selperkatiniibom. Taj je bolesnik imao preosjetljivost 3. stupnja.

Možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka Retsevmo ili prilagoditi njegovu dozu (vidjeti dio 4.2).

Krvarenja

Događaji krvarenja ≥ 3 . stupnja nastupili su u 2,5% bolesnika liječenih selperkatiniibom u ispitivanjima LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531. U ispitivanju LIBRETTO-001 to je uključivalo 4 (0,5%) bolesnika koja su imala događaj krvarenja sa smrtnim ishodom: dva slučaja cerebralnog krvarenja te po jedan slučaj krvarenja na mjestu traheostome i hemoptize. U ispitivanjima LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531 nije prijavljen nijedan događaj krvarenja sa smrtnim ishodom u bolesnika liječenih selperkatiniibom. Medijan vremena do nastupa događaja iznosio je 34,1 tjedan (raspon: 0,1 – 234,6 tjedana) u ispitivanju LIBRETTO-001, 16,8 tjedana (raspon: 1,1 – 94,1 tjedan) u ispitivanju LIBRETTO-431 odnosno 10,7 tjedana (raspon: 1,0 – 124,1 tjedan) u ispitivanju LIBRETTO-531.

U bolesnika s po život opasnim ili ponavljajućim teškim krvarenjem potrebno je trajno obustaviti liječenje selperkatiniibom (vidjeti dio 4.2).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Pedijatrijski bolesnici

U ispitivanju LIBRETTO-001 sudjelovala su 3 bolesnika mlađa od 18 godina (raspon: 15 – 17) s MTC-om s mutacijom gena *RET*. U ispitivanju LIBRETTO-121 sudjelovalo je 8 bolesnika mlađih od 18 godina (raspon: 12 – 17) s rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET*. U ispitivanju LIBRETTO-531 sudjelovao je 1 bolesnik u dobi od 12 godina s MTC-om s mutacijom gena *RET*. U bolesnika mlađih od 18 godina liječenih selperkatiniibom prijavljeni su slučajevi epifiziolize glave bedrene kosti (vidjeti dio 4.4). U djece mlađe od 18 godina nisu utvrđeni drugi posebni nalazi o sigurnosti primjene.

Starije osobe

Među bolesnicima koji su primali selperkatiniib, u ispitivanju LIBRETTO-001 njih 24,7% bilo je u dobi od ≥ 65 - 74 godine, 8,6% u dobi od 75 - 84 godine, a 1,0% u dobi od ≥ 85 godina. U ispitivanju LIBRETTO-431, 26,6% bolesnika koji su primali selperkatiniib bilo je u dobi od ≥ 65 - 74 godine, 9,5% u dobi od 75 - 84 godine, a 1,3% u dobi od ≥ 85 godina. U ispitivanju LIBRETTO-531, 20,2% bolesnika koji su primali selperkatiniib bilo je u dobi od ≥ 65 - 74 godine, 5,2% u dobi od 75 - 84 godine, dok nijedan nije bio u dobi od ≥ 85 godina. Učestalost prijavljenih ozbiljnih štetnih događaja u ispitivanjima LIBRETTO-001 i LIBRETTO-431 bila je veća u bolesnika u dobi od ≥ 65 - 74 godine (58,0% odnosno 38,1%), 75 - 84 godine (62,5% odnosno 46,7%) i ≥ 85 godina (100,0% odnosno 50,0%) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (46,7% odnosno 31,3%). U ispitivanju LIBRETTO-531 učestalost prijavljenih ozbiljnih štetnih događaja bila je veća u bolesnika u dobi od 75 - 84 godine (50%) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (20,8%) i bolesnika u dobi od 65 - 74 godine (17,9%).

Učestalost štetnih događaja koji su doveli do prekida liječenja selperkatiniibom u ispitivanju LIBRETTO-001 bila je veća u bolesnika u dobi od ≥ 65 - 74 godine (10,1%), 75 - 84 godine (19,4%) i ≥ 85 godina (37,5%) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (7,6%). Učestalost štetnih događaja koji su doveli do prekida liječenja selperkatiniibom u ispitivanju LIBRETTO-431 bila je veća u bolesnika u dobi od ≥ 65 - 74 godine (14,3%) i 75 - 84 godine (20,0%) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (7,1%). Nijedan bolesnik u dobi od ≥ 85 godina nije prekinuo liječenje selperkatiniibom zbog štetnog događaja. Učestalost štetnih događaja koji su doveli do prekida liječenja selperkatiniibom u ispitivanju LIBRETTO-531 bila je veća u bolesnika u dobi od 75 - 84 godine (10%) i onih u dobi od ≥ 65 - 74 godine (7,7%) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (3,5%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu utvrđeni simptomi predoziranja. U slučaju sumnje na predoziranje bolesniku treba pružiti potpurnu skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori, antineoplastici, inhibitori proteinskih kinaza, ATK oznaka: L01EX22

Mehanizam djelovanja

Selperkatinib je inhibitor receptorske tirozinske kinaze koju kodira gen *RET* (engl. *rearranged during transfection*). Selperkatinib je inhibirao RET divljeg tipa i više mutiranih izooblika proteina RET, kao i VEGFR1 i VEGFR3, uz vrijednosti IC₅₀ u rasponu od 0,92 nM do 67,8 nM. U drugim je enzimskim testovima selperkatinib također inhibirao FGFR 1, 2 i 3 pri koncentracijama koje su bile više, ali još uvijek klinički ostvarive. U testu vezivanja je pri koncentraciji selperkatiniba od 1 µM opažena značajna aktivnost vezivanja antagonista (> 50%) za 5-HT (serotoninski) prijenosnik (70,2% antagonista) i α₂C-adrenoreceptor (51,7% antagonista). Koncentracija od 1 µM približno je 7 puta viša od maksimalne plazmatske koncentracije nevezanog lijeka kod primjene djelotvorne doze selperkatiniba.

Određene točkaste mutacije u genu *RET* ili kromosomska prerazmjешtanja koja uključuju fuzije gena *RET* s različitim partnerima mogu dovesti do nastanka konstitutivno aktiviranih kimeričkih fuzijskih proteina RET koji mogu djelovati kao onkogeni pokretači pospješivanjem proliferacije tumorskih staničnih linija. U tumorskim modelima *in vitro* i *in vivo* selperkatinib je pokazao protutumorsku aktivnost u stanicama u kojima je zabilježena konstitutivna aktivacija proteina RET nastala kao posljedica genskih fuzija i mutacija, uključujući CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M i RET M918T. Uz to, selperkatinib je pokazao protutumorsko djelovanje u miševa kojima je intrakranijski implantiran tumor pozitivan na fuziju gena *RET* prikupljen od bolesnika.

Farmakodinamička svojstva

Elektrofiziologija srca

U temeljitom ispitivanju učinaka na QT interval koje je uključivalo pozitivnu kontrolu, provedenom u 32 zdrava ispitanika, nije opažena velika promjena QTcF intervala (tj. > 20 ms) pri koncentracijama selperkatiniba sličnima onima opaženima kod njegove primjene prema terapijskom režimu. Analiza odgovora na izloženost ukazala je na to da bi koncentracije više od terapijskih mogle produljiti QTc interval za > 20 ms.

U bolesnika liječenih selperkatinibom prijavljeno je produljenje QT intervala. Stoga će bolesnicima možda trebati privremeno prekinuti liječenje ili prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Retsevmo ocjenjivala se u odraslih bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET*, rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* i drugim solidnim tumorima pozitivnim na fuziju gena *RET* te u odraslih i adolescentnih bolesnika s MTC-om i mutacijom gena *RET* uključenih u multicentrično, otvoreno, neusporedno kliničko ispitivanje faze 1/2

pod nazivom LIBRETTO-001. Djelotvornost lijeka Retsevmo kod NSCLC-a pozitivnog na fuziju gena *RET* potvrđena je u ispitivanju faze 3 LIBRETTO-431 (vidjeti odlomak „Prethodno neliječen NSCLC pozitivan na fuziju gena *RET*“). Djelotvornost lijeka Retsevmo kod MTC-a s mutacijom gena *RET* potvrđena je u ispitivanju faze 3 LIBRETTO-531 (vidjeti odlomak „Medularni rak štitnjače (MTC) s mutacijom gena *RET* prethodno neliječen vandetanibom i kabozantinibom“).

Ispitivanje LIBRETTO-001 uključivalo je dva dijela: 1. fazu (postupno povećavanje doze) i 2. fazu (proširena primjena doze). Primarni cilj 1. faze bio je utvrditi preporučenu dozu selperkatiniba za 2. fazu. Primarni cilj 2. faze bio je ocijeniti protutumorsku aktivnost selperkatiniba utvrđivanjem ukupne stope odgovora (engl. *overall response rate*, ORR), koju je ocjenjivalo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo. Uključeni su bili bolesnici s mjerljivom ili nemjerljivom bolešću prema verziji 1.1 RECIST kriterija čiji su tumori pokazivali dokaze promjene u genu *RET*. Bolesnici s metastazama u SŽS-u mogli su sudjelovati ako im je stanje bilo stabilno, dok bolesnici sa simptomatskim primarnim tumorom u SŽS-u, metastazama, leptomeningealnom karcinomatozom ili kompresijom leđne moždine nisu mogli sudjelovati u ispitivanju. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici kod kojih se znalo da je primarni pokretač bolesti promjena u nekom drugom genu koji nije *RET*, kao ni bolesnici koji su imali klinički značajnu aktivnu kardiovaskularnu bolest ili infarkt miokarda u anamnezi te oni kojima je QTcF interval iznosio > 470 ms.

Bolesnici u 2. fazi ispitivanja primali su Retsevmo u dozi od 160 mg peroralno dvaput na dan do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Promjena u genu *RET* prospektivno se utvrđivala u lokalnim laboratorijima metodama sekvenciranja nove generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS), lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) ili fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa objektivnog odgovora (ORR) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su trajanje odgovora, preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

Prethodno neliječen NSCLC pozitivan na fuziju gena *RET*

LIBRETTO-431

Djelotvornost lijeka Retsevmo kod NSCLC-a pozitivnog na fuziju gena *RET* potvrđena je u ispitivanju LIBRETTO-431 – multicentričnom, randomiziranom, otvorenom, usporednom ispitivanju faze 3, u kojem se selperkatinib uspoređivao s kemoterapijom temeljenom na platini i pemetreksedom, u kombinaciji s pembrolizumabom ili bez njega, u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET*. U ispitivanju su mogli sudjelovati odrasli bolesnici s histološki potvrđenim, neresektabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za metastatsku bolest. Mogli su sudjelovati i bolesnici liječeni adjuvantnom ili neoadjuvantnom terapijom ako su posljednju dozu sistemske terapije primili najmanje 6 mjeseci prije randomizacije. Bolesnici su primali 160 mg selperkatiniba dvaput na dan (početna doza) ili kemoterapiju temeljenu na platini i pemetreksed u kombinaciji s pembrolizumabom ili bez njega. Bolesnici su bili stratificirani prema geografskoj regiji (Istočna Azija ili ostatak svijeta), statusu moždanih metastaza na početku ispitivanja prema ocjeni ispitivača (odsutne ili nepoznat status naspram prisutne) te prema tome je li ispitivač (prije randomizacije) namjeravao liječenje provoditi u kombinaciji s pembrolizumabom ili bez njega. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je PFS prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su OS, ORR/trajanje odgovora/stopu kontrole bolesti prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva, ORR/trajanje odgovora za intrakranijalnu bolest prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva te vrijeme do pogoršanja plućnih simptoma prema upitniku za procjenu simptoma NSCLC-a (engl. *NSCLC-Symptom Assessment Questionnaire*, NSCLC-SAQ).

Od 261 bolesnika uključenog i randomiziranog u populaciju predviđenu za liječenje (ITT populacija, engl. *Intention To Treat*) u ispitivanju LIBRETTO-431, njih 212 stratificirano je na temelju ispitivačeve namjere da ih liječi pembrolizumabom (prije randomizacije) u populaciju predviđenu za liječenje pembrolizumabom. U populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom 129 bolesnika

primalo je selperkatiniib, dok su 83 bolesnika primala kemoterapiju utemeljenu na platini i pemetreksed u kombinaciji s pembrolizumabom. Medijan dobi u populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom iznosio je 61,5 godina (raspon: 31 – 84 godine); 53,3% bolesnika bile su žene; 41,3% bolesnika bili su bijelci, 56,3% Azijci, a 1% crnci; 67,9% bolesnika nikad nije pušilo. U populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom 93% bolesnika imalo je metastatsku bolest, a 20,3% imalo je metastaze u SŽS-u na početku ispitivanja. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 – 1 (96,7%) ili 2 (3,3%). Najčešći fuzijski partner bio je KIF5B (44,8%), nakon kojega je slijedio CCDC6 (9,9%). U ispitivanju je ostvarena primarna mjera ishoda – poboljšanje PFS-a i u populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom i u ITT populaciji. Primarni rezultati za djelotvornost kod prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET* u populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom sažeto su prikazani u tablici 4 i na slici 1.

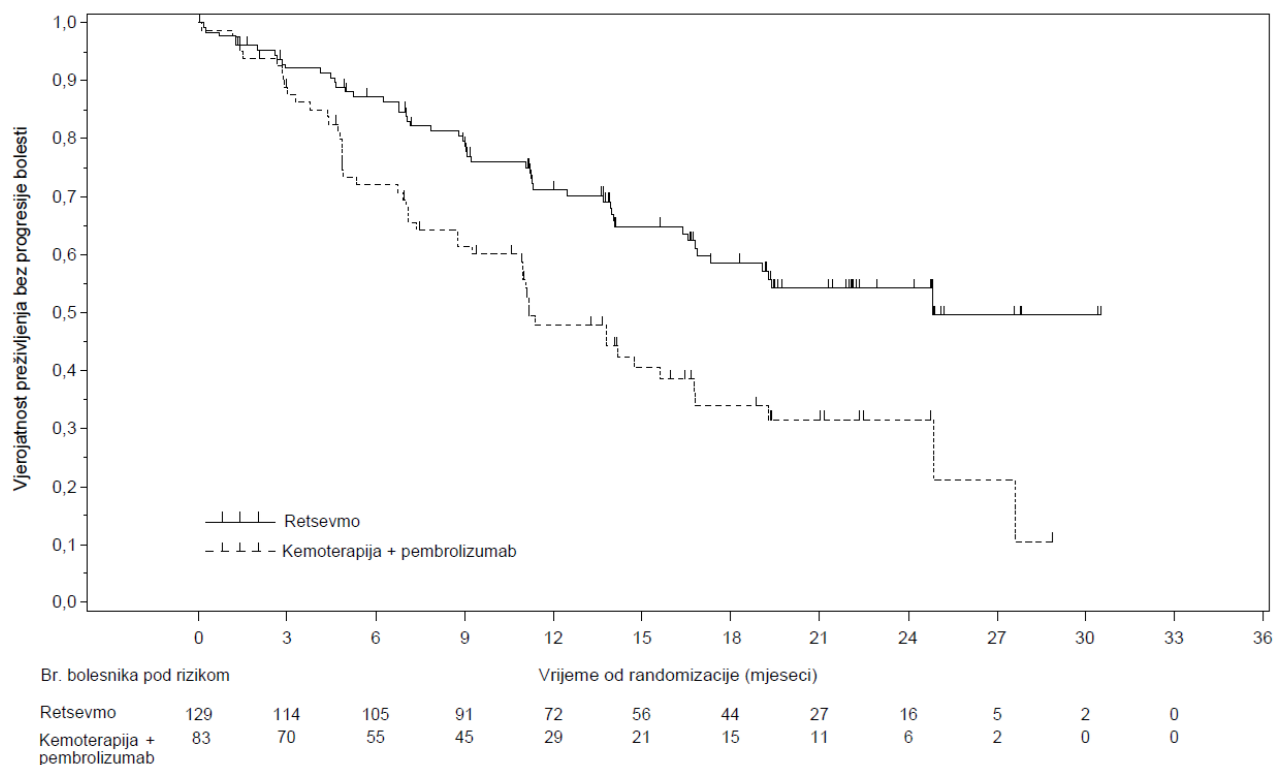
Tablica 4. LIBRETTO-431: Sažetak podataka o djelotvornosti (ocjena zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva, populacija predviđena za liječenje pembrolizumabom)

	selperkatiniib	Kontrolna skupina (kemoterapija utemeljena na platini i pemetreksed u kombinaciji s pembrolizumabom)
Preživljenje bez progresije bolesti	N = 129	N = 83
Medijan [mjeseci] (95 % CI)	24,84 (16,89; NP)	11,17 (8,77; 16,76)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,465 (0,309; 0,699)	
Stratificirana log rang p-vrijednost	0,0002	
24-mjesečna stopa PFS-a (%) (95 % CI)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
Objektivan odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)		
% (95 % CI)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
Potpun odgovor, n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Djelomičan odgovor, n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Trajanje odgovora *		
Medijan [mjeseci] (95 % CI)	24,18 (17,94; NP)	11,47 (9,66; 23,26)
Stopa (%) bolesnika s trajanjem odgovora		
24 mjeseca (95 % CI)	59,6 (47,5; 69,8)	22,8 (6,3; 45,5)

NP = ne može se procijeniti

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 17,97 mjeseci (25., 75. percentil: 12,32; 21,03) u skupini liječenoj selperkatiniibom odnosno 14,55 mjeseci (25., 75. percentil: 9,69; 20,73) u kontrolnoj skupini. Završni datum prikupljanja podataka: 1. svibnja 2023.

Slika 1. LIBRETTO-431: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva, populacija predviđena za liječenje pembrolizumabom)



Završni datum prikupljanja podataka: 1. svibnja 2023.

U vrijeme provedbe primarne analize PFS-a podaci za OS nisu bili zreli. U vrijeme ažurirane deskriptivne interim analize OS-a (43% unaprijed specificiranih događaja OS-a potrebnih za konačnu analizu, sa zaključavanjem podataka od 1. svibnja 2024.), u ITT populaciji primijećeno je 75 događaja u dvije skupine, a HR je iznosio 1,259 [95% CI: 0,777; 2,040]; $p = 0,3496$). Nakon 30 mjeseci procijenjeno ukupno preživljenje iznosilo je 71% (95% CI: 63; 78) i 76% (95% CI: 66; 84) u skupini koja je primala selperkatiniib, odnosno u kontrolnoj skupini. Na OS može utjecati neravnoteža u terapijama nakon progresije. Od 68 bolesnika u kontrolnoj skupini koji su imali progresiju bolesti, 50 bolesnika (74%) primalo je selperkatiniib pri progresiji bolesti. Od 71 bolesnika u skupini sa selperkatiniibom koji su imali progresiju bolesti, 16 (23%) bolesnika primalo je kemoterapiju i/ili terapiju inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka, a 44 (62%) bolesnika nastavilo je primati selperkatiniib.

U populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom, selperkatiniib je značajno produljio vrijeme pogoršanja NSCLC simptoma prijavljenih od strane bolesnika, ocijenjeno prema ukupnom rezultatu NSCLC-upitnika za procjenu simptoma (povećanje ≥ 2 boda) u odnosu na kontrolnu skupinu (HR: 0,34 [95% CI: 0,20; 0,55]; medijan vremena nije postignut za skupinu liječenu selperkatiniibom u odnosu na 1,9 mjeseci [95% CI: 0,7; 6,6]) za kontrolnu skupinu. Osim toga, selperkatiniib je značajno produljio vrijeme do potvrđenog smanjenja tjelesne funkcije te je održao ukupnu kvalitetu života tijekom vremena.

LIBRETTO-001

Od 362 bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET* uključena u ispitivanje LIBRETTO-001, njih 69 prethodno nije bilo liječeno. Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 23 - 92 godine); 62,3% bolesnika bile su žene; 69,6% bolesnika bili su bijelci, 18,8% Azijci, a 5,8% crnci; 69,6% bolesnika nikad nije pušilo. Većina bolesnika (98,6%) imala je metastatsku bolest pri uključivanju u ispitivanje, a 23% ih je prema ocjeni ispitivača imalo metastaze u SŽS-u na početku ispitivanja. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (94,2%) ili 2 (5,8%). Najčešći fuzijski partner bio je KIF5B (69,6%), nakon kojega je slijedio CCDC6 (14,5%) i zatim NCOA4 (1,4%). Rezultati za djelotvornost u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena

RET sažeto su prikazani u tablici 5.

Tablica 5. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	69
Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	82,6 (71,6; 90,7)
Potpun odgovor, n (%)	5 (7,2)
Djelomičan odgovor, n (%)	52 (75,4)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan, 95% CI	20,23 (15,4; 29,5)
Stopa (%) bolesnika s trajanjem odgovora	
≥ 6 mjeseci (95% CI)	87,5 (75,5; 93,8)
≥ 12 mjeseci (95% CI)	66,7 (52,4; 77,6)

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 37,09 mjeseci (25., 75. percentil: 24,0; 45,1).

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023.

Prethodno liječen NSCLC pozitivan na fuziju gena RET

Ukupno je 247 bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-001 prethodno primilo kemoterapiju utemeljenu na platini. Medijan dobi iznosio je 61 godinu (raspon: 23 - 81 godine); 56,7% bolesnika bile su žene; 43,7% bolesnika bili su bijelci, 47,8% Azijci, a 4,9% crnci; 66,8% bolesnika nikad nije pušilo. Većina bolesnika (98,8%) imala je metastatsku bolest pri uključivanju u ispitivanje, a 31,2% ih je prema ocjeni ispitivača imalo metastaze u SŽS-u na početku ispitivanja. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (97,1%) ili 2 (2,8%). Najčešći fuzijski partner bio je KIF5B (61,9%), nakon kojega je slijedio CCDC6 (21,5%) i zatim NCOA4 (2,0%). Medijan broja prethodnih sistemskih terapija bio je 2 (raspon: 1 - 15), a 43,3% bolesnika (n = 107/247) prethodno je primilo 3 ili više sistemskih protokola; prethodne terapije uključivale su inhibitor PD1/PD-L1 (58,3%), inhibitor više kinaza (31,6%) i taksane (34,8%); 41,3% bolesnika primalo je neku drugu sistemsku terapiju. Rezultati za djelotvornost u prethodno liječenih bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena RET sažeto su prikazani u tablici 6.

Tablica 6. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	247
Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	61,5 (55,2; 67,6)
Potpun odgovor, n (%)	20 (8,1)
Djelomičan odgovor, n (%)	132 (53,4)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan (95% CI)	31,6 (20,4; 42,3)
Stopa (%) bolesnika s trajanjem odgovora	
≥ 6 mjeseci (95% CI)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 mjeseci (95% CI)	73,0 (65,0; 79,5)

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 39,52 mjeseca (25., 75. percentil: 24,6; 45,0).

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023.

Odgovor u SŽS-u kod NSCLC-a pozitivnog na fuziju gena RET

U ispitivanju LIBRETTO-431, ORR u SŽS-u u populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva iznosio je 82,4% (14/17; 95% CI: 56,6; 96,2) u 17 bolesnika s mjerljivim moždanim metastazama na početku ispitivanja liječenih

selperkatinibom u odnosu na 58,3% (7/12; 95% CI: 27,7; 84,4) u 12 bolesnika u kontrolnoj skupini. Potpun odgovor opažen je u 6/17 (35,3%) bolesnika u skupini liječenoj selperkatinibom u odnosu na 2/12 (16,7%) bolesnika u kontrolnoj skupini. Uz medijan praćenja trajanja odgovora od 9,92 mjeseca (95% CI: 7,66; 18,10) u skupini liječenoj selperkatinibom odnosno 12,68 mjeseci (95% CI: 2,79; NP) u kontrolnoj skupini, medijan trajanja odgovora uz selperkatinib nije bio dosegnut (95% CI: 7,62; NP), dok je u kontrolnoj skupini iznosio 13,4 mjeseca (95% CI: 3,45; NP). U 192 bolesnika s dostupnim snimkama mozga na početku ispitivanja, omjer hazarda specifičan za uzrok za vrijeme do progresije bolesti u SŽS-u prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva iznosio je 0,28 (95% CI: 0,12; 0,68) (HR: 0,17 [95% CI: 0,04; 0,69] za 150 bolesnika bez intrakranijalnih metastaza na početku ispitivanja te HR: 0,61 [95% CI: 0,19; 1,92] za 42 bolesnika s intrakranijalnim metastazama na početku ispitivanja). Prvi događaj progresije bolesti u SŽS-u zabilježen je u 8 bolesnika (6,7%) u skupini liječenoj selperkatinibom u odnosu na 13 bolesnika (18,1%) u kontrolnoj skupini.

U ispitivanju LIBRETTO-001 ORR u SŽS-u prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva iznosio je 84,6% (22/26; 95% CI: 65,1; 95,6) u 26 bolesnika s mjerljivom bolešću. Potpun odgovor opažen je u 7 (26,9%) bolesnika, a djelomičan odgovor u 15 (57,5%) bolesnika. Medijan trajanja odgovora u SŽS-u iznosio je 9,36 mjeseci (95% CI: 7,4; 15,3).

Rak štitnjače pozitivan na fuziju gena *RET* prethodno neliječen sistemskom terapijom

Među bolesnicima s rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* koji prethodno nisu bili liječeni drugom sistemskom terapijom osim radioaktivnog joda i koji su bili uključeni u ispitivanje LIBRETTO-001, 24 bolesnika mogla su se pratiti tijekom najmanje 6 mjeseci te su se smatrala pogodnima za ocjenu djelotvornosti. Medijan dobi iznosio je 60,5 godina (raspon: 20 – 84 godine), 58,3% bolesnika bili su muškarci, a 75% bolesnika bili su bijelci. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 – 1 (95,8%) ili 2 (4,2%). Svi su bolesnici (100%) imali metastatsku bolest u anamnezi. Prije uključivanja u ispitivanje 22 od 24 bolesnika (91,7%) bilo je liječeno radioaktivnim jodom pa su se stoga smatrali refraktornima na radioaktivni jod. Histološki tipovi bolesti zabilježeni u ta 24 bolesnika uključivali su papilarni tumor (n = 23) i slabo diferenciran tumor (n = 1). Najčešći fuzijski partner bio je CCDC6 (62,5%), nakon kojega je slijedio NCOA4 (29,2%). Rezultati za djelotvornost u bolesnika s rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* prethodno neliječenih sistemskom terapijom sažeto su prikazani u tablici 7.

Tablica 7. LIBRETTO-001: Objektivan odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	24
Objektivan odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	95,8 (78,9; 99,9)
Potpun odgovor, n (%)	5 (20,8)
Djelomičan odgovor, n (%)	18 (75,0)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan (95% CI)	NP (42,8; NP)
Stopa (%) bolesnika s trajanjem odgovora	
≥ 12 mjeseci (95% CI)	100,0 (NP; NP)
≥ 24 mjeseca (95% CI)	90,9 (50,8; 98,7)

NP = ne može se procijeniti

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 17,81 mjesec (25., 75. percentil: 9,2; 42,3).

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023.

Prethodno liječen rak štitnjače pozitivan na fuziju gena *RET*

Među bolesnicima s rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* prethodno liječenima nekom drugom sistemskom terapijom osim radioaktivnog joda i uključenih u ispitivanje LIBRETTO-001, 41 bolesnika moglo se pratiti tijekom najmanje 6 mjeseci te ih se smatralo pogodnima za ocjenu djelotvornosti. Medijan dobi iznosio je 58 godina (raspon: 25 - 88 godina); 43,9% bolesnika bili su

muškarci; 58,5% bolesnika bili su bijelci, 29,3% Azijci, a 7,3% crnci. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (92,7%) ili 2 (7,3%). Svi su bolesnici (100%) imali metastatsku bolest. Bolesnici su prethodno primili medijan od 3 sistemske terapije (raspon: 1 - 7). Najčešće prethodne terapije uključivale su radioaktivni jod (73,2%) i inhibitor više kinaza (85,4%); 9,8% bolesnika primalo je neku drugu sistemsku terapiju. Histološki tipovi bolesti zabilježeni u tog 41 bolesnika uključivali su papilarni tumor (n = 31), slabo diferenciran tumor (n = 5), anaplastični tumor (n = 4) i tumor Hurthleovih stanica (n = 1). Najčešći fuzijski partner bio je CCDC6 (61,0%), nakon kojega je slijedio NCOA4 (19,5%).

Rezultati za djelotvornost kod prethodno liječenog raka štitnjače pozitivnog na fuziju gena *RET* sažeto su prikazani u tablici 8.

Tablica 8. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	41
Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	85,4 (70,8; 94,4)
Potpun odgovor, n (%)	5 (12,2)
Djelomičan odgovor, n (%)	30 (73,2)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan (95% CI)	26,7 (12,1; NP)
Stopa (%) bolesnika s trajanjem odgovora	
≥ 12 mjeseci (95% CI)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 mjeseca (95% CI)	50,7 (30,4; 67,8)

NP = ne može se procijeniti

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 33,87 mjeseci (25., 75. percentil: 12,9; 44,8).

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023.

Medularni rak štitnjače (MTC) s mutacijom gena RET prethodno neliječen vandetanibom i kabozantinibom

LIBRETTO-531

Djelotvornost lijeka Retsevmo kod MTC-a s mutacijom gena *RET* potvrđena je u ispitivanju LIBRETTO-531, multicentričnom, randomiziranom, otvorenom, usporednom ispitivanju faze 3, u kojem se seliperkatini uspoređivao s kabozantinibom ili vandetanibom (prema izboru ispitivača) u bolesnika s progresivnim, uznapredovalim MTC-om i mutacijom gena *RET* prethodno neliječenim inhibitorom kinaza. U ispitivanju su mogli sudjelovati odrasli ili adolescentni bolesnici s histološki potvrđenim, neresektabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim MTC-om koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorom kinaza. Bolesnici su primali seliperkatini u dozi od 160 mg dvaput na dan (početna doza) ili kabozantinib (140 mg jedanput na dan) odnosno vandetanib (300 mg jedanput na dan) prema izboru ispitivača. Bolesnici su bili stratificirani prema mutaciji gena *RET* (M918T ili druga) te prema odabranoj terapiji ako su bili randomizirani u kontrolnu skupinu (kabozantinib ili vandetanib). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je PFS prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su preživljenje bez neuspjeha liječenja (engl. *treatment failure-free survival*, TFFS) i usporednu podnošljivost, dok su druge sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale OS i ORR/trajanje odgovora prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva.

Od 291 bolesnika uključenog i randomiziranog u ITT populaciju u ispitivanju LIBRETTO-531, njih 193 randomizirana su u skupinu liječenu seliperkatini, a njih 98 u kontrolnu skupinu. Od 98 bolesnika randomiziranih u kontrolnu skupinu, njih 73 stratificirana su za primanje kabozantiniba, a njih 25 za primanje vandetaniba. Medijan dobi bolesnika u ITT populaciji iznosio je 55 godina (raspon: 12 – 84 godine); 37,1% bolesnika bile su žene; 69,4% bolesnika bili su bijelci, 27,7% Azijci, a 2,9% crnci. Većina je bolesnika (77%) pri uključivanju u ispitivanje imala metastatsku bolest.

Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 – 1 (98,3%) ili 2 (1%). Najčešća mutacija bila je M918T (62,5%). U ispitivanju je ostvarena primarna mjera ishoda – poboljšanje PFS-a u ITT populaciji. Rezultati za djelotvornost u ITT populaciji sažeto su prikazani u tablici 9 i na slici 2.

Tablica 9. LIBRETTO-531: Sažetak podataka o djelotvornosti (ocjena zaslijepljenog neovisnog povjerenstva, ITT populacija)

	Selperkatiniib	Kontrolna skupina (kabozantinib ili vandetanib)
Preživljenje bez progresije bolesti	N = 193	N = 98
Medijan [mjeseci] (95% CI)	NP (NP; NP)	16,76 (12,22; 25,10)
Omjer hazarda (95% CI)	0,280 (0,165; 0,475)	
Stratificirana log rang p-vrijednost	<0,0001	
Stopa 30-mjesečnog PFS-a (%) 95% CI	76,4 (66,5; 83,8)	24,8 (6,9; 48,3)
Preživljenje bez neuspjeha liječenja*	N = 193	N = 98
Medijan [mjeseci] (95% CI)	NP (NP; NP)	13,93 (11,27; 25,10)
Omjer hazarda (95% CI)	0,254 (0,153; 0,423)	
Stratificirana log rang p-vrijednost	<0,0001	
Stopa 30-mjesečnog TFFS-a (%) 95% CI	75,8 (65,9; 83,2)	25,3 (7,2; 48,8)
Objektivan odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)		
% (95% CI)	69,4 (62,4; 75,8)	38,8 (29,1; 49,2)
Potpun odgovor; n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Djelomičan odgovor; n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Trajanje odgovora[#]		
Medijan [mjeseci] (95% CI)	NP (NP; NP)	16,56 (10,41; NP)
Stopa (%) bolesnika s trajanjem odgovora		
≥ 24 mjeseca (95% CI)	79,1 (66,9; 87,2)	NP (NP; NP)

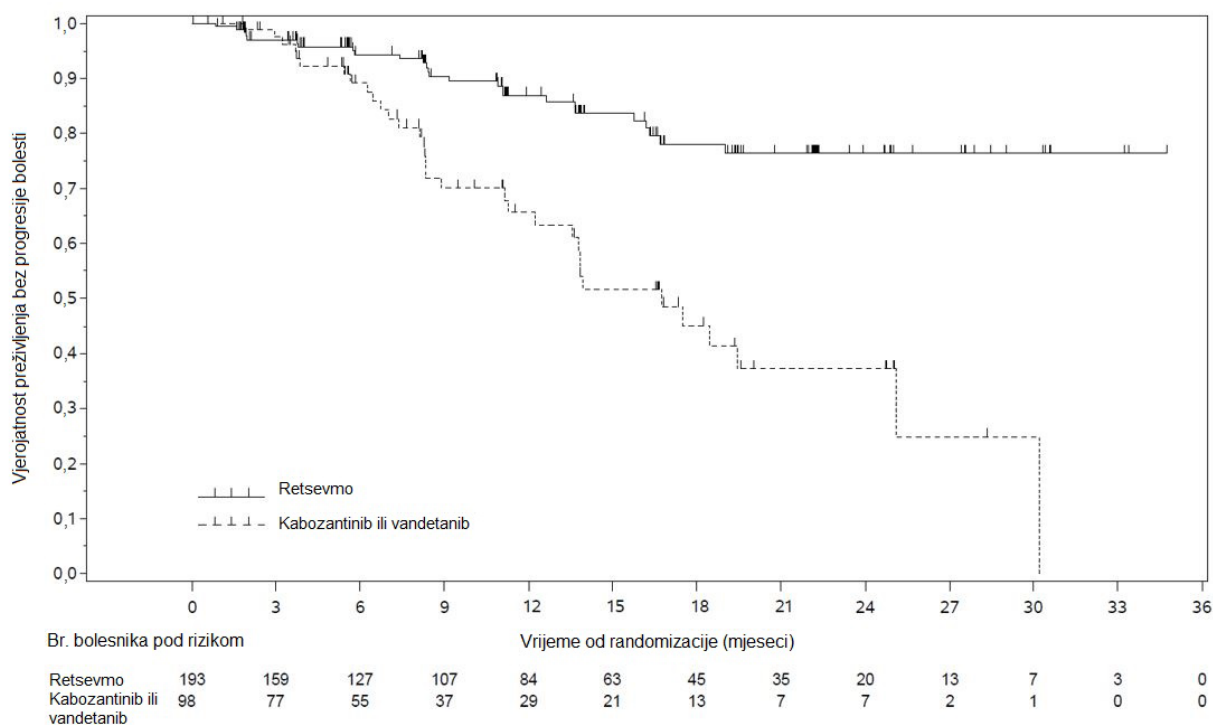
NP = ne može se procijeniti

*Preživljenje bez neuspjeha liječenja definira se kao vrijeme od randomizacije do prvog nastupa dokumentirane radiografske progresije bolesti prema verziji 1.1 RECIST kriterija ili pojave neprihvatljive toksičnosti koja je dovela do prekida liječenja prema ocjeni ispitivača ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

[#]Medijan trajanja praćenja iznosio je 11,14 mjeseci (25., 75. percentil: 5,62; 16,62) u skupini liječenoj selperkatiniibom te 12,81 mjesec (25., 75. percentil: 6,34; 15,51) u kontrolnoj skupini.

Završni datum prikupljanja podataka: 22. svibnja 2023.

Slika 2. LIBRETTO-531: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva, ITT populacija)



Završni datum prikupljanja podataka: 22. svibnja 2023.

U vrijeme provedbe primarne analize PFS-a opaženo je 18 događaja OS-a u objema skupinama. U ITT populaciji omjer hazarda za OS iznosio je 0,374 ([95% CI: 0,147; 0,949]). Stopa cenzuriranja iznosila je 95,9% u skupini liječenoj selperkatiniibom, a 89,8% u kontrolnoj skupini.

Usporedna podnošljivost ocjenjivala se u 242 bolesnika (skupina liječena selperkatiniibom, N=161; kontrolna skupina, N = 81). U skupini liječenoj selperkatiniibom zabilježen je statistički značajno manji udio vremena tijekom liječenja u kojem su bolesnici prijavili „velik teret nuspojava“ (8%) nego u kontrolnoj skupini (24%) (95% CI: -23%, -10%, $p < 0,0001$), što je ocijenjeno na temelju odgovora 3 „poprilično“ ili 4 „jako puno“ na pitanje GP5 u Upitniku za funkcionalnu ocjenu terapije za rak.

U kasnijoj analizi OS-a nakon završnog datuma prikupljanja podataka 11. ožujka 2024. opaženo je 26 događaja u objema skupinama, a omjer hazarda iznosio je 0,275 ([95% CI: 0,124; 0,608]). Omjer hazarda za PFS u toj je analizi iznosio 0,202 ([95% CI: 0,128; 0,320]), a ORR u skupini liječenoj selperkatiniibom bio je 82,4% u odnosu na 43,9% u kontrolnoj skupini.

LIBRETTO-001

Među 324 bolesnika s MTC-om i mutacijom gena *RET* uključena u ispitivanje LIBRETTO-001, njih 143 nisu bila prethodno liječena kabozantinibom i vandetanibom. Od tih bolesnika njih 116 prethodno nije bilo liječeno nekom drugom sistemskom terapijom, dok je njih 27 prethodno primalo neku drugu sistemsku terapiju. Među bolesnicima prethodno neliječenima kabozantinibom i vandetanibom medijan dobi iznosio je 57 godina (raspon: 15 - 87 godina), a 2 bolesnika (1,4%) bila su mlađa od 18 godina. 58,0% bolesnika bili su muškarci; 86,7% bolesnika bili su bijelci, 5,6% Azijci, a 1,4% crnci. Većina bolesnika (97,9%) imala je metastatsku bolest pri uključivanju u ispitivanje. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (95,9%) ili 2 (4,2%). Najčešća mutacija bila je M918T (60,1%), nakon koje su slijedile izvanstanične cisteinske mutacije (23,8%). Rezultati za djelotvornost u bolesnika s MTC-om i mutacijom gena *RET* prethodno neliječenih kabozantinibom i vandetanibom sažeto su prikazani u tablici 10.

Tablica 10. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	143
Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	82,5 (75,3; 88,4)
Potpun odgovor, n (%)	34 (23,8)
Djelomičan odgovor, n (%)	84 (58,7)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan (95% CI)	NP (51,3; NP)
Stopa (%) trajanja odgovora	
12 mjeseci (95% CI)	91,4 (84,6; 95,3)
24 mjeseca (95% CI)	84,1 (75,9; 89,7)

NP = ne može se procijeniti

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 39,4 mjeseca (25., 75. percentil: 32,3; 45,4).

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023.

Prethodno liječen medularni rak štitnjače s mutacijom gena RET

Među bolesnicima s MTC-om i mutacijom gena *RET* uključenima u ispitivanje LIBRETTO-001, 152 bolesnika prethodno su bila liječena kabozantinibom i/ili vandetanibom te su se smatrala pogodnima za ocjenu djelotvornosti. Medijan dobi iznosio je 58 godina (raspon: 17 - 90 godina), a 1 bolesnik (0,7%) bio je mlađi od 18 godina; 63,8% bolesnika bili su muškarci; 90,1% bolesnika bili su bijelci, 1,3% Azijci, a 1,3% crnci. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (92,7%) ili 2 (7,2%). U 98,0% bolesnika utvrđena je metastatska bolest. Najčešća mutacija bila je M918T (65,1%), nakon koje su slijedile izvanstanične cisteinske mutacije (15,8%). Svi su bolesnici (100%, n = 152) prethodno primali sistemsku terapiju, uz medijan od 2 prethodna sistemska protokola, dok je 27,6% njih (n = 42) prethodno primilo 3 ili više sistemskih protokola. Rezultati za djelotvornost kod prethodno liječenog MTC-a s mutacijom gena *RET* sažeto su prikazani u tablici 11.

Tablica 11. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	152
Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	77,6 (70,2; 84,0)
Potpun odgovor, n (%)	19 (12,5)
Djelomičan odgovor, n (%)	99 (65,1)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan (95% CI)	45,3 (33,6; NP)
Stopa (%) trajanja odgovora	
≥ 12 mjeseci (95% CI)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 mjeseca (95% CI)	66,4 (56,3; 74,7)

NP = ne može se procijeniti

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 38,3 mjeseca (25., 75. percentil: 23,0; 46,1).

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023.

Drugi solidni tumori pozitivni na fuziju gena *RET*

Djelotvornost se ocjenjivala u 52 bolesnika s tumorima pozitivnima na fuziju gena *RET*, osim NSCLC-a i raka štitnjače, kojima je bolest progredirala tijekom ili nakon prethodne sistemske terapije ili za koje nisu bile dostupne druge zadovoljavajuće mogućnosti liječenja. Medijan dobi iznosio je 54 godine (raspon: 21 - 85); 51,9% bolesnika bile su žene; 67,3% bolesnika bili su bijelci, 25,0% Azijci, a 5,8% crnci; funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (92,3%) ili 2 (7,7%), a 96,2% bolesnika imalo je metastatsku bolest. Četrdeset i sedam bolesnika (90,4%) prethodno je primilo sistemske terapije uz medijan od 2 sistemske terapije (raspon: 0 - 9), a 28,8% njih prethodno je primilo 3 ili više sistemskih terapija. Nijedan bolesnik prethodno nije bio liječen selektivnim *RET* inhibitorom. Najčešće vrste raka bile su rak gušterače (25%), rak kolona (25%) i rak žlijezda slinovnica (7,7%). Najčešći fuzijski partneri bili su NCOA4 (34,6%), CCDC6 (17,3%) i KIF5B (11,5%). Rezultati za djelotvornost kod solidnih tumora pozitivnih na fuziju gena *RET* izuzev NSCLC-a i raka štitnjače sažeto su prikazani u tablici 12 i tablici 13.

Tablica 12. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	52
Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	44,2 (30,5; 58,7)
Potpun odgovor, n (%)	3 (5,8)
Djelomičan odgovor, n (%)	20 (38,5)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan, 95% CI	37,19 (13,3; NP)
Stopa (%) trajanja odgovora	
≥ 6 mjeseci (95% CI)	84,7 (59,5; 94,8)
≥ 12 mjeseci (95% CI)	79 (53,1; 91,6)

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 28,55 mjeseci (25., 75. percentil: 11,2; 40,9).

NP = ne može se procijeniti

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023.

Tablica 13. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora prema vrsti tumora

Vrsta tumora	Bolesnici (N = 52)	ORR (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva)		Trajanje odgovora Raspon (mjeseci)
		n (%)	95% CI	
Rak gušterače	13	7 (53,8)	25,1; 80,8	2,50; 52,14
Kolorektalni rak	13	4 (30,8)	9,1; 61,4	1,84+; 13,31
Rak žlijezda slinovnica	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	5,72; 37,19
Kolangiokarcinom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,82
Nepoznato primarno sijelo	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,23
Sarkom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	31,44+
Rak dojke	2	djelomičan odgovor; potpun odgovor	NP	2,30+; 17,28
Ksantogranulom	2	ne može se procijeniti; ne može se procijeniti ^a	NP	NP
Karcinom kože	2	ne može se procijeniti; djelomičan odgovor	NP	14,82+
Karcinoid	1	djelomičan odgovor	NP	40,94+
Rak jajnika	1	djelomičan odgovor	NP	28,55+
Karcinosarkom pluća	1	ne može se procijeniti	NP	NP
Neuroendokrini tumor rektuma	1	ne može se procijeniti	NP	NP
Rak tankog crijeva	1	potpun odgovor	NP	24,54
Neuroendokrini tumor	1	djelomičan odgovor	NP	3,54+
Rak pluća malih stanica	1	stabilna bolest	NP	NP

+ označava odgovor koji je još u tijeku.

^a Jedan bolesnik s ksantogranulomom imao je bolest koju neovisno ocjenjivačko povjerenstvo nije moglo ocijeniti zato što je jedino sijelo bolesti bila koža. Prema ocjeni ispitivača, taj je bolesnik imao potpun odgovor.

CI = interval pouzdanosti, NP = nije primjenjivo, ORR = stopa objektivnog odgovora.

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023.

Zbog rijetkosti raka pozitivnog na fuziju gena *RET*, ocjenjivali su se bolesnici s različitim vrstama tumora, ali je za neke od njih bio dostupan ograničen broj bolesnika, pa je procijenjeni ORR prema vrsti tumora nepouzdan. ORR u cjelokupnoj populaciji ne odražava nužno očekivani odgovor kod specifične vrste tumora.

Pedijatrijska populacija

Do 13. siječnja 2023. godine 10 bolesnika s rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* u dobi od 12 do ≤ 21 godine liječeno je u ispitivanju LIBRETTO-121 – ispitivanju faze 1/2 koje se još uvijek provodi u pedijatrijskih bolesnika s uznapredovalim solidnim ili primarnim tumorom u SŽS-u s aktivirajućom promjenom u genu *RET*. Od tih 10 bolesnika, njih 8 je bilo mlađe od 18 godina. Od tih 10 bolesnika, njih 4 prethodno je bilo liječeno samo radioaktivnim jodom, 2 bolesnika prethodno su primala sistemsku terapiju koja nije uključivala radioaktivni jod, a 4 bolesnika prethodno nisu bila liječena nikakvom sistemskom terapijom. Prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva, stopa

objektivnog odgovora u svih 10 bolesnika iznosila je 60,0% (95% CI: 26,2; 87,8). Tri su bolesnika imala potvrđen potpun odgovor, a 3 bolesnika potvrđen djelomičan odgovor.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja selperkatina u bolesnika starijih 6 mjeseci ili manje koji imaju solidne tumore (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu predaje rezultata ispitivanja selperkatina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije kod relapsa/refrakcije solidnih tumora, uključujući solidne tumore pozitivne na fuziju gena *RET*, medularni rak štitnjače s mutacijom gena *RET* i druge tumore s promjenom/aktivacijom gena *RET* (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika selperkatina ocjenjivala se u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim solidnim tumorima koji su primali dozu od 160 mg dvaput na dan, osim ako nije drugačije navedeno. AUC i C_{max} selperkatina u stanju dinamičke ravnoteže povećavali su se linearno do supra-dози proporcionalno u rasponu doza od 20 mg jedanput na dan do 240 mg dvaput na dan.

Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon približno 7 dana, a medijan omjera akumulacije nakon primjene doze od 160 mg dvaput na dan iznosio je 3,4. Srednja vrijednost C_{max} selperkatina (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV%]) u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 2980 (53%) ng/ml, dok je za AUC_{0-24h} iznosila 51 600 (58%) ng*h/ml.

Ispitivanja *in vivo* pokazuju da je selperkatina slab inhibitor P-gp-a.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da selperkatina u klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira niti inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da selperkatina u klinički relevantnim koncentracijama inhibira MATE1 i BCRP, ali ne i OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP i MATE2-K. Selperkatina bi mogao povisiti serumske vrijednosti kreatinina smanjenjem njegove tubularne sekrecije uslijed inhibicije prijenosnika MATE1.

Tvrda kapsula i filmom obložena tableta selperkatina su bioekvivalentne.

Apsorpcija

Retsevmo se nakon peroralne primjene doze od 160 mg brzo apsorbirao, uz T_{max} od približno 2 sata. Geometrijska srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti nakon peroralne primjene iznosila je 73,2% (raspon: 60,2 - 81,5%).

Učinak hrane

U usporedbi s vrijednostima AUC i C_{max} selperkatina natašte, u zdravih se ispitanika AUC selperkatina povećao za 9%, a njegov C_{max} smanjio za 14% nakon peroralne primjene jedne doze od 160 mg uz obrok s visokim udjelom masti. Te se promjene nisu smatrale klinički važnima. Stoga se selperkatina može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, srednja vrijednost (CV%) volumena distribucije (V_{ss}/F) selperkatina nakon njegove peroralne primjene u odraslih bolesnika iznosila je 203,1 (69%) l.

Devedeset i šest posto (96%) selperkatiniba vezuje se *in vitro* za proteine plazme ljudi i vezivanje nije ovisno o koncentraciji. Omjer koncentracije u krvi i plazmi iznosi 0,7.

Biotransformacija

Selperkatinib se prvenstveno metabolizira putem CYP3A4. Nakon peroralne primjene jedne [¹⁴C]-označene doze selperkatiniba od 160 mg u zdravih ispitanika, nepromijenjen selperkatinib činio je 86% izmjerenih radioaktivnih sastavnica u plazmi.

Eliminacija

Srednja vrijednost (CV%) klirensa (CL/F) selperkatiniba nakon njegove peroralne primjene u odraslih bolesnika iznosi 5,5 (45%) l/h, a poluvijek 26,5 sati. Nakon peroralne primjene jedne [¹⁴C]-označene doze selperkatiniba od 160 mg u zdravih ispitanika, 69% primijenjene radioaktivnosti pronađeno je u fecesu (14% u neizmijenjenom obliku), a 24% u mokraći (11,5% u neizmijenjenom obliku).

Posebne populacije

Dob, spol i tjelesna težina

Dob (raspon: 12 – 92 godine) ili spol nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku lijeka Retsevmo. U bolesnika tjelesne težine < 50 kg treba započeti liječenje lijekom Retsevmo dozom od 120 mg dvaput na dan, a u bolesnika tjelesne težine ≥ 50 kg dozom od 160 mg dvaput na dan.

Oštećenje jetrene funkcije

AUC_{0-∞} selperkatiniba povećao se za 7% u ispitanika s blagim te za 32% u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije prema Child-Pugh klasifikaciji. Stoga je izloženost selperkatinibu (AUC) u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A i B) nakon primjene doze od 160 mg usporediva s izloženošću u zdravih ispitanika.

AUC_{0-∞} selperkatiniba povećao se za 77% u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Dostupni su ograničeni klinički podaci o sigurnosti selperkatiniba u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Stoga se preporučuje prilagoditi dozu u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

U kliničkom farmakološkom ispitivanju u kojem se primjenjivala samo jedna doza selperkatiniba od 160 mg, izloženost (AUC) je bila nepromijenjena u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Lijek se nije ispitivao u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (eGFR < 15 ml/min) ni onih na dijalizi.

Pedijatrijska populacija

Prema ograničenim farmakokinetičkim podacima, C_{max} i AUC bili su slični u adolescentnih bolesnika u dobi od 12 do 18 godina i u odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Radi karakterizacije toksičnosti, provedena su ispitivanja ponovljenih doza na juvenilnim i adolescentnim/odraslim štakorima i adolescentnim/odraslim patuljastim svinjama. Organi zahvaćeni toksičnošću i u štakora i u patuljastih svinja bili su hematopoetski sustav, limfoidna tkiva, jezik, gušterača, probavni sustav, epifizna ploča rasta i reproduktivna tkiva mužjaka. Toksični učinci u tim organima načelno su bili reverzibilni, uz izuzetak toksičnosti za testise u adolescentnih/odraslih i juvenilnih životinja i promjena ploče rasta u juvenilnih štakora. Reverzibilna toksičnost u jajnicima opažena je samo u patuljastih svinja. Pri visokim je dozama toksičnost u probavnom sustavu patuljastih svinja uzrokovala morbiditet pri razinama izloženosti koje su općenito bile manje od izloženosti utvrđene u ljudi kod primjene preporučene doze. U jednom su ispitivanju na patuljastim svinjama ženke pokazivale blago i reverzibilno povećanje produljenja QTc intervala za približno 12% u odnosu na kontrolne životinje, odnosno 7% u odnosu na vrijednosti prije primjene doze. Organi u kojima je toksičnost opažena samo u štakora uključivali su sjekutić, jetru, vaginu, pluća, Brunnerovu

žlijezdu i mineralizaciju više tkiva povezanu s hiperfosfatemijom. Te toksičnosti, zabilježene samo u navedenim organima štakora, bile su reverzibilne.

Juvenilna toksičnost

Izloženost selperkatinihu približno 0,5 – 2 puta veća od izloženosti u odraslih ljudi uzrokovala je smrtnost štakora mlađih od 21 dana. Štakori stari 21 dan ili više podnosili su usporedivu izloženost.

U juvenilnih i adolescentnih/odraslih štakora i adolescentnih/odraslih patuljastih svinja s otvorenim pločama rasta kojima je primijenjen selperkatinih utvrđene su mikroskopske promjene u vidu hipertrofije, hiperplazije i displazije hrskavične ploče rasta (fize). Displazija ploča rasta u juvenilnih štakora bila je ireverzibilna i povezana sa smanjenom duljinom femura i smanjenjem mineralne gustoće kostiju. Promjene na kosturu opažene su pri razinama izloženosti ekvivalentnima onima opaženima u odraslih bolesnika liječenih preporučenom dozom od 160 mg dvaput na dan.

Juvenilni mužjaci štakora kojima je primijenjen selperkatinih te su ostavljeni da dosegnu reproduktivnu dob nakon prestanka primjene pokazali su smanjenu reproduktivnu izvedbu pri parenju s neliječnim ženkama štakora. Pri razini izloženosti približno 3,4 puta većoj od one kod primjene djelotvorne doze u odraslih opaženi su smanjeni indeksi plodnosti i kopulacije, povećan broj gubitaka zametaka prije i nakon implantacije te smanjen broj vijabilnih zametaka.

Genotoksičnost

Selperkatinih nije genotoksičan u terapijskim dozama. U mikronukleusnom testu *in vivo* na štakorima, selperkatinih je bio pozitivan pri koncentracijama > 7 puta većima od vrijednosti C_{max} kod primjene doze za ljude od 160 mg dvaput na dan. U mikronukleusnom testu *in vitro* na limfocitima iz ljudske periferne krvi opažen je dvosmislen odgovor pri koncentraciji približno 485 puta većoj od vrijednosti C_{max} kod primjene doze za ljude.

Mutageneza

Selperkatinih nije uzrokovao mutacije u bakterijskom testu mutagenosti.

Kancerogeneza

Nisu provedena dugoročna ispitivanja kojima bi se ocijenio kancerogeni potencijal selperkatiniha.

Embriotoksičnost/teratogenost

Prema podacima iz reproduktivnih ispitivanja na životinjama i s obzirom na mehanizam djelovanja, selperkatinih može naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnica. Primjena selperkatiniha skotnim ženkama štakora tijekom organogeneze uz razine izloženosti majke približno jednake onima opaženima kod primjene preporučene doze za ljude od 160 mg dvaput na dan dovela je do smrti zametka i malformacija.

Reproduktivna toksičnost

Rezultati ispitivanja provedenih na štakorima i patuljastim svinjama ukazuju na to da bi selperkatinih mogao smanjiti plodnost mužjaka i ženki.

U ispitivanju plodnosti na mužjacima štakora opaženi su o dozi ovisna deplecija zametnih stanica i zadržavanje spermatida pri razinama izloženosti manjima od kliničkih prema AUC-u (20% kliničke izloženosti kod primjene preporučene doze za ljude). Ti su učinci bili povezani sa smanjenom težinom organa, smanjenom pokretljivošću spermija i povećanim brojem abnormalnih spermija pri razinama izloženosti na temelju AUC-a približno dvostruko većima od kliničke izloženosti kod primjene preporučene doze za ljude. Mikroskopski nalazi iz ispitivanja plodnosti na mužjacima štakora odgovarali su učincima opaženima u ispitivanjima ponovljenih doza na štakorima i patuljastim svinjama, u kojima je o dozi ovisna ireverzibilna degeneracija testisa bila povezana sa smanjenom količinom sperme u luminalnoj tekućini pasjemenika pri

razinama izloženosti manjima od kliničkih na temelju AUC-a (10 - 40% kliničke izloženosti kod primjene preporučene doze za ljude).

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja na ženkama štakora opaženi su smanjenje broja estrusnih ciklusa i smrtnost zametaka pri razinama izloženosti na temelju AUC-a približno jednakima kliničkoj izloženosti kod primjene preporučene doze za ljude. U ispitivanjima ponovljenih doza na štakorima su pri klinički relevantnim razinama izloženosti na temelju AUC-a opaženi reverzibilna vaginalna mucifikacija uz kornifikaciju pojedinačnih stanica te promijenjeni estrusni ciklusi. U patuljastih su svinja pri razinama izloženosti manjima od kliničkih na temelju AUC-a (7 - 30% kliničke izloženosti kod primjene preporučene doze za ljude) opaženi smanjenje žutog tijela i/ili ciste žutog tijela.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica kapsule

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid (E172)

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
boja *Brilliant Blue FCF* (E133)

Sastav crne tinte za kapsule

šelak
etanol (96%)
izopropilni alkohol
butanol
propilenglikol
voda, pročišćena
amonijak, koncentrirana otopina
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Plastična boca

Jedno pakiranje sadrži 1 HDPE bocu s plastičnim čepom na navoj.

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule dolaze u HDPE boci koja sadrži 60 kapsula.

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule dolaze u HDPE boci koja sadrži 60 kapsula ili HDPE boci koja sadrži 120 kapsula.

Blister pakiranje

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule

Dolaze u PCTFE/PVC blisterima zatvorenima aluminijskom folijom u blister kartici, u pakiranjima od 14, 42, 56 ili 168 tvrdih kapsula.

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule

Dolaze u PCTFE/PVC blisterima zatvorenima aluminijskom folijom u blister kartici, u pakiranjima od 14, 28, 56 ili 112 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. veljače 2021.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. siječnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmu 40 mg filmom obložene tablete
Retsevmu 80 mg filmom obložene tablete
Retsevmu 120 mg filmom obložene tablete
Retsevmu 160 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Retsevmu 40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg selperkatiniba.

Retsevmu 80 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg selperkatiniba.

Retsevmu 120 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg selperkatiniba.

Retsevmu 160 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 160 mg selperkatiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Retsevmu 40 mg filmom obložene tablete

Svijetlo siva, okrugla tableta s utisnutom oznakom „5340” s jedne strane i „Ret 40” s druge strane. Promjer tablete je približno 6 mm.

Retsevmu 80 mg filmom obložene tablete

Tamno crveno-ljubičasta, okrugla tableta s utisnutom oznakom „6082” s jedne strane i „Ret 80” s druge strane. Promjer tablete je približno 7,3 mm.

Retsevmu 120 mg filmom obložene tablete

Svijetlo ljubičasta, okrugla tableta s utisnutom oznakom „6120” s jedne strane i „Ret 120” s druge strane. Promjer tablete je približno 8,75 mm.

Retsevmu 160 mg filmom obložene tablete

Svijetlo ružičasta, okrugla tableta s utisnutom oznakom „5562” s jedne strane i „Ret 160” s druge strane. Promjer tablete je približno 9,75 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Retsevmo je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih osoba s:

- uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na fuziju gena *RET* koji prethodno nisu bili liječeni *RET* inhibitorom
- uznapredovalim solidnim tumorima pozitivnima na fuziju gena *RET* kad se terapijama koje ne djeluju ciljano na *RET* ostvaruje ograničena klinička korist ili kad se takve terapije iscrpe (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

Retsevmo je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina s:

- uznapredovalim rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* koji su refraktorni na liječenje radioaktivnim jodom (ako je radioaktivni jod prikladan)
- uznapredovalim medularnim rakom štitnjače (engl. *medullary thyroid cancer*, MTC) s mutacijom gena *RET*

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Retsevmo moraju započeti i nadzirati liječnici koji imaju iskustva s primjenom protutumorskih terapija.

Testiranje gena *RET*

Prisutnost mutacije (MTC) ili fuzije gena *RET* (sve druge vrste tumora) mora se potvrditi validiranim testom prije početka liječenja lijekom Retsevmo.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Retsevmo na temelju tjelesne težine iznosi:

- manje od 50 kg: 120 mg dvaput na dan
- 50 kg ili više: 160 mg dvaput na dan

Ako bolesnik povрати ili propusti uzeti dozu, treba ga uputiti da uzme sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme i da ne uzima dodatnu dozu.

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

U slučaju istodobne primjene sa snažnim inhibitorom CYP3A, postojeću dozu selperkatina treba smanjiti za 50%. Ako se prekine primjena inhibitora CYP3A, dozu selperkatina treba povećati (nakon 3 – 5 poluvjekova inhibitora) na dozu koja se primjenjivala prije uvođenja inhibitora.

Prilagodbe doze

Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati privremeni prekid primjene i/ili smanjenje doze. Prilagodbe doze lijeka Retsevmo sažeto su prikazane u tablici 1 i tablici 2.

Tablica 2. Preporučene prilagodbe doze lijeka Retsevmo u slučaju nuspojava na temelju tjelesne težine

Prilagodba doze	Odrasli i adolescenti tjelesne težine ≥ 50 kg	Odrasli i adolescenti tjelesne težine < 50 kg
Početna doza	160 mg peroralno dvaput na dan	120 mg peroralno dvaput na dan
Prvo smanjenje doze	120 mg peroralno dvaput na dan	80 mg peroralno dvaput na dan
Drugo smanjenje doze	80 mg peroralno dvaput na dan	40 mg peroralno dvaput na dan
Treće smanjenje doze	40 mg peroralno dvaput na dan	Nije primjenjivo

Tablica 2. Preporučene prilagodbe doze kod specifičnih nuspojava

Nuspojava		Prilagodba doze
Povišene vrijednosti ALT-a ili AST-a	3. ili 4. stupanj	• Privremeno prekinuti primjenu dok se toksičnost ne povuče, a vrijednosti vrate na početnu razinu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nastaviti liječenje dozom smanjenom za 2 razine. • Ako se nakon najmanje 2 tjedna utvrdi da bolesnik podnosi selperkatiniib bez ponovnog povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a, povećati dozu za 1 razinu. • Ako bolesnik podnosi selperkatiniib bez ponovnog porasta vrijednosti tijekom najmanje 4 tjedna, povećati dozu do one koja se uzimala prije povišenja vrijednosti AST-a ili ALT-a 3. ili 4. stupnja. • Trajno obustaviti liječenje selperkatiniibom ako se povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a 3. ili 4. stupnja ponavljaju unatoč prilagodbama doze.
Preosjetljivost	Svi stupnjevi	• Privremeno prekinuti primjenu dok se toksičnost ne povuče te uvesti kortikosteroide u dozi od 1 mg/kg (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nastaviti liječenje selperkatiniibom u dozi od 40 mg dvaput na dan, uz nastavak primjene steroida. Trajno obustaviti liječenje selperkatiniibom u slučaju rekurentne preosjetljivosti. • Ako se nakon najmanje 7 dana utvrdi da bolesnik podnosi selperkatiniib bez rekurentne preosjetljivosti, postupno povećavati dozu selperkatiniiba za 1 razinu svakih tjedan dana dok se ne dosegne doza koju je bolesnik uzimao prije nastupa preosjetljivosti. Nakon što se konačna doza selperkatiniiba pokaže podnošljivom tijekom najmanje 7 dana, postupno ukinuti primjenu steroida.
Produljenje QT intervala	3. stupanj	• Ako QTcF interval iznosi > 500 ms, privremeno prekinuti primjenu dok se njegova vrijednost ne vrati na < 470 ms ili na početnu vrijednost (vidjeti dio 4.4). • Nastaviti liječenje selperkatiniibom dozom smanjenom za jednu razinu.
	4. stupanj	• Trajno obustaviti liječenje selperkatiniibom ako se produljenje QT intervala ne uspije staviti pod kontrolu ni nakon dva smanjenja doze ili ako bolesnik pokazuje znakove ili simptome ozbiljne aritmije.

Hipertenzija	3. stupanj	- Krvni tlak bolesnika mora biti pod kontrolom prije početka liječenja. - U slučaju medicinski značajne hipertenzije primjenu selperkatiniba treba privremeno prekinuti dok se hipertenzija ne stavi pod kontrolu antihipertenzivnom terapijom. Liječenje treba nastaviti dozom smanjenom za jednu razinu, ako je to klinički indicirano (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
	4. stupanj	Primjenu selperkatiniba treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može kontrolirati.
Događaji krvarenja	3. stupanj	- Primjenu selperkatiniba treba privremeno prekinuti do oporavka na početno stanje. Nastaviti liječenje smanjenom dozom. - Liječenje selperkatinibom treba trajno obustaviti u slučaju da se događaji 3. stupnja ponavljaju nakon prilagodbe doze.
	4. stupanj	Trajno obustaviti liječenje selperkatinibom.
Intersticijska bolest pluća (IBP) / pneumonitis	2. stupanj	- Privremeno prekinuti primjenu selperkatiniba do povlačenja nuspojave. - Nastaviti liječenje smanjenom dozom. - Trajno obustaviti liječenje selperkatinibom u slučaju rekurentnog IBP-a/pneumonitisa.
	3. ili 4. stupanj	Trajno obustaviti liječenje selperkatinibom.
Ostale nuspojave	3. ili 4. stupanj	- Primjenu selperkatiniba treba privremeno prekinuti do oporavka na početno stanje. Nastaviti liječenje smanjenom dozom. - Liječenje selperkatinibom treba trajno obustaviti u slučaju da se događaji 4. stupnja ponavljaju nakon prilagodbe doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu na temelju dobi (vidjeti dio 5.2).

Sveukupno nisu opažene razlike u štetnim događajima koji su se javili tijekom liječenja niti u učinkovitosti selperkatiniba između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i mlađih bolesnika. Dostupni su ograničeni podaci za bolesnike u dobi od ≥ 75 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Nema podataka o primjeni u bolesnika koji su u završnom stadiju bubrežne bolesti ni onih na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Važno je pažljivo pratiti stanje bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnike s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije treba liječiti dozom seliperkatina od 80 mg dvaput na dan (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Retsevmo se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina.

Nema podataka o primjeni u djece ili adolescenata s tumorima pozitivnima na fuziju gena *RET* osim raka štitnjače pozitivnog na fuziju gena *RET*.

Retsevmo je namijenjen bolesnicima u dobi od 12 ili više godina za liječenje MTC-a s mutacijom gena *RET* i raka štitnjače pozitivnog na fuziju gena *RET* (vidjeti dio 5.1). Za MTC s mutacijom gena *RET* i rak štitnjače pozitivan na fuziju gena *RET* dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. Bolesnicima treba odrediti dozu na temelju tjelesne težine (vidjeti dio 4.2). Na temelju rezultata jednog nekliničkog ispitivanja (vidjeti dio 5.3) potrebno je pratiti otvorene ploče rasta u adolescentnih bolesnika. Ovisno o težini bilo kakve anomalije na pločama rasta te individualnoj ocjeni koristi i rizika treba razmotriti privremeni prekid primjene lijeka ili trajnu obustavu liječenja.

Način primjene

Retsevmo je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tablete treba progutati cijele kako bi se osiguralo dosljedno djelovanje (bolesnici ne smiju drobiti, žvakati ili lomiti tabletu prije gutanja), a mogu se uzeti s hranom ili bez nje. U slučaju poteškoća s gutanjem cijelih velikih tableta, bolesnici mogu razmisliti o uzimanju više jedinica manjih tableta kako bi postigli potrebnu dozu.

Bolesnici trebaju uzimati doze svaki dan u približno isto vrijeme.

Ako se primjenjuje istodobno s inhibitorom protonske pumpe, Retsevmo se mora uzeti uz obrok (vidjeti dio 4.5).

U slučaju istodobnog liječenja antagonistima H₂ receptora, Retsevmo treba primijeniti 2 sata prije ili 10 sati nakon njih (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost kod različitih vrsta tumora

Korisni učinci seliperkatina utvrđeni su u neusporednim ispitivanjima koja su obuhvatila relativno malen uzorak bolesnika s tumorima koji imaju fuzije gena *RET*. Povoljni učinci seliperkatina dokazani su na temelju stope objektivnog odgovora i trajanja odgovora kod ograničenog broja različitih vrsta tumora. Ti se učinci mogu kvantitativno razlikovati ovisno o vrsti tumora, kao i istodobno prisutnim genomskim promjenama (vidjeti dio 5.1). Zbog toga se seliperkatini smije koristiti samo ako nije dostupna nijedna terapija s potvrđenim kliničkim korisnim učincima ili kada su takve terapijske mogućnosti već iscrpljene (tj. kad ne postoje zadovoljavajuće mogućnosti liječenja).

Intersticijska bolest pluća (IBP) / pneumonitis

U bolesnika liječenih seliperkatinih prijavljeni su teški, po život opasni ili smrtonosni slučajevi IBP-a/pneumonitisa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti kako bi se uočili plućni simptomi koji ukazuju na IBP/pneumonitis. U svakog bolesnika s akutnim nastupom ili pogoršanjem respiratornih simptoma koji bi mogli upućivati na IBP (npr. dispneja, kašalj, vrućica) treba privremeno prekinuti primjenu seliperkatina, odmah istražiti moguću prisutnost IBP-a te bolesnika odgovarajuće liječiti.

Ovisno o težini IBP-a/pneumonitisa, primjenu selperkatina treba privremeno prekinuti, smanjiti dozu lijeka ili trajno obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) / aspartat aminotransferaze (AST)

U bolesnika koji su primali selperkatina prijavljene su povišene vrijednosti ALT-a ≥ 3 . stupnja i povišene vrijednosti AST-a ≥ 3 . stupnja (vidjeti dio 4.8). Vrijednosti ALT-a i AST-a treba odrediti prije početka liječenja selperkatinom te ih kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja, jednom mjesečno tijekom naredna 3 mjeseca, a zatim u skladu s kliničkom indikacijom. Ovisno o stupnju povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a, možda će biti potrebno prilagoditi dozu selperkatina (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija

U bolesnika koji su primali selperkatina prijavljena je hipertenzija (vidjeti dio 4.8). Bolesnikov krvni tlak treba biti pod kontrolom prije početka liječenja i treba ga pratiti tijekom liječenja selperkatinom te po potrebi primijeniti liječenje standardnim antihipertenzivima. Ovisno o stupnju povišenja krvnog tlaka, možda će biti potrebno prilagoditi dozu selperkatina (vidjeti dio 4.2). Primjenu selperkatina treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može kontrolirati antihipertenzivnom terapijom.

Produljenje QT intervala

U bolesnika koji su primali selperkatina prijavljeno je produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1). Selperkatina treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s poremećajima kao što su urođen ili stečen sindrom dugog QT intervala ili drugim kliničkim poremećajima koji povećavaju sklonost aritmijama. Bolesnicima bi QTcF interval prije početka liječenja selperkatinom trebao iznositi ≤ 470 ms, a serumske vrijednosti elektrolita biti unutar normalnog raspona. Svim bolesnicima treba napraviti elektrokardiogram i odrediti serumske vrijednosti elektrolita nakon tjedan dana liječenja selperkatinom, najmanje jednom mjesečno tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a zatim u skladu s kliničkom indikacijom, prilagođavajući učestalost prema faktorima rizika koji uključuju proljev, povraćanje i/ili mučninu. Hipokalijemiju, hipomagnezijemiju i hipokalcijemiju treba korigirati prije uvođenja selperkatina i tijekom liječenja. QT interval treba kontrolirati EKG-om češće kod bolesnika koji se istodobno liječe lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval. Možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu ili prilagoditi dozu selperkatina (vidjeti dio 4.2).

Hipotireoza

U bolesnika koji su primali selperkatina prijavljena je hipotireoza (vidjeti dio 4.8). U svih se bolesnika preporučuje provesti laboratorijsko mjerenje funkcije štitnjače na početku liječenja. Bolesnike s postojećom hipotireozom potrebno je liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom prije početka liječenja selperkatinom. Sve bolesnike potrebno je pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma poremećaja funkcije štitnjače tijekom liječenja selperkatinom. Funkciju štitnjače potrebno je periodički kontrolirati za cijelog trajanja liječenja selperkatinom. Bolesnike u kojih se razvije poremećaj funkcije štitnjače potrebno je liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Međutim, budući da selperkatina može inhibirati konverziju levotiroksina (T4) u trijodtironin (T3), bolesnici bi mogli imati nedostatan odgovor na nadomjesnu terapiju levotiroksinom te će im možda biti potrebna nadomjesna terapija liotironinom (vidjeti dio 4.5).

Snažni induktori CYP3A4

Istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A4 treba izbjegavati zbog rizika od smanjene djelotvornosti selperkatina (vidjeti dio 4.5).

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze selperkatina. Muškarci čije su partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze selperkatina (vidjeti dio 4.6).

Plodnost

Nalazi iz nekliničkih ispitivanja o sigurnosti primjene ukazuju na to da bi liječenje lijekom Retsevo moglo smanjiti plodnost muškaraca i žena (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). I muškarci i žene trebaju prije liječenja potražiti savjet o očuvanju plodnosti.

Preosjetljivost

U bolesnika koji su primali selperkatina prijavljena je preosjetljivost s većinom događaja zabilježenih kod bolesnika s NSCLC-om, koji su prethodno liječeni anti-PD-1/PD-L1 imunoterapijom (vidjeti dio 4.8). Znakovi i simptomi preosjetljivosti uključivali su vrućicu, osip te artralgijske ili mialgijske uz istodoban pad broja trombocita ili porast vrijednosti aminotransferaza.

Ako se razvije preosjetljivost, treba privremeno prekinuti primjenu selperkatina i uvesti liječenje steroidima. Ovisno o stupnju reakcija preosjetljivosti, možda će biti potrebno prilagoditi dozu selperkatina (vidjeti dio 4.2). Primjenu steroida treba nastaviti dok bolesnik ne dosegne ciljnu dozu, a zatim je treba postupnim smanjivanjem prekinuti. U slučaju rekurentne preosjetljivosti potrebno je trajno obustaviti liječenje selperkatinom.

Krvarenja

U bolesnika koji su primali selperkatina prijavljeni su ozbiljni događaji krvarenja, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s po život opasnim ili ponavljajućim teškim krvarenjem potrebno je trajno obustaviti liječenje selperkatinom (vidjeti dio 4.2).

Sindrom lize tumora

U bolesnika liječenih selperkatinom opaženi su slučajevi sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS). Faktori rizika za TLS uključuju veliko tumorsko opterećenje, postojeću kroničnu bubrežnu insuficijenciju, oliguriju, dehidraciju, hipotenziju i kiseli urin. Te je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkom indikacijom, a treba razmotriti i primjenu odgovarajuće profilakse, uključujući hidraciju.

Epifiziološka glave bedrene kosti u pedijatrijskih bolesnika

U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 18 godina) koji su primali selperkatina prijavljena je epifiziološka glave bedrene kosti (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti kako bi se uočili simptomi koji ukazuju na epifiziološku glave bedrene kosti te im pružiti odgovarajuće medicinsko i kirurško liječenje.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku selperkatina

Selperkatina se metabolizira putem CYP3A4. Stoga bi lijekovi koji mogu utjecati na aktivnost enzima CYP3A4 mogli izmijeniti farmakokinetiku selperkatina.

Iako je selperkatina supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke

(engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro*, čini se da ti prijenosnici ne ograničavaju apsorpciju peroralno primijenjenog selperkatina, jer njegova bioraspoloživost nakon peroralne primjene iznosi 73%, a izloženost mu se minimalno povećava nakon istodobne primjene rifampicina, koji je inhibitor P-gp-a (porast AUC_{0-24} i C_{max} selperkatina za približno 6,5% odnosno 19%).

Lijekovi koji bi mogli povišiti plazmatske koncentracije selperkatina

Primjena jedne doze selperkatina od 160 mg istodobno s itakonazolom, snažnim inhibitorom CYP3A, povećala je C_{max} i AUC selperkatina za 30% odnosno 130% u odnosu na primjenu selperkatina samostalno. Ako se istodobno moraju primijeniti snažni inhibitori CYP3A i/ili P-gp-a, što između ostalih uključuje ketokonazol, itakonazol, vorikonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, posakonazol i nefazodon, dozu selperkatina treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Lijekovi koji bi mogli sniziti plazmatske koncentracije selperkatina

Istodobna primjena rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, smanjila je AUC i C_{max} selperkatina za približno 87% odnosno 70% u odnosu na primjenu selperkatina samostalno. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A4, što između ostalih uključuje karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Učinci selperkatina na farmakokinetiku drugih lijekova (povišenje plazmatskih koncentracija)

Osjetljivi supstrati CYP2C8

Selperkatina je povećao C_{max} repaglinida (supstrata CYP2C8) za približno 188%, a njegov AUC za približno 91%. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu s osjetljivim supstratima CYP2C8 (npr. odiakinom, cerivastatinom, enzalutamidom, paklitakselom, repaglinidom, torasemidom, sorafenibom, roziglitazonom, buprenorfinom, seleksipagom, dasabuvirom i montelukastom).

Osjetljivi supstrati CYP3A4

Selperkatina je povećao C_{max} i AUC midazolama (supstrata CYP3A4) za približno 39% odnosno 54%. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu s osjetljivim supstratima CYP3A4 (npr. alfentanilom, avanafilom, buspironom, konivaptanom, darifenacinom, darunavirom, ebastinom, lomitapidom, lovastatinom, midazolamom, naloksegom, nizoldipinom, sakvinavirom, simvastatinom, tipranavirom, triazolamom, vardenafilom).

Istodobna primjena s lijekovima koji utječu na želučani pH

Topljivost selperkatina ovisi o pH vrijednosti, pri čemu se pri višoj pH vrijednosti bilježi manja topljivost. Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici selperkatina kod njegove istodobne primjene s višekratnim dnevnim dozama ranitidina (antagonista H_2 receptora) primijenjenima 2 sata nakon doze selperkatina.

Istodobna primjena s lijekovima koji su inhibitori protonske pumpe

Istodobna primjena s višekratnim dnevnim dozama omeprazola (inhibitora protonske pumpe) smanjila je AUC_{0-INF} i C_{max} selperkatina kad se on primjenjivao natašte. Istodobna primjena s višekratnim dnevnim dozama omeprazola nije značajno izmijenila AUC_{0-INF} i C_{max} selperkatina kad se Retsevmom primjenjivao s hranom.

Istodobna primjena s lijekovima koji su supstrati prijenosnika

Selperkatina inhibira bubrežni proteinski prijenosnik za izbacivanje više lijekova i toksina 1 (engl. *multidrug and toxin extrusion protein 1*, MATE1). *In vivo* može doći do interakcija između selperkatina i klinički relevantnih supstrata prijenosnika MATE1, kao što je kreatinin (vidjeti dio 5.2).

Selperkatina je inhibitor P-gp-a i BCRP-a *in vitro*. Selperkatina je *in vivo* povećao C_{max} i AUC dabigatrana, koji je supstrat P-gp-a, za 43% odnosno 38%. Stoga je potreban oprez kad se primjenjuje osjetljiv supstrat P-gp-a (npr. feksofenadin, dabigatraneteksilat, kolhicin, saksagliptin), a naročito ako

ima uzak terapijski indeks (npr. digoksin) (vidjeti dio 5.2).

Lijekovi čija bi djelotvornost mogla biti smanjena kod primjene u kombinaciji sa selperkatinibom

Selperkatinib može inhibirati D2 dejodinazu i tako smanjiti konverziju levotiroksina (T4) u trijodtironin (T3). Stoga bi bolesnici mogli imati nedostatan odgovor na nadomjesnu terapiju levotiroksinom i možda će im biti potrebna nadomjesna terapija liotironinom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze selperkatiniba. Muškarci čije su partnerice reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze selperkatiniba.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni selperkatiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Retsevmo tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Treba ga primjenjivati tijekom trudnoće samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se selperkatinib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Retsevmo i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku selperkatiniba na plodnost ljudi. Nalazi iz ispitivanja na životinjama ukazuju na to da bi liječenje lijekom Retsevmo moglo smanjiti plodnost muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3). I muškarci i žene trebaju prije liječenja potražiti savjet o očuvanju plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Retsevmo može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja lijekom Retsevmo budu oprezni kad upravljaju vozilom ili rade sa strojevima u slučaju da se pojave umor ili omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sažeto su prikazani objedinjeni podaci o učestalosti nuspojava prijavljenih u bolesnika liječenih selperkatinibom u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 1/2 s postupnim povećavanjem doze (LIBRETTO-001) te u dvama otvorenim, multicentričnim, randomiziranim, usporednim ispitivanjima faze 3 (LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531). Najčešće ($\geq 1,0\%$) ozbiljne nuspojave su pneumonija (5,3%), krvarenje (2,4%), bol u abdomenu (2,1%), snižene vrijednosti natrija u krvi (2,0%), proljev (1,5%), preosjetljivost (1,4%), povraćanje (1,3%), povišene vrijednosti kreatinina u krvi (1,3%), pireksija (1,3%), infekcije mokraćnih putova (1,3%), povišene vrijednosti ALT-a

(1,0%) i povišene vrijednosti AST-a (1,0%).

Trajna obustava liječenja lijekom Retsevmo zbog štetnih događaja koji su nastali tijekom liječenja, neovisno o tome jesu li pripisani lijeku, zabilježena je u 8,8% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do trajne obustave liječenja (u 3 ili više bolesnika) bile su povišene vrijednosti ALT-a (0,7%), umor (0,5%), povišene vrijednosti AST-a (0,4%), povišene vrijednosti bilirubina u krvi (0,3%), pneumonija (0,3%), trombocitopenija (0,3%), krvarenje (0,3%) i preosjetljivost (0,3%).

Tablični prikaz nuspojava

Objedinjeni podaci o učestalosti i težini nuspojava prijavljenih u bolesnika liječenih selperkatinihom u ispitivanjima LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531 prikazani su u tablici 3.

Nuspojave su razvrstane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Medijan trajanja liječenja selperkatinihom iznosio je 30,09 mjeseci (LIBRETTO-001), 16,7 mjeseci (LIBRETTO-431) odnosno 14,9 mjeseci (LIBRETTO-531).

Tablica 3. Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali selperkatinih (N = 1188)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni pojam	Učestalost nuspojave bilo kojeg stupnja	Učestalost nuspojave ≥ 3 . stupnja
Infekcije i infestacije	infekcije mokraćnih putova ^a	vrlo često	često
	pneumonija ^b	vrlo često	često
Poremećaji imunološkog sustava ^c	preosjetljivost ^d	često	često
Endokrini poremećaji	hipotireoza	vrlo često	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen tek	vrlo često	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^e	vrlo često	često
	omaglica ^f	vrlo često	manje često
Srčani poremećaji	produljenje QT intervala na elektrokardiogramu ^g	vrlo često	često
Krvožilni poremećaji	hipertenzija ^h	vrlo često	vrlo često
	krvarenje ⁱ	vrlo često	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	intersticijska bolest pluća / pneumonitis ^j	često	manje često
	hilotoraks	često	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljev ^k	vrlo često	često
	suha usta ^l	vrlo često	manje često
	bol u abdomenu ^m	vrlo često	često
	konstipacija	vrlo često	manje često
	mučnina	vrlo često	često
	povraćanje ⁿ	vrlo često	često

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni pojam	Učestalost nuspojave bilo kojeg stupnja	Učestalost nuspojave ≥ 3. stupnja
	stomatitis ^o	vrlo često	manje često
	hilozni ascites ^p	često	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ^d	vrlo često	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	epifizioliza glave bedrene kosti ^r	često	često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija ^s	vrlo često	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	edem ^t	vrlo često	često
	umor ^u	vrlo često	često
	pireksija	vrlo često	manje često
Pretrage ^v	povišene vrijednosti AST-a	vrlo često	vrlo često
	povišene vrijednosti ALT-a	vrlo često	vrlo često
	snižene vrijednosti kalcija	vrlo često	često
	smanjen broj limfocita	vrlo često	vrlo često
	smanjen broj bijelih krvnih stanica	vrlo često	često
	snižene vrijednosti albumina	vrlo često	često
	povišene vrijednosti kreatinina	vrlo često	često
	snižene vrijednosti natrija	vrlo često	vrlo često
	povišene vrijednosti alkalne fosfataze	vrlo često	često
	smanjen broj trombocita	vrlo često	često
	povišene vrijednosti ukupnog bilirubina	vrlo često	često
	smanjen broj neutrofila	vrlo često	često
	snižene vrijednosti hemoglobina	vrlo često	često
	snižene vrijednosti magnezija	vrlo često	često
	snižene vrijednosti kalija	vrlo često	često

^a Infekcije mokraćnih putova uključuju infekciju mokraćnih putova, cistitis, urosepsu, infekciju mokraćnih putova uzrokovanu bakterijom *Escherichia coli*, pijelonefritis uzrokovan bakterijom *Escherichia coli*, bubrežnu infekciju, prisutnost nitrita u mokraći, pijelonefritis, uretritis, bakterijsku infekciju mokraćnih putova i gljivičnu urogenitalnu infekciju.

^b Pneumonija uključuje pneumoniju, plućnu infekciju, aspiracijsku pneumoniju, empijem, plućnu konsolidaciju, infekciju pleure, bakterijsku pneumoniju, stafilokoknu pneumoniju, atipičnu pneumoniju, plućni apsces, pneumoniju uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii*, pneumokoknu pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu respiratornim sincicijskim virusom, pleuralni izljev uzrokovan infekcijom i virusnu pneumoniju.

^c Reakcije preosjetljivosti karakterizirao je makulopapularni osip kojemu je često prethodila vrućica praćena artralgijama/mialgijama tijekom prvog ciklusa liječenja (obično između 7. i 21. dana).

^d Preosjetljivost uključuje preosjetljivost na lijek i preosjetljivost.

- ^e Glavobolja uključuje glavobolju, sinusnu glavobolju i tenzijsku glavobolju.
- ^f Omaglica uključuje omaglicu, vrtoglavicu, presinkopu i posturalnu omaglicu.
- ^g Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu uključuje produljenje QT intervala na elektrokardiogramu i abnormalni QT interval na elektrokardiogramu.
- ^h Hipertenzija uključuje hipertenziju i povišen krvni tlak.
- ⁱ Krvarenje uključuje epistaksu, hemoptizu, kontuzije, hematuriju, krvarenje iz rektuma, vaginalno krvarenje, cerebralno krvarenje, hematom uzrokovan traumom, pojavu krvi u urinu, krvarenje iz konjunktive, ekhimozu, krvarenje desni, hematokeziju, petehije, krvave plikove, spontano nastale hematome, hematom trbušnog zida, analno krvarenje, *angina bullosa haemorrhagica*, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, krvarenje oka, krvarenje želuca, krvarenje gastrointestinalnog trakta, intrakranijalno krvarenje, supkutano krvarenje, krvarenje iz hemoroida, hematom jetre, intraabdominalno krvarenje, krvarenje iz usta, ezofagealno krvarenje, hematom zdjelice, periorbitalni hematom, periorbitalno krvarenje, krvarenje farinksa, kontuziju pluća, purpuru, retroperitonealni hematom, krvarenje kože, subarahnoidalno krvarenje, divertikularno intestinalno krvarenje, hematom oka, hematomezu, krvarenje, hemoragični moždani udar, krvarenje iz jetre, krvarenje larinksa, krvarenje iz donjeg gastrointestinalnog trakta, melenu, menoragiju, pozitivno okultno krvarenje, postoperacijsko krvarenje, postmenopauzalno krvarenje, krvarenje retine, skleralno krvarenje, subduralno krvarenje, hemotoraks uzrokovan traumom, krvarenje iz tumora, krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta, krvarenje maternice, hematom na mjestu uboda krvne žile, hemartrozu i hematom.
- ^j Intersticijska bolest pluća / pneumonitis uključuju intersticijsku bolest pluća, pneumonitis, radijacijski pneumonitis, restriktivnu bolest pluća, sindrom akutnog respiratornog distresa, alveolitis, bronhiolitis, histiocitozu Langerhansovih stanica, radijacijsku ozljedu pluća, cističnu bolest pluća, plućne infiltrate i plućne opacitete.
- ^k Proljev uključuje proljev, analnu inkontinenciju, fekalnu urgenciju, učestalu stolicu i gastrointestinalni hipermotilitet.
- ^l Suha usta uključuju suha usta i suhoću sluznice.
- ^m Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagodu u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena i gastrointestinalnu bol.
- ⁿ Povraćanje uključuje povraćanje, nagon na povraćanje i regurgitaciju.
- ^o Stomatitis uključuje stomatitis, ulceraciju u ustima, upalu sluznice i mjehuriće na sluznici usne šupljine.
- ^p Hilozni ascites uključuje hlozni ascites i ascites hlozni (pojmovi najniže razine [engl. *lowest level term*, LLT] prema MedDRA terminologiji).
- ^q Osip uključuje osip, makulopapularni osip, dermatitis, ljuštenje kože, makularni osip, eritematozni osip, urtikariju, alergijski dermatitis, ekfolijacijski osip, papularni osip, morbiliformni osip, osip popraćen svrbežom, vezikularni osip, leptirasti osip, folikularni osip, generalizirani osip, pustularni osip i kožnu reakciju.
- ^r Epifizioliza glave bedrene kosti opažena je često (6,4%) u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 18 godina) liječenih selperkatinihom (n = 47).
- ^s Eretilna disfunkcija vrlo je često primijećena (12,4%) u muških bolesnika liječenih selperkatinihom u kliničkim ispitivanjima (n = 986).
- ^t Edem uključuje periferni edem, edem lica, periorbitalni edem, oticanje lica, lokalizirani edem, periferno oticanje, generalizirani edem, edem kapka, oticanje očiju, limfedem, genitalni edem, oticanje skrotuma, angioedem, edem očiju, edem, edem skrotuma, kožni edem, oticanje, orbitalni edem, oticanje testisa, vulvovaginalno oticanje, orbitalno oticanje, edem penisa, periorbitalno oticanje i oticanje vjeda.
- ^u Umor uključuje umor, asteniju i malaksalost.
- ^v Na temelju laboratorijskih pretraga. Postotak je izračunat na temelju broja bolesnika za koje su postojali nalazi dobiveni na početku ispitivanja i još najmanje jednom nakon početka ispitivanja; taj je broj bio nazivnik.

Opis odabranih nuspojava u bolesnika liječenih selperkatinihom

Povišene vrijednosti aminotransferaza (povišene vrijednosti AST-a / ALT-a)

Prema nalazima laboratorijskih pretraga povišene vrijednosti ALT-a i AST-a prijavljene su u 59,4% odnosno 61% bolesnika. Povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a 3. ili 4. stupnja prijavljena su u 14,1% odnosno 9,5% bolesnika.

Medijan vremena do prvog nastupa iznosio je 4,7 tjedana za porast vrijednosti AST-a (raspon: 0,7; 227,9) te 4,4 tjedna za porast vrijednosti ALT-a (raspon: 0,9; 186,1) u ispitivanju LIBRETTO-001, 5,1 tjedan za porast vrijednosti AST-a (raspon: 0,7; 88,1) te 5,1 tjedan za porast vrijednosti ALT-a (raspon: 0,7; 110,9) u ispitivanju LIBRETTO-431, odnosno 6,1 tjedan za porast vrijednosti AST-a (raspon: 0,1; 85,1) te 6,1 tjedan za porast vrijednosti ALT-a (raspon: 0,1; 85,1) u ispitivanju LIBRETTO-531.

Preporučuje se prilagoditi dozu u bolesnika u kojih dođe do povišenja razina ALT-a ili AST-a 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

Produljenje QT intervala

U 837 bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-001 kod kojih je proveden EKG, pregled podataka pokazao je da je u 8,1% bolesnika maksimalna vrijednost QTcF intervala nakon početka ispitivanja iznosila > 500 ms, dok je u njih 21,6% maksimalan porast početne vrijednosti QTcF intervala iznosio > 60 ms. Od 156 bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-431 kod kojih je proveden EKG, u njih 5,1% maksimalna vrijednost QTcF intervala nakon početka ispitivanja iznosila je > 500 ms, dok je u 16,7% bolesnika maksimalan porast početne vrijednosti QTcF intervala iznosio > 60 ms. Kod 191 bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-531 kod kojega je proveden EKG, u njih 3,7% maksimalna vrijednost QTcF intervala nakon početka ispitivanja iznosila je > 500 ms, dok je u 17,8% bolesnika maksimalan porast početne vrijednosti QTcF intervala iznosio > 60 ms.

U ispitivanjima LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531 nisu prijavljeni slučajevi *torsades de pointes*, događaji ≥ 3. stupnja ili klinički značajne aritmije koja se javila tijekom liječenja, ventrikularne tahikardije, ventrikularne fibrilacije ni ventrikularne undulacije. Smrtni ishodi koji su uključivali iznenadnu smrt i srčani zastoj prijavljeni su u bolesnika sa značajnom anamnezom srčanih bolesti. U svim su ispitivanjima dva bolesnika (0,2%) prekinula liječenje selperkatinihom zbog produljenja QT intervala. Možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka Retsevmo ili prilagoditi njegovu dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Hipertenzija

Medijan maksimalnog porasta sistoličkog krvnog tlaka od početne vrijednosti u 837 bolesnika kod kojih su provedena mjerenja krvnog tlaka u ispitivanju LIBRETTO-001 iznosio je 32 mm Hg (raspon: -15; +100). Rezultati za dijastolički krvni tlak bili su slični, ali su njegova povišenja bila manje veličine. Samo je u 10,3% bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-001 početni stupanj ostao nepromijenjen tijekom liječenja, dok je u njih 40,7% zabilježen porast vrijednosti krvnog tlaka za 1 stupanj, u 38,5% porast za 2 stupnja, a u 9,8% porast za 3 stupnja. Hipertenzija kao štetan događaj koji se javio tijekom liječenja prijavljena je u 44,8% bolesnika koji su imali hipertenziju u anamnezi (3. ili 4. stupnja u 28,2% bolesnika) i 41,7% onih bez hipertenzije u anamnezi (3. ili 4. stupnja u 14,1% bolesnika).

Od 154 bolesnika liječena selperkatinihom kod kojih su provedena mjerenja krvnog tlaka u ispitivanju LIBRETTO-431, u 23,4% bolesnika liječenih selperkatinihom početni je stupanj ostao nepromijenjen tijekom liječenja, dok je u njih 49,4% zabilježen porast vrijednosti krvnog tlaka za 1 stupanj, u 22,7% porast za 2 stupnja, a u 3,3% porast za 3 stupnja.

Među 192 bolesnika liječena selperkatinihom kod kojih su provedena mjerenja krvnog tlaka u ispitivanju LIBRETTO-531, u 20,8% bolesnika liječenih selperkatinihom početni je stupanj ostao nepromijenjen tijekom liječenja, dok je u njih 43,8% zabilježen porast vrijednosti krvnog tlaka za 1 stupanj, u 27,6% porast za 2 stupnja, a u 6,8% porast za 3 stupnja.

Hipertenzija 3. stupnja (koja se definirala kao maksimalan sistolički krvni tlak veći od 160 mm Hg) javila se tijekom liječenja u ukupno 19,8% bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-001, 20,3% bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-431 te 19,2% bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-531. Hipertenzija 4. stupnja koja se javila tijekom liječenja prijavljena je u 0,1% bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-001, dok u ispitivanjima LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531 nije prijavljen nijedan takav slučaj.

Liječenje su zbog hipertenzije trajno prekinula dva bolesnika (0,2%) u ispitivanju LIBRETTO-001, a nijedan u ispitivanjima LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531. Preporučuje se prilagoditi dozu bolesnicima u kojih se razvije hipertenzija (vidjeti dio 4.2). Liječenje selperkatinihom treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može kontrolirati antihipertenzivnom terapijom (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Znakovi i simptomi preosjetljivosti uključivali su vrućicu, osip i artralgijske ili mialgijske uz istodoban pad broja trombocita ili povećanje aminotransferaze.

U ispitivanju LIBRETTO-001, 24,0% (201/837) bolesnika koji su liječeni selperkatinihom ranije su primili anti-PD-1/PD-L1 imunoterapiju. Preosjetljivost se javila kod ukupno 5,7% (48/837) bolesnika koji su primili selperkatinihom, uključujući preosjetljivost 3. stupnja u 1,9% (16/837) bolesnika.

Od 48 bolesnika koji su razvili preosjetljivost u ispitivanju LIBRETTO-001, njih 54,2% (26/48) imalo je NSCLC te su ranije primili anti-PD-1/PD-L1 imunoterapiju.

Preosjetljivost 3. stupnja javila se u 3,5% (7/201) bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-001 koji su ranije bili liječeni anti-PD-1/PD-L1 imunoterapijom. Medijan vremena do nastupa događaja u ispitivanju LIBRETTO-001 iznosio je 1,9 tjedana (raspon: 0,7 tjedana do 203,9 tjedana): 1,7 tjedana kod bolesnika prethodno liječenih anti-PD-1/PD-L1 imunoterapijom te 4,4 tjedna kod bolesnika koji nisu bili liječeni anti-PD-1/PD-L1 imunoterapijom. U ispitivanju LIBRETTO-431 sudjelovali su bolesnici s uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om. Preosjetljivost se javila kod ukupno 1,9% (3/158) bolesnika liječenih selperkatiniibom, uključujući preosjetljivost 3. stupnja u 0,6% (1/158) bolesnika. Prema analizi objedinjenih podataka za bolesnike s NSCLC-om liječene selperkatiniibom koji su prethodno primali anti-PD-1/PD-L1 terapiju iz ispitivanja LIBRETTO-001 i LIBRETTO-431 (N = 205), preosjetljivost se javila u 16,6% bolesnika, uključujući preosjetljivost $\geq$ 3. stupnja kod ukupno 5,9% bolesnika. U ispitivanju LIBRETTO-531 sudjelovali su bolesnici s uznapredovalim ili metastatskim MTC-om. Preosjetljivost se javila kod 1 bolesnika (0,5% [1/193]) liječenog selperkatiniibom. Taj je bolesnik imao preosjetljivost 3. stupnja. Možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka Retsevmo ili prilagoditi njegovu dozu (vidjeti dio 4.2).

Krvarenja

Događaji krvarenja $\geq$ 3. stupnja nastupili su u 2,5% bolesnika liječenih selperkatiniibom u ispitivanjima LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531. U ispitivanju LIBRETTO-001 to je uključivalo 4 (0,5%) bolesnika koja su imala događaj krvarenja sa smrtnim ishodom: dva slučaja cerebralnog krvarenja te po jedan slučaj krvarenja na mjestu traheostome i hemoptize. U ispitivanjima LIBRETTO-431 i LIBRETTO-531 nije prijavljen nijedan događaj krvarenja sa smrtnim ishodom u bolesnika liječenih selperkatiniibom. Medijan vremena do nastupa događaja iznosio je 34,1 tjedan (raspon: 0,1 – 234,6 tjedana) u ispitivanju LIBRETTO-001, 16,8 tjedana (raspon: 1,1 – 94,1 tjedan) u ispitivanju LIBRETTO-431 odnosno 10,7 tjedana (raspon: 1,0 – 124,1 tjedan) u ispitivanju LIBRETTO-531.

U bolesnika s po život opasnim ili ponavljajućim teškim krvarenjem potrebno je trajno obustaviti liječenje selperkatiniibom (vidjeti dio 4.2).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Pedijatrijski bolesnici

U ispitivanju LIBRETTO-001 sudjelovala su 3 bolesnika mlađa od 18 godina (raspon: 15 – 17) s MTC-om s mutacijom gena *RET*. U ispitivanju LIBRETTO-121 sudjelovalo je 8 bolesnika mlađih od 18 godina (raspon: 12 – 17) s rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET*. U ispitivanju LIBRETTO-531 sudjelovao je 1 bolesnik u dobi od 12 godina s MTC-om s mutacijom gena *RET*. U bolesnika mlađih od 18 godina liječenih selperkatiniibom prijavljeni su slučajevi epifiziolize glave bedrene kosti (vidjeti dio 4.4). U djece mlađe od 18 godina nisu utvrđeni drugi posebni nalazi o sigurnosti primjene.

Starije osobe

Među bolesnicima koji su primali selperkatiniib, u ispitivanju LIBRETTO-001 njih 24,7% bilo je u dobi od $\geq$ 65 – 74 godine, 8,6% u dobi od 75 – 84 godine, a 1,0% u dobi od $\geq$ 85 godina. U ispitivanju LIBRETTO-431, 26,6% bolesnika koji su primali selperkatiniib bilo je u dobi od $\geq$ 65 – 74 godine, 9,5% u dobi od 75 – 84 godine, a 1,3% u dobi od $\geq$ 85 godina. U ispitivanju LIBRETTO-531, 20,2% bolesnika koji su primali selperkatiniib bilo je u dobi od $\geq$ 65 – 74 godine, 5,2% u dobi od 75 – 84 godine, dok nijedan nije bio u dobi od $\geq$ 85 godina. Učestalost prijavljenih ozbiljnih štetnih događaja u ispitivanjima LIBRETTO-001 i LIBRETTO-431 bila je veća u bolesnika u dobi od $\geq$ 65 – 74 godine (58,0% odnosno 38,1%), 75 – 84 godine (62,5% odnosno 46,7%) i $\geq$ 85 godina (100,0% odnosno 50,0%) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (46,7% odnosno 31,3%). U ispitivanju LIBRETTO-531 učestalost prijavljenih ozbiljnih štetnih događaja bila je veća u bolesnika u dobi od 75 – 84 godine (50%) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (20,8%) i bolesnika u dobi od 65 – 74 godine (17,9%).

Učestalost štetnih događaja koji su doveli do prekida liječenja selperkatiniibom u ispitivanju LIBRETTO-001 bila je veća u bolesnika u dobi od $\geq$ 65 – 74 godine (10,1%), 75 – 84 godine (19,4%) i $\geq$ 85 godina (37,5%) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (7,6%). Učestalost štetnih događaja koji

su doveli do prekida liječenja selperkatinihom u ispitivanju LIBRETTO-431 bila je veća u bolesnika u dobi od $\geq 65 - 74$ godine (14,3%) i $75 - 84$ godine (20,0%) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (7,1%). Nijedan bolesnik u dobi od ≥ 85 godina nije prekinuo liječenje selperkatinihom zbog štetnog događaja. Učestalost štetnih događaja koji su doveli do prekida liječenja selperkatinihom u ispitivanju LIBRETTO-531 bila je veća u bolesnika u dobi od $75 - 84$ godine (10%) i onih u dobi od $\geq 65 - 74$ godine (7,7%) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (3,5%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu utvrđeni simptomi predoziranja. U slučaju sumnje na predoziranje bolesniku treba pružiti potpurnu skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori, antineoplastici, inhibitori proteinskih kinaza, ATK oznaka: L01EX22

Mehanizam djelovanja

Selperkatinih je inhibitor receptorske tirozinske kinaze koju kodira gen *RET* (engl. *rearranged during transfection*). Selperkatinih je inhibirao RET divljeg tipa i više mutiranih izooblika proteina RET, kao i VEGFR1 i VEGFR3, uz vrijednosti IC₅₀ u rasponu od 0,92 nM do 67,8 nM. U drugim je enzimskim testovima selperkatinih također inhibirao FGFR 1, 2 i 3 pri koncentracijama koje su bile više, ali još uvijek klinički ostvarive. U testu vezivanja je pri koncentraciji selperkatiniha od 1 μ M opažena značajna aktivnost vezivanja antagonista ($> 50\%$) za 5-HT (serotoninski) prijenosnik (70,2% antagonista) i α 2C-adrenoreceptor (51,7% antagonista). Koncentracija od 1 μ M približno je 7 puta viša od maksimalne plazmatske koncentracije nevezanog lijeka kod primjene djelotvorne doze selperkatiniha.

Određene točkaste mutacije u genu *RET* ili kromosomska prerazmjesta koja uključuju fuzije gena *RET* s različitim partnerima mogu dovesti do nastanka konstitutivno aktiviranih kimeričkih fuzijskih proteina RET koji mogu djelovati kao onkogeni pokretači pospješivanjem proliferacije tumorskih staničnih linija. U tumorskim modelima *in vitro* i *in vivo* selperkatinih je pokazao protutumorsku aktivnost u stanicama u kojima je zabilježena konstitutivna aktivacija proteina RET nastala kao posljedica genskih fuzija i mutacija, uključujući CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M i RET M918T. Uz to, selperkatinih je pokazao protutumorsko djelovanje u miševa kojima je intrakranijski implantiran tumor pozitivan na fuziju gena *RET* prikupljen od bolesnika.

Farmakodinamička svojstva

Elektrofiziologija srca

U temeljitom ispitivanju učinaka na QT interval koje je uključivalo pozitivnu kontrolu, provedenom u 32 zdrava ispitanika, nije opažena velika promjena QTcF intervala (tj. > 20 ms) pri koncentracijama selperkatiniha sličnima onima opaženima kod njegove primjene prema terapijskom režimu. Analiza odgovora na izloženost ukazala je na to da bi koncentracije više od terapijskih mogle produljiti QTc interval za > 20 ms.

U bolesnika liječenih selperkatinihom prijavljeno je produljenje QT intervala. Stoga će bolesnicima možda trebati privremeno prekinuti liječenje ili prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Retsevmo ocjenjivala se u odraslih bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET*, rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* i drugim solidnim tumorima pozitivnim na fuziju gena *RET* te u odraslih i adolescentnih bolesnika s MTC-om i mutacijom gena *RET* uključenih u multicentrično, otvoreno, neusporedno kliničko ispitivanje faze 1/2 pod nazivom LIBRETTO-001. Djelotvornost lijeka Retsevmo kod NSCLC-a pozitivnog na fuziju gena *RET* potvrđena je u ispitivanju faze 3 LIBRETTO-431 (vidjeti odlomak „Prethodno neliječen NSCLC pozitivan na fuziju gena *RET*“). Djelotvornost lijeka Retsevmo kod MTC-a s mutacijom gena *RET* potvrđena je u ispitivanju faze 3 LIBRETTO-531 (vidjeti odlomak „Medularni rak štitnjače (MTC) s mutacijom gena *RET* prethodno neliječen vandetanibom i kabožantinibom“).

Ispitivanje LIBRETTO-001 uključivalo je dva dijela: 1. fazu (postupno povećavanje doze) i 2. fazu (proširena primjena doze). Primarni cilj 1. faze bio je utvrditi preporučenu dozu selperkatiniba za 2. fazu. Primarni cilj 2. faze bio je ocijeniti protutumorsku aktivnost selperkatiniba utvrđivanjem ukupne stope odgovora (engl. *overall response rate*, ORR), koju je ocjenjivalo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo. Uključeni su bili bolesnici s mjerljivom ili nemjerljivom bolešću prema verziji 1.1 RECIST kriterija čiji su tumori pokazivali dokaze promjene u genu *RET*. Bolesnici s metastazama u SŽS-u mogli su sudjelovati ako im je stanje bilo stabilno, dok bolesnici sa simptomatskim primarnim tumorom u SŽS-u, metastazama, leptomeningealnom karcinomatozom ili kompresijom leđne moždine nisu mogli sudjelovati u ispitivanju. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici kod kojih se znalo da je primarni pokretač bolesti promjena u nekom drugom genu koji nije *RET*, kao ni bolesnici koji su imali klinički značajnu aktivnu kardiovaskularnu bolest ili infarkt miokarda u anamnezi te oni kojima je QTcF interval iznosio > 470 ms.

Bolesnici u 2. fazi ispitivanja primali su Retsevmo u dozi od 160 mg peroralno dvaput na dan do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Promjena u genu *RET* prospektivno se utvrđivala u lokalnim laboratorijima metodama sekvenciranja nove generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS), lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) ili fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa objektivnog odgovora (ORR) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su trajanje odgovora, preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

Prethodno neliječen NSCLC pozitivan na fuziju gena *RET*

LIBRETTO-431

Djelotvornost lijeka Retsevmo kod NSCLC-a pozitivnog na fuziju gena *RET* potvrđena je u ispitivanju LIBRETTO-431 – multicentričnom, randomiziranom, otvorenom, usporednom ispitivanju faze 3, u kojem se selperkatinib uspoređivao s kemoterapijom temeljenom na platini i pemetreksedom, u kombinaciji s pembrolizumabom ili bez njega, u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET*. U ispitivanju su mogli sudjelovati odrasli bolesnici s histološki potvrđenim, neresektabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za metastatsku bolest. Mogli su sudjelovati i bolesnici liječeni adjuvantnom ili neoadjuvantnom terapijom ako su posljednju dozu sistemske terapije primili najmanje 6 mjeseci prije randomizacije. Bolesnici su primali 160 mg selperkatiniba dvaput na dan (početna doza) ili kemoterapiju temeljenu na platini i pemetreksed u kombinaciji s pembrolizumabom ili bez njega. Bolesnici su bili stratificirani prema geografskoj regiji (Istočna Azija ili ostatak svijeta), statusu moždanih metastaza na početku ispitivanja prema ocjeni ispitivača (odsutne ili nepoznat status naspram prisutne) te prema tome je li ispitivač (prije randomizacije) namjeravao liječenje provoditi u kombinaciji s pembrolizumabom ili bez njega. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je PFS prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su OS, ORR/trajanje odgovora/stopu kontrole bolesti prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva, ORR/trajanje odgovora za intrakranijalnu bolest prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva te

vrijeme do pogoršanja plućnih simptoma prema upitniku za procjenu simptoma NSCLC-a (engl. *NSCLC-Symptom Assessment Questionnaire*, NSCLC-SAQ).

Od 261 bolesnika uključenog i randomiziranog u populaciju predviđenu za liječenje (ITT populacija, engl. *Intention To Treat*) u ispitivanju LIBRETTO-431, njih 212 stratificirano je na temelju ispitivačeve namjere da ih liječi pembrolizumabom (prije randomizacije) u populaciju predviđenu za liječenje pembrolizumabom. U populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom 129 bolesnika primalo je selperkatini, dok su 83 bolesnika primala kemoterapiju utemeljenu na platini i pemetreksed u kombinaciji s pembrolizumabom. Medijan dobi u populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom iznosio je 61,5 godina (raspon: 31 – 84 godine); 53,3% bolesnika bile su žene; 41,3% bolesnika bili su bijelci, 56,3% Azijci, a 1% crnci; 67,9% bolesnika nikad nije pušilo. U populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom 93% bolesnika imalo je metastatsku bolest, a 20,3% imalo je metastaze u SŽS-u na početku ispitivanja. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 – 1 (96,7%) ili 2 (3,3%). Najčešći fuzijski partner bio je KIF5B (44,8%), nakon kojega je slijedio CCDC6 (9,9%). U ispitivanju je ostvarena primarna mjera ishoda – poboljšanje PFS-a i u populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom i u ITT populaciji. Primarni rezultati za djelotvornost kod prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET* u populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom sažeto su prikazani u tablici 4 i na slici 1.

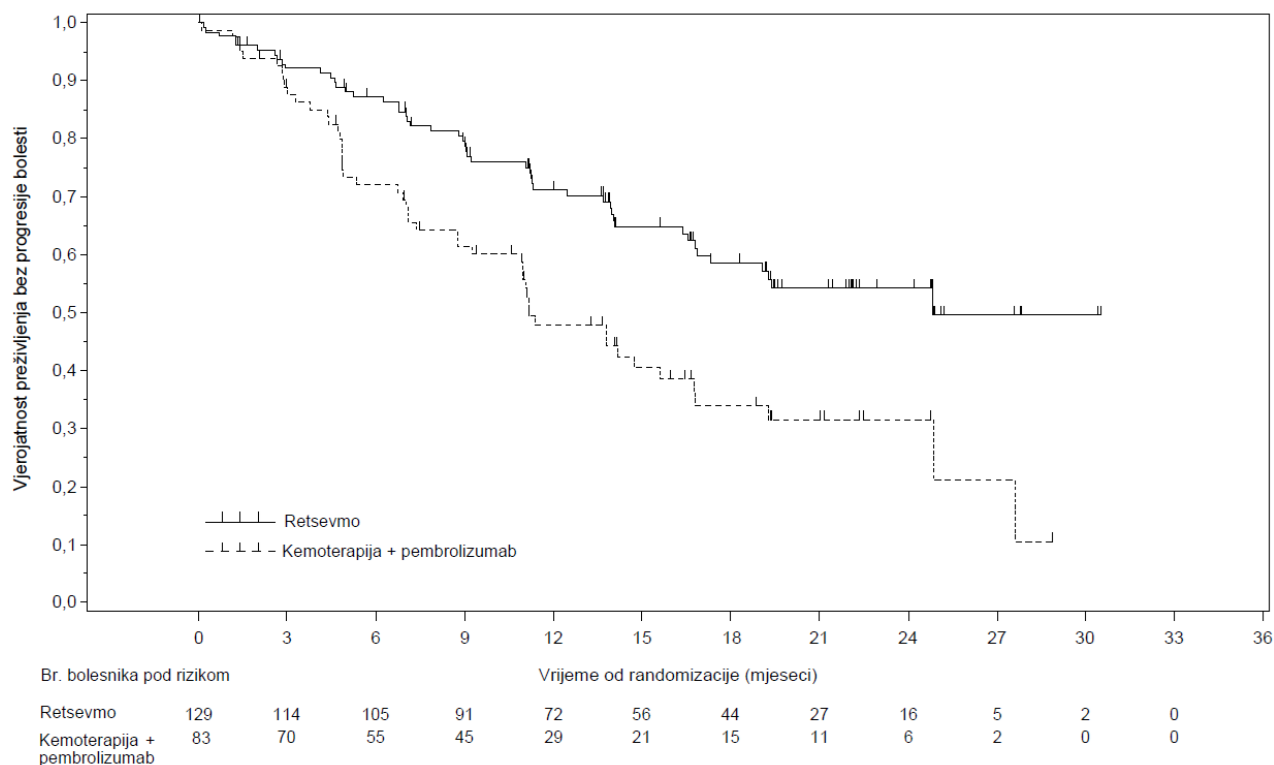
Tablica 4. LIBRETTO-431: Sažetak podataka o djelotvornosti (ocjena zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva, populacija predviđena za liječenje pembrolizumabom)

	selperkatini	Kontrolna skupina (kemoterapija utemeljena na platini i pemetreksed u kombinaciji s pembrolizumabom)
Preživljenje bez progresije bolesti	N = 129	N = 83
Medijan [mjeseci] (95 % CI)	24,84 (16,89; NP)	11,17 (8,77; 16,76)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,465 (0,309; 0,699)	
Stratificirana log rang p-vrijednost	0,0002	
24-mjesečna stopa PFS-a (%) (95 % CI)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
Objektivan odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)		
% (95 % CI)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
Potpun odgovor, n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Djelomičan odgovor, n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Trajanje odgovora *		
Medijan [mjeseci] (95 % CI)	24,18 (17,94; NP)	11,47 (9,66; 23,26)
Stopa (%) bolesnika s trajanjem odgovora		
24 mjeseca (95 % CI)	59,6 (47,5; 69,8)	22,8 (6,3; 45,5)

NP = ne može se procijeniti

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 17,97 mjeseci (25., 75. percentil: 12,32; 21,03) u skupini liječenoj selperkatini, odnosno 14,55 mjeseci (25., 75. percentil: 9,69; 20,73) u kontrolnoj skupini. Završni datum prikupljanja podataka: 1. svibnja 2023

Slika 1. LIBRETTO-431: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva, populacija predviđena za liječenje pembrolizumabom)



Završni datum prikupljanja podataka: 1. svibnja 2023

U vrijeme provedbe primarne analize PFS-a podaci za OS nisu bili zreli. U vrijeme ažurirane deskriptivne interim analize OS-a (43% unaprijed specificiranih događaja OS-a potrebnih za konačnu analizu, sa zaključavanjem podataka od 1. svibnja 2024.), u ITT populaciji primijećeno je 75 događaja u dvije skupine, a HR je iznosio 1,259 [95% CI: 0,777; 2,040]; $p = 0,3496$). Nakon 30 mjeseci procijenjeno ukupno preživljenje iznosilo je 71% (95% CI: 63; 78) i 76% (95% CI: 66; 84) u skupini koja je primala seliperkatiniib, odnosno u kontrolnoj skupini. Na OS može utjecati neravnoteža u terapijama nakon progresije. Od 68 bolesnika u kontrolnoj skupini koji su imali progresiju bolesti, 50 bolesnika (74%) primalo je seliperkatiniib pri progresiji bolesti. Od 71 bolesnika u skupini sa seliperkatiniibom koji su imali progresiju bolesti, 16 (23%) bolesnika primalo je kemoterapiju i/ili terapiju inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka, a 44 (62%) bolesnika nastavilo je primati seliperkatiniib.

U populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom, seliperkatiniib je značajno produljio vrijeme pogoršanja NSCLC simptoma prijavljenih od strane bolesnika, ocijenjeno prema ukupnom rezultatu NSCLC-upitnika za procjenu simptoma (povećanje ≥ 2 boda) u odnosu na kontrolnu skupinu (HR: 0,34 [95% CI: 0,20; 0,55]; medijan vremena nije postignut za skupinu liječenu seliperkatiniibom u odnosu na 1,9 mjeseci [95% CI: 0,7; 6,6]) za kontrolnu skupinu. Osim toga, seliperkatiniib je značajno produljio vrijeme do potvrđenog smanjenja tjelesne funkcije te je održao ukupnu kvalitetu života tijekom vremena.

LIBRETTO-001

Od 362 bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET* uključena u ispitivanje LIBRETTO-001, njih 69 prethodno nije bilo liječeno. Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 23 - 92 godine); 62,3% bolesnika bile su žene; 69,6% bolesnika bili su bijelci, 18,8% Azijci, a 5,8% crnci; 69,6% bolesnika nikad nije pušilo. Većina bolesnika (98,6%) imala je metastatsku bolest pri uključivanju u ispitivanje, a 23% ih je prema ocjeni ispitivača imalo metastaze u SŽS-u na početku ispitivanja. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (94,2%) ili 2 (5,8%). Najčešći fuzijski partner bio je KIF5B (69,6%), nakon kojega je slijedio CCDC6 (14,5%) i zatim NCOA4 (1,4%). Rezultati za djelotvornost u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena

RET sažeto su prikazani u tablici 5.

Tablica 5. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	69
Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	82,6 (71,6; 90,7)
Potpun odgovor, n (%)	5 (7,2)
Djelomičan odgovor, n (%)	52 (75,4)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan, 95% CI	20,23 (15,4; 29,5)
Stopa (%) bolesnika s trajanjem odgovora	
≥ 6 mjeseci (95% CI)	87,5 (75,5; 93,8)
≥ 12 mjeseci (95% CI)	66,7 (52,4; 77,6)

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 37,09 mjeseci (25., 75. percentil: 24,0; 45,1).

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023

Prethodno liječen NSCLC pozitivan na fuziju gena RET

Ukupno je 247 bolesnika u ispitivanju LIBRETTO-001 prethodno primilo kemoterapiju utemeljenu na platini. Medijan dobi iznosio je 61 godinu (raspon: 23 - 81 godine); 56,7% bolesnika bile su žene; 43,7% bolesnika bili su bijelci, 47,8% Azijci, a 4,9% crnci; 66,8% bolesnika nikad nije pušilo. Većina bolesnika (98,8%) imala je metastatsku bolest pri uključivanju u ispitivanje, a 31,2% ih je prema ocjeni ispitivača imalo metastaze u SŽS-u na početku ispitivanja. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (97,1%) ili 2 (2,8%). Najčešći fuzijski partner bio je KIF5B (61,9%), nakon kojega je slijedio CCDC6 (21,5%) i zatim NCOA4 (2,0%). Medijan broja prethodnih sistemskih terapija bio je 2 (raspon: 1 - 15), a 43,3% bolesnika (n = 107/247) prethodno je primilo 3 ili više sistemskih protokola; prethodne terapije uključivale su inhibitor PD1/PD-L1 (58,3%), inhibitor više kinaza (31,6%) i taksane (34,8%); 41,3% bolesnika primalo je neku drugu sistemsku terapiju. Rezultati za djelotvornost u prethodno liječenih bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena RET sažeto su prikazani u tablici 6.

Tablica 6. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	247
Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	61,5 (55,2; 67,6)
Potpun odgovor, n (%)	20 (8,1)
Djelomičan odgovor, n (%)	132 (53,4)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan (95% CI)	31,6 (20,4; 42,3)
Stopa (%) bolesnika s trajanjem odgovora	
≥ 6 mjeseci (95% CI)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 mjeseci (95% CI)	73,0 (65,0; 79,5)

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 39,52 mjeseca (25., 75. percentil: 24,6; 45,0).

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023

Odgovor u SŽS-u kod NSCLC-a pozitivnog na fuziju gena RET

U ispitivanju LIBRETTO-431, ORR u SŽS-u u populaciji predviđenoj za liječenje pembrolizumabom prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva iznosio je 82,4% (14/17; 95% CI: 56,6; 96,2) u 17 bolesnika s mjerljivim moždanim metastazama na početku ispitivanja liječenih

selperkatinihom u odnosu na 58,3% (7/12; 95% CI: 27,7; 84,4) u 12 bolesnika u kontrolnoj skupini. Potpun odgovor opažen je u 6/17 (35,3%) bolesnika u skupini liječenoj selperkatinihom u odnosu na 2/12 (16,7%) bolesnika u kontrolnoj skupini. Uz medijan praćenja trajanja odgovora od 9,92 mjeseca (95% CI: 7,66; 18,10) u skupini liječenoj selperkatinihom odnosno 12,68 mjeseci (95% CI: 2,79; NP) u kontrolnoj skupini, medijan trajanja odgovora uz selperkatinih nije bio dosegnut (95% CI: 7,62; NP), dok je u kontrolnoj skupini iznosio 13,4 mjeseca (95% CI: 3,45; NP). U 192 bolesnika s dostupnim snimkama mozga na početku ispitivanja, omjer hazarda specifičan za uzrok za vrijeme do progresije bolesti u SŽS-u prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva iznosio je 0,28 (95% CI: 0,12; 0,68) (HR: 0,17 [95% CI: 0,04; 0,69] za 150 bolesnika bez intrakranijalnih metastaza na početku ispitivanja te HR: 0,61 [95% CI: 0,19; 1,92] za 42 bolesnika s intrakranijalnim metastazama na početku ispitivanja). Prvi događaj progresije bolesti u SŽS-u zabilježen je u 8 bolesnika (6,7%) u skupini liječenoj selperkatinihom u odnosu na 13 bolesnika (18,1%) u kontrolnoj skupini.

U ispitivanju LIBRETTO-001 ORR u SŽS-u prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva iznosio je 84,6% (22/26; 95% CI: 65,1; 95,6) u 26 bolesnika s mjerljivom bolešću. Potpun odgovor opažen je u 7 (26,9%) bolesnika, a djelomičan odgovor u 15 (57,5%) bolesnika. Medijan trajanja odgovora u SŽS-u iznosio je 9,36 mjeseci (95% CI: 7,4; 15,3).

Rak štitnjače pozitivan na fuziju gena *RET* prethodno neliječen sistemskom terapijom

Među bolesnicima s rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* koji prethodno nisu bili liječeni drugom sistemskom terapijom osim radioaktivnog joda i koji su bili uključeni u ispitivanje LIBRETTO-001, 24 bolesnika mogla su se pratiti tijekom najmanje 6 mjeseci te su se smatrala pogodnima za ocjenu djelotvornosti. Medijan dobi iznosio je 60,5 godina (raspon: 20 – 84 godine), 58,3% bolesnika bili su muškarci, a 75% bolesnika bili su bijelci. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 – 1 (95,8%) ili 2 (4,2%). Svi su bolesnici (100%) imali metastatsku bolest u anamnezi. Prije uključivanja u ispitivanje 22 od 24 bolesnika (91,7%) bilo je liječeno radioaktivnim jodom pa su se stoga smatrali refraktornima na radioaktivni jod. Histološki tipovi bolesti zabilježeni u ta 24 bolesnika uključivali su papilarni tumor (n = 23) i slabo diferenciran tumor (n = 1). Najčešći fuzijski partner bio je CCDC6 (62,5%), nakon kojega je slijedio NCOA4 (29,2%). Rezultati za djelotvornost u bolesnika s rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* prethodno neliječenih sistemskom terapijom sažeto su prikazani u tablici 7.

Tablica 7. LIBRETTO-001: Objektivan odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	24
Objektivan odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	95,8 (78,9; 99,9)
Potpun odgovor, n (%)	5 (20,8)
Djelomičan odgovor, n (%)	18 (75,0)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan (95% CI)	NP (42,8; NP)
Stopa (%) bolesnika s trajanjem odgovora	
≥ 12 mjeseci (95% CI)	100,0 (NP; NP)
≥ 24 mjeseca (95% CI)	90,9 (50,8; 98,7)

NP = ne može se procijeniti

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 17,81 mjesec (25., 75. percentil: 9,2; 42,3).

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023

Prethodno liječen rak štitnjače pozitivan na fuziju gena *RET*

Među bolesnicima s rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* prethodno liječenima nekom drugom sistemskom terapijom osim radioaktivnog joda i uključenih u ispitivanje LIBRETTO-001, 41 bolesnika moglo se pratiti tijekom najmanje 6 mjeseci te ih se smatralo pogodnima za ocjenu djelotvornosti. Medijan dobi iznosio je 58 godina (raspon: 25 - 88 godina); 43,9% bolesnika bili su

muškarci; 58,5% bolesnika bili su bijelci, 29,3% Azijci, a 7,3% crnci. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (92,7%) ili 2 (7,3%). Svi su bolesnici (100%) imali metastatsku bolest. Bolesnici su prethodno primili medijan od 3 sistemske terapije (raspon: 1 - 7). Najčešće prethodne terapije uključivale su radioaktivni jod (73,2%) i inhibitor više kinaza (85,4%); 9,8% bolesnika primalo je neku drugu sistemske terapiju. Histološki tipovi bolesti zabilježeni u tog 41 bolesnika uključivali su papilarni tumor (n = 31), slabo diferenciran tumor (n = 5), anaplastični tumor (n = 4) i tumor Hurthleovih stanica (n = 1). Najčešći fuzijski partner bio je CCDC6 (61,0%), nakon kojega je slijedio NCOA4 (19,5%).

Rezultati za djelotvornost kod prethodno liječenog raka štitnjače pozitivnog na fuziju gena *RET* sažeto su prikazani u tablici 8.

Tablica 8. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	41
Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	85,4 (70,8; 94,4)
Potpun odgovor, n (%)	5 (12,2)
Djelomičan odgovor, n (%)	30 (73,2)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan (95% CI)	26,7 (12,1; NP)
Stopa (%) bolesnika s trajanjem odgovora	
≥ 12 mjeseci (95% CI)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 mjeseca (95% CI)	50,7 (30,4; 67,8)

NP = ne može se procijeniti

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 33,87 mjeseci (25., 75. percentil: 12,9; 44,8).

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023

Medularni rak štitnjače (MTC) s mutacijom gena RET prethodno neliječen vandetanibom i kabozantinibom

LIBRETTO-531

Djelotvornost lijeka Retsevmo kod MTC-a s mutacijom gena *RET* potvrđena je u ispitivanju LIBRETTO-531, multicentričnom, randomiziranom, otvorenom, usporednom ispitivanju faze 3, u kojem se seliperkatini uspoređivao s kabozantinibom ili vandetanibom (prema izboru ispitivača) u bolesnika s progresivnim, uznapredovalim MTC-om i mutacijom gena *RET* prethodno neliječenim inhibitorom kinaza. U ispitivanju su mogli sudjelovati odrasli ili adolescentni bolesnici s histološki potvrđenim, neresektabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim MTC-om koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorom kinaza. Bolesnici su primali seliperkatini u dozi od 160 mg dvaput na dan (početna doza) ili kabozantinib (140 mg jedanput na dan) odnosno vandetanib (300 mg jedanput na dan) prema izboru ispitivača. Bolesnici su bili stratificirani prema mutaciji gena *RET* (M918T ili druga) te prema odabranoj terapiji ako su bili randomizirani u kontrolnu skupinu (kabozantinib ili vandetanib). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je PFS prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su preživljenje bez neuspjeha liječenja (engl. *treatment failure-free survival*, TFFS) i usporednu podnošljivost, dok su druge sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale OS i ORR/trajanje odgovora prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva.

Od 291 bolesnika uključenog i randomiziranog u ITT populaciju u ispitivanju LIBRETTO-531, njih 193 randomizirana su u skupinu liječenu seliperkatini, a njih 98 u kontrolnu skupinu. Od 98 bolesnika randomiziranih u kontrolnu skupinu, njih 73 stratificirana su za primanje kabozantiniba, a njih 25 za primanje vandetaniba. Medijan dobi bolesnika u ITT populaciji iznosio je 55 godina (raspon: 12 – 84 godine); 37,1% bolesnika bile su žene; 69,4% bolesnika bili su bijelci, 27,7% Azijci, a 2,9% crnci. Većina je bolesnika (77%) pri uključivanju u ispitivanje imala metastatsku bolest.

Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 – 1 (98,3%) ili 2 (1%). Najčešća mutacija bila je M918T (62,5%). U ispitivanju je ostvarena primarna mjera ishoda – poboljšanje PFS-a u ITT populaciji. Rezultati za djelotvornost u ITT populaciji sažeto su prikazani u tablici 9 i na slici 2.

Tablica 9. LIBRETTO-531: Sažetak podataka o djelotvornosti (ocjena zaslijepljenog neovisnog povjerenstva, ITT populacija)

	Selperkatiniib	Kontrolna skupina (kabozantinib ili vandetanib)
Preživljenje bez progresije bolesti	N = 193	N = 98
Medijan [mjeseci] (95% CI)	NP (NP; NP)	16,76 (12,22; 25,10)
Omjer hazarda (95% CI)	0,280 (0,165; 0,475)	
Stratificirana log rang p-vrijednost	<0,0001	
Stopa 30-mjesečnog PFS-a (%) 95% CI	76,4 (66,5; 83,8)	24,8 (6,9; 48,3)
Preživljenje bez neuspjeha liječenja*	N = 193	N = 98
Medijan [mjeseci] (95% CI)	NP (NP; NP)	13,93 (11,27; 25,10)
Omjer hazarda (95% CI)	0,254 (0,153; 0,423)	
Stratificirana log rang p-vrijednost	<0,0001	
Stopa 30-mjesečnog TFFS-a (%) 95% CI	75,8 (65,9; 83,2)	25,3 (7,2; 48,8)
Objektivan odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)		
% (95% CI)	69,4 (62,4; 75,8)	38,8 (29,1; 49,2)
Potpun odgovor; n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Djelomičan odgovor; n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Trajanje odgovora[#]		
Medijan [mjeseci] (95% CI)	NP (NP; NP)	16,56 (10,41; NP)
Stopa (%) bolesnika s trajanjem odgovora		
≥ 24 mjeseca (95% CI)	79,1 (66,9; 87,2)	NP (NP; NP)

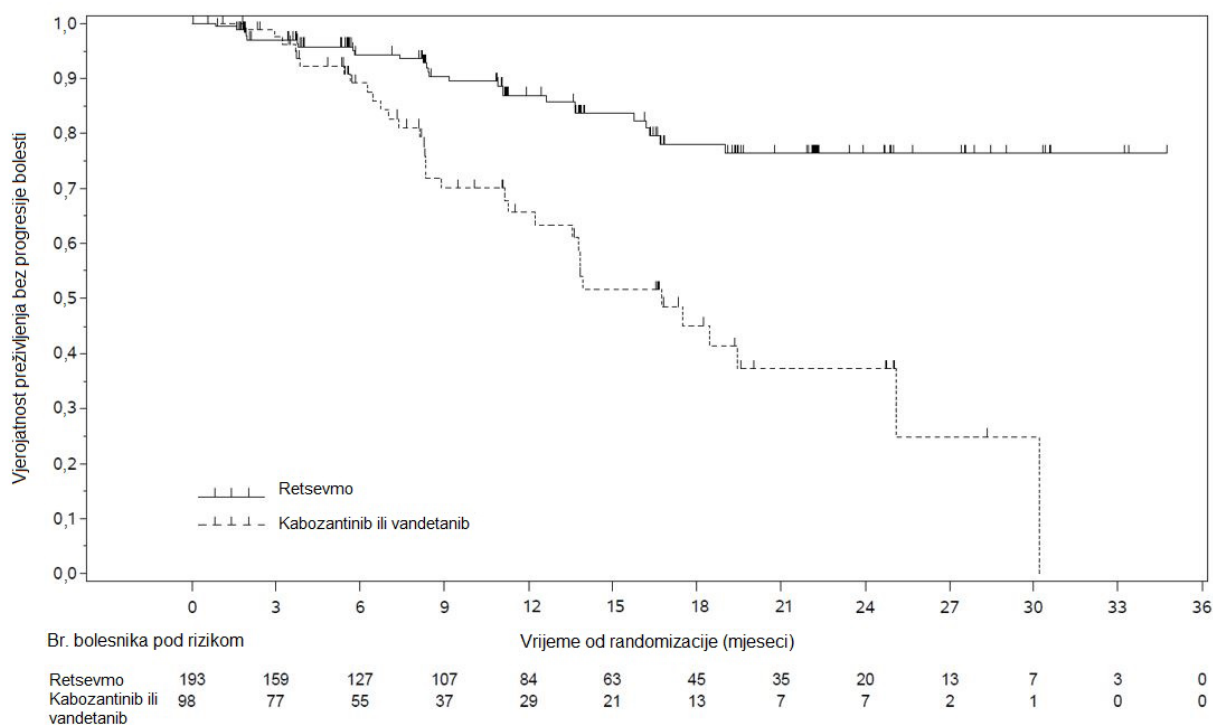
NP = ne može se procijeniti

*Preživljenje bez neuspjeha liječenja definira se kao vrijeme od randomizacije do prvog nastupa dokumentirane radiografske progresije bolesti prema verziji 1.1 RECIST kriterija ili pojave neprihvatljive toksičnosti koja je dovela do prekida liječenja prema ocjeni ispitivača ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

[#]Medijan trajanja praćenja iznosio je 11,14 mjeseci (25., 75. percentil: 5,62; 16,62) u skupini liječenoj selperkatiniibom te 12,81 mjesec (25., 75. percentil: 6,34; 15,51) u kontrolnoj skupini.

Završni datum prikupljanja podataka: 22. svibnja 2023

Slika 2. LIBRETTO-531: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva, ITT populacija)



Završni datum prikupljanja podataka: 22. svibnja 2023

U vrijeme provedbe primarne analize PFS-a opaženo je 18 događaja OS-a u objema skupinama. U ITT populaciji omjer hazarda za OS iznosio je 0,374 ([95% CI: 0,147; 0,949]). Stopa cenzuriranja iznosila je 95,9% u skupini liječenoj selperkatiniibom, a 89,8% u kontrolnoj skupini.

Usporedna podnošljivost ocjenjivala se u 242 bolesnika (skupina liječena selperkatiniibom, N=161; kontrolna skupina, N = 81). U skupini liječenoj selperkatiniibom zabilježen je statistički značajno manji udio vremena tijekom liječenja u kojem su bolesnici prijavili „velik teret nuspojava“ (8%) nego u kontrolnoj skupini (24%) (95% CI: -23%, -10%, $p < 0,0001$), što je ocijenjeno na temelju odgovora 3 „poprilično“ ili 4 „jako puno“ na pitanje GP5 u Upitniku za funkcionalnu ocjenu terapije za rak.

U kasnijoj analizi OS-a nakon završnog datuma prikupljanja podataka 11. ožujka 2024. opaženo je 26 događaja u objema skupinama, a omjer hazarda iznosio je 0,275 ([95% CI: 0,124; 0,608]). Omjer hazarda za PFS u toj je analizi iznosio 0,202 ([95% CI: 0,128; 0,320]), a ORR u skupini liječenoj selperkatiniibom bio je 82,4% u odnosu na 43,9% u kontrolnoj skupini.

LIBRETTO-001

Među 324 bolesnika s MTC-om i mutacijom gena *RET* uključena u ispitivanje LIBRETTO-001, njih 143 nisu bila prethodno liječena kabozantinibom i vandetanibom. Od tih bolesnika njih 116 prethodno nije bilo liječeno nekom drugom sistemskom terapijom, dok je njih 27 prethodno primalo neku drugu sistemsku terapiju. Među bolesnicima prethodno neliječenima kabozantinibom i vandetanibom medijan dobi iznosio je 57 godina (raspon: 15 - 87 godina), a 2 bolesnika (1,4%) bila su mlađa od 18 godina. 58,0% bolesnika bili su muškarci; 86,7% bolesnika bili su bijelci, 5,6% Azijci, a 1,4% crnci. Većina bolesnika (97,9%) imala je metastatsku bolest pri uključivanju u ispitivanje. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (95,9%) ili 2 (4,2%). Najčešća mutacija bila je M918T (60,1%), nakon koje su slijedile izvanstanične cisteinske mutacije (23,8%). Rezultati za djelotvornost u bolesnika s MTC-om i mutacijom gena *RET* prethodno neliječenih kabozantinibom i vandetanibom sažeto su prikazani u tablici 10.

Tablica 10. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	143
Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	82,5 (75,3; 88,4)
Potpun odgovor, n (%)	34 (23,8)
Djelomičan odgovor, n (%)	84 (58,7)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan (95% CI)	NP (51,3; NP)
Stopa (%) trajanja odgovora	
12 mjeseci (95% CI)	91,4 (84,6; 95,3)
24 mjeseca (95% CI)	84,1 (75,9; 89,7)

NP = ne može se procijeniti

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 39,4 mjeseca (25., 75. percentil: 32,3; 45,4).

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023

Prethodno liječen medularni rak štitnjače s mutacijom gena RET

Među bolesnicima s MTC-om i mutacijom gena *RET* uključenima u ispitivanje LIBRETTO-001, 152 bolesnika prethodno su bila liječena kabozantinibom i/ili vandetanibom te su se smatrala pogodnima za ocjenu djelotvornosti. Medijan dobi iznosio je 58 godina (raspon: 17 - 90 godina), a 1 bolesnik (0,7%) bio je mlađi od 18 godina; 63,8% bolesnika bili su muškarci; 90,1% bolesnika bili su bijelci, 1,3% Azijci, a 1,3% crnci. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (92,7%) ili 2 (7,2%). U 98,0% bolesnika utvrđena je metastatska bolest. Najčešća mutacija bila je M918T (65,1%), nakon koje su slijedile izvanstanične cisteinske mutacije (15,8%). Svi su bolesnici (100%, n = 152) prethodno primali sistemsku terapiju, uz medijan od 2 prethodna sistemska protokola, dok je 27,6% njih (n = 42) prethodno primilo 3 ili više sistemskih protokola. Rezultati za djelotvornost kod prethodno liječenog MTC-a s mutacijom gena *RET* sažeto su prikazani u tablici 11.

Tablica 11. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	152
Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	77,6 (70,2; 84,0)
Potpun odgovor, n (%)	19 (12,5)
Djelomičan odgovor, n (%)	99 (65,1)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan (95% CI)	45,3 (33,6; NP)
Stopa (%) trajanja odgovora	
≥ 12 mjeseci (95% CI)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 mjeseca (95% CI)	66,4 (56,3; 74,7)

NP = ne može se procijeniti

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 38,3 mjeseca (25., 75. percentil: 23,0; 46,1).

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023

Drugi solidni tumori pozitivni na fuziju gena *RET*

Djelotvornost se ocjenjivala u 52 bolesnika s tumorima pozitivnima na fuziju gena *RET*, osim NSCLC-a i raka štitnjače, kojima je bolest progredirala tijekom ili nakon prethodne sistemske terapije ili za koje nisu bile dostupne druge zadovoljavajuće mogućnosti liječenja. Medijan dobi iznosio je 54 godine (raspon: 21 - 85); 51,9% bolesnika bile su žene; 67,3% bolesnika bili su bijelci, 25,0% Azijci, a 5,8% crnci; funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (92,3%) ili 2 (7,7%), a 96,2% bolesnika imalo je metastatsku bolest. Četrdeset i sedam bolesnika (90,4%) prethodno je primilo sistemske terapije uz medijan od 2 sistemske terapije (raspon: 0 - 9), a 28,8% njih prethodno je primilo 3 ili više sistemskih terapija. Nijedan bolesnik prethodno nije bio liječen selektivnim *RET* inhibitorom. Najčešće vrste raka bile su rak gušterače (25%), rak kolona (25%) i rak žlijezda slinovnica (7,7%). Najčešći fuzijski partneri bili su NCOA4 (34,6%), CCDC6 (17,3%) i KIF5B (11,5%). Rezultati za djelotvornost kod solidnih tumora pozitivnih na fuziju gena *RET* izuzev NSCLC-a i raka štitnjače sažeto su prikazani u tablici 12 i tablici 13.

Tablica 12. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora

	Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva
N	52
Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
% (95% CI)	44,2 (30,5; 58,7)
Potpun odgovor, n (%)	3 (5,8)
Djelomičan odgovor, n (%)	20 (38,5)
Trajanje odgovora (mjeseci)*	
Medijan, 95% CI	37,19 (13,3; NP)
Stopa (%) trajanja odgovora	
≥ 6 mjeseci (95% CI)	84,7 (59,5; 94,8)
≥ 12 mjeseci (95% CI)	79 (53,1; 91,6)

*Medijan trajanja praćenja iznosio je 28,55 mjeseci (25., 75. percentil: 11,2; 40,9).

NP = ne može se procijeniti

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023

Tablica 13. LIBRETTO-001: Objektivni odgovor i trajanje odgovora prema vrsti tumora

Vrsta tumora	Bolesnici (N = 52)	ORR (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva)		Trajanje odgovora Raspon (mjeseci)
		n (%)	95% CI	
Rak gušterače	13	7 (53,8)	25,1; 80,8	2,50; 52,14
Kolorektalni rak	13	4 (30,8)	9,1; 61,4	1,84+; 13,31
Rak žlijezda slinovnica	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	5,72; 37,19
Kolangiokarcinom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,82
Nepoznato primarno sijelo	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,23
Sarkom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	31,44+
Rak dojke	2	djelomičan odgovor; potpun odgovor	NP	2,30+; 17,28
Ksantogranulom	2	ne može se procijeniti; ne može se procijeniti ^a	NP	NP
Karcinom kože	2	ne može se procijeniti; djelomičan odgovor	NP	14,82+
Karcinoid	1	djelomičan odgovor	NP	40,94+
Rak jajnika	1	djelomičan odgovor	NP	28,55+
Karcinosarkom pluća	1	ne može se procijeniti	NP	NP
Neuroendokrini tumor rektuma	1	ne može se procijeniti	NP	NP
Rak tankog crijeva	1	potpun odgovor	NP	24,54
Neuroendokrini tumor	1	djelomičan odgovor	NP	3,54+
Rak pluća malih stanica	1	stabilna bolest	NP	NP

+ označava odgovor koji je još u tijeku.

^a Jedan bolesnik s ksantogranulomom imao je bolest koju neovisno ocjenjivačko povjerenstvo nije moglo ocijeniti zato što je jedino sijelo bolesti bila koža. Prema ocjeni ispitivača, taj je bolesnik imao potpun odgovor.

CI = interval pouzdanosti, NP = nije primjenjivo, ORR = stopa objektivnog odgovora.

Završni datum prikupljanja podataka: 13. siječnja 2023

Zbog rijetkosti raka pozitivnog na fuziju gena *RET*, ocjenjivali su se bolesnici s različitim vrstama tumora, ali je za neke od njih bio dostupan ograničen broj bolesnika, pa je procijenjeni ORR prema vrsti tumora nepouzdan. ORR u cjelokupnoj populaciji ne odražava nužno očekivani odgovor kod specifične vrste tumora.

Pedijatrijska populacija

Do 13. siječnja 2023. godine 10 bolesnika s rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* u dobi od 12 do ≤ 21 godine liječeno je u ispitivanju LIBRETTO-121 – ispitivanju faze 1/2 koje se još uvijek provodi u pedijatrijskih bolesnika s uznapredovalim solidnim ili primarnim tumorom u SŽS-u s aktivirajućom promjenom u genu *RET*. Od tih 10 bolesnika, njih 8 je bilo mlađe od 18 godina. Od tih 10 bolesnika, njih 4 prethodno je bilo liječeno samo radioaktivnim jodom, 2 bolesnika prethodno su primala sistemsku terapiju koja nije uključivala radioaktivni jod, a 4 bolesnika prethodno nisu bila liječena nikakvom sistemskom terapijom. Prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva, stopa

objektivnog odgovora u svih 10 bolesnika iznosila je 60,0% (95% CI: 26,2; 87,8). Tri su bolesnika imala potvrđen potpun odgovor, a 3 bolesnika potvrđen djelomičan odgovor.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja selperkatina u bolesnika starih 6 mjeseci ili manje koji imaju solidne tumore (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu predaje rezultata ispitivanja selperkatina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije kod relapsa/refrakcije solidnih tumora, uključujući solidne tumore pozitivne na fuziju gena *RET*, medularni rak štitnjače s mutacijom gena *RET* i druge tumore s promjenom/aktivacijom gena *RET* (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika selperkatina ocjenjivala se u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim solidnim tumorima koji su primali dozu od 160 mg dvaput na dan, osim ako nije drugačije navedeno. AUC i C_{max} selperkatina u stanju dinamičke ravnoteže povećavali su se linearno do supra-dози proporcionalno u rasponu doza od 20 mg jedanput na dan do 240 mg dvaput na dan.

Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon približno 7 dana, a medijan omjera akumulacije nakon primjene doze od 160 mg dvaput na dan iznosio je 3,4. Srednja vrijednost C_{max} selperkatina (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV%]) u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 2980 (53%) ng/ml, dok je za AUC_{0-24h} iznosila 51 600 (58%) ng*h/ml.

Ispitivanja *in vivo* pokazuju da je selperkatina slab inhibitor P-gp-a.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da selperkatina u klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira niti inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da selperkatina u klinički relevantnim koncentracijama inhibira MATE1 i BCRP, ali ne i OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP i MATE2-K. Selperkatina bi mogao povisiti serumske vrijednosti kreatinina smanjenjem njegove tubularne sekrecije uslijed inhibicije prijenosnika MATE1.

Tvrda kapsula i filmom obložena tableta selperkatina su bioekvivalentne.

Apsorpcija

Retsevmo se nakon peroralne primjene doze od 160 mg brzo apsorbirao, uz T_{max} od približno 2 sata. Geometrijska srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti nakon peroralne primjene iznosila je 73,2% (raspon: 60,2 - 81,5%).

Učinak hrane

U usporedbi s vrijednostima AUC i C_{max} selperkatina natašte, u zdravih se ispitanika AUC selperkatina povećao za 9%, a njegov C_{max} smanjio za 14% nakon peroralne primjene jedne doze od 160 mg uz obrok s visokim udjelom masti. Te se promjene nisu smatrale klinički važnima. Stoga se selperkatina može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, srednja vrijednost (CV%) volumena distribucije (V_{ss}/F) selperkatina nakon njegove peroralne primjene u odraslih bolesnika iznosila je 203,1 (69%) l.

Devedeset i šest posto (96%) selperkatiniba vezuje se *in vitro* za proteine plazme ljudi i vezivanje nije ovisno o koncentraciji. Omjer koncentracije u krvi i plazmi iznosi 0,7.

Biotransformacija

Selperkatinib se prvenstveno metabolizira putem CYP3A4. Nakon peroralne primjene jedne [¹⁴C]-označene doze selperkatiniba od 160 mg u zdravih ispitanika, nepromijenjen selperkatinib činio je 86% izmjerenih radioaktivnih sastavnica u plazmi.

Eliminacija

Srednja vrijednost (CV%) klirensa (CL/F) selperkatiniba nakon njegove peroralne primjene u odraslih bolesnika iznosi 5,5 (45%) l/h, a poluvijek 26,5 sati. Nakon peroralne primjene jedne [¹⁴C]-označene doze selperkatiniba od 160 mg u zdravih ispitanika, 69% primijenjene radioaktivnosti pronađeno je u fecesu (14% u neizmijenjenom obliku), a 24% u mokraći (11,5% u neizmijenjenom obliku).

Posebne populacije

Dob, spol i tjelesna težina

Dob (raspon: 12 – 92 godine) ili spol nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku lijeka Retsevmo. U bolesnika tjelesne težine < 50 kg treba započeti liječenje lijekom Retsevmo dozom od 120 mg dvaput na dan, a u bolesnika tjelesne težine ≥ 50 kg dozom od 160 mg dvaput na dan.

Oštećenje jetrene funkcije

AUC_{0-∞} selperkatiniba povećao se za 7% u ispitanika s blagim te za 32% u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije prema Child-Pugh klasifikaciji. Stoga je izloženost selperkatinibu (AUC) u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A i B) nakon primjene doze od 160 mg usporediva s izloženosti u zdravih ispitanika.

AUC_{0-∞} selperkatiniba povećao se za 77% u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Dostupni su ograničeni klinički podaci o sigurnosti selperkatiniba u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Stoga se preporučuje prilagoditi dozu u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

U kliničkom farmakološkom ispitivanju u kojem se primjenjivala samo jedna doza selperkatiniba od 160 mg, izloženost (AUC) je bila nepromijenjena u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Lijek se nije ispitivao u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (eGFR < 15 ml/min) ni onih na dijalizi.

Pedijatrijska populacija

Prema ograničenim farmakokinetičkim podacima, C_{max} i AUC bili su slični u adolescentnih bolesnika u dobi od 12 do 18 godina i u odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Radi karakterizacije toksičnosti, provedena su ispitivanja ponovljenih doza na juvenilnim i adolescentnim/odraslim štakorima i adolescentnim/odraslim patuljastim svinjama. Organi zahvaćeni toksičnošću i u štakora i u patuljastih svinja bili su hematopoetski sustav, limfoidna tkiva, jezik, gušterača, probavni sustav, epifizna ploča rasta i reproduktivna tkiva mužjaka. Toksični učinci u tim organima načelno su bili reverzibilni, uz izuzetak toksičnosti za testise u adolescentnih/odraslih i juvenilnih životinja i promjena ploče rasta u juvenilnih štakora. Reverzibilna toksičnost u jajnicima opažena je samo u patuljastih svinja. Pri visokim je dozama toksičnost u probavnom sustavu patuljastih svinja uzrokovala morbiditet pri razinama izloženosti koje su općenito bile manje od izloženosti utvrđene u ljudi kod primjene preporučene doze. U jednom su ispitivanju na patuljastim svinjama ženke pokazivale blago i reverzibilno povećanje produljenja QTc intervala za približno 12% u odnosu na kontrolne životinje, odnosno 7% u odnosu na vrijednosti prije primjene doze. Organi u kojima je toksičnost opažena samo u štakora uključivali su sjekutić, jetru, vaginu, pluća, Brunnerovu

žlijezdu i mineralizaciju više tkiva povezanu s hiperfosfatemijom. Te toksičnosti, zabilježene samo u navedenim organima štakora, bile su reverzibilne.

Juvenilna toksičnost

Izloženost selperkatinihu približno 0,5 – 2 puta veća od izloženosti u odraslih ljudi uzrokovala je smrtnost štakora mlađih od 21 dana. Štakori stari 21 dan ili više podnosili su usporedivu izloženost.

U juvenilnih i adolescentnih/odraslih štakora i adolescentnih/odraslih patuljastih svinja s otvorenim pločama rasta kojima je primijenjen selperkatinih utvrđene su mikroskopske promjene u vidu hipertrofije, hiperplazije i displazije hrskavične ploče rasta (fize). Displazija ploča rasta u juvenilnih štakora bila je ireverzibilna i povezana sa smanjenom duljinom femura i smanjenjem mineralne gustoće kostiju. Promjene na kosturu opažene su pri razinama izloženosti ekvivalentnima onima opaženima u odraslih bolesnika liječenih preporučenom dozom od 160 mg dvaput na dan.

Juvenilni mužjaci štakora kojima je primijenjen selperkatinih te su ostavljeni da dosegnu reproduktivnu dob nakon prestanka primjene pokazali su smanjenu reproduktivnu izvedbu pri parenju s neliječnim ženkama štakora. Pri razini izloženosti približno 3,4 puta većoj od one kod primjene djelotvorne doze u odraslih opaženi su smanjeni indeksi plodnosti i kopulacije, povećan broj gubitaka zametaka prije i nakon implantacije te smanjen broj vijabilnih zametaka.

Genotoksičnost

Selperkatinih nije genotoksičan u terapijskim dozama. U mikronukleusnom testu *in vivo* na štakorima, selperkatinih je bio pozitivan pri koncentracijama > 7 puta većima od vrijednosti C_{max} kod primjene doze za ljude od 160 mg dvaput na dan. U mikronukleusnom testu *in vitro* na limfocitima iz ljudske periferne krvi opažen je dvosmislen odgovor pri koncentraciji približno 485 puta većoj od vrijednosti C_{max} kod primjene doze za ljude.

Mutageneza

Selperkatinih nije uzrokovao mutacije u bakterijskom testu mutagenosti.

Kancerogeneza

Nisu provedena dugoročna ispitivanja kojima bi se ocijenio kancerogeni potencijal selperkatiniha.

Embriotoksičnost/teratogenost

Prema podacima iz reproduktivnih ispitivanja na životinjama i s obzirom na mehanizam djelovanja, selperkatinih može naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnoći. Primjena selperkatiniha skotnim ženkama štakora tijekom organogeneze uz razine izloženosti majke približno jednake onima opaženima kod primjene preporučene doze za ljude od 160 mg dvaput na dan dovela je do smrti zametka i malformacija.

Reproduktivna toksičnost

Rezultati ispitivanja provedenih na štakorima i patuljastim svinjama ukazuju na to da bi selperkatinih mogao smanjiti plodnost mužjaka i ženki.

U ispitivanju plodnosti na mužjacima štakora opaženi su o dozi ovisna deplecija zametnih stanica i zadržavanje spermatida pri razinama izloženosti manjima od kliničkih prema AUC-u (20% kliničke izloženosti kod primjene preporučene doze za ljude). Ti su učinci bili povezani sa smanjenom težinom organa, smanjenom pokretljivošću spermija i povećanim brojem abnormalnih spermija pri razinama izloženosti na temelju AUC-a približno dvostruko većima od kliničke izloženosti kod primjene preporučene doze za ljude. Mikroskopski nalazi iz ispitivanja plodnosti na mužjacima štakora odgovarali su učincima opaženima u ispitivanjima ponovljenih doza na štakorima i patuljastim svinjama, u kojima je o dozi ovisna ireverzibilna degeneracija testisa bila povezana sa smanjenom količinom sperme u luminalnoj tekućini pasjemenika pri

razinama izloženosti manjima od kliničkih na temelju AUC-a (10 - 40% kliničke izloženosti kod primjene preporučene doze za ljude).

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja na ženka štakora opaženi su smanjenje broja estrusnih ciklusa i smrtnost zametaka pri razinama izloženosti na temelju AUC-a približno jednakima kliničkoj izloženosti kod primjene preporučene doze za ljude. U ispitivanjima ponovljenih doza na štakorima su pri klinički relevantnim razinama izloženosti na temelju AUC-a opaženi reverzibilna vaginalna mucifikacija uz kornifikaciju pojedinačnih stanica te promijenjeni estrusni ciklusi. U patuljastih su svinja pri razinama izloženosti manjima od kliničkih na temelju AUC-a (7 - 30% kliničke izloženosti kod primjene preporučene doze za ljude) opaženi smanjenje žutog tijela i/ili ciste žutog tijela.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
manitol
karmelozanatrij, umrežena
hidroksipropilceluloza
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica

Retsevmo 40 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, crni (E172)

Retsevmo 80 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Retsevmo 120 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Retsevmo 160 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Hladno oblikovani blisteri od aluminijske folije (CFAF) zatvoreni pokrovom od aluminijske folije. Jedno pakiranje sadrži 30, 56 ili 60 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. veljače 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. siječnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a stavku 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Radi dodatne potvrde djelotvornosti i sigurnosti selperkatina u liječenju bolesnika s rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena <i>RET</i> , nositelj odobrenja mora dostaviti završne podatke iz ispitivanja LIBRETTO-121.	30. lipnja 2025.
Radi dodatne potvrde djelotvornosti i sigurnosti selperkatina u liječenju bolesnika s rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena <i>RET</i> prethodno neliječenih sistemskom terapijom, nositelj odobrenja mora dostaviti završne podatke o kohorti 2 iz pivotalnog ispitivanja LIBRETTO-001.	31. prosinca 2025.
Radi dodatne potvrde djelotvornosti i sigurnosti selperkatina u liječenju bolesnika sa solidnim tumorima pozitivnim na fuziju gena <i>RET</i> izuzev NSCLC-a i raka štitnjače, nositelj odobrenja mora dostaviti završne podatke o bolesnicima sa solidnim tumorima pozitivnim na fuziju gena <i>RET</i> osim NSCLC-a i raka štitnjače uključenima u pivotalno ispitivanje LIBRETTO-001.	31. prosinca 2025.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

PLASTIČNA BOCA – KUTIJE ZA TVRDE KAPSULE OD 40 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule
selperkatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg selperkatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišten lijek treba zbrinuti na prikladan način.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1527/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Retsevmo 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

PLASTIČNA BOCA – NALJEPNICA ZA TVRDE KAPSULE OD 40 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule
selperkatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg selperkatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ako je unutarnja zaštitna folija oštećena, lijek se ne smije upotrijebiti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišten lijek treba zbrinuti na prikladan način.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly logotip

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1527/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

BLISTER PAKIRANJE – KUTIJE ZA TVRDE KAPSULE OD 40 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule
selperkatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg selperkatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tvrdih kapsula
42 tvrde kapsule
56 tvrdih kapsula
168 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišten lijek treba zbrinuti na prikladan način.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1527/004 (14 tvrdih kapsula)

EU/1/20/1527/005 (42 tvrde kapsule)

EU/1/20/1527/006 (56 tvrdih kapsula)

EU/1/20/1527/007 (168 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Retsevmu 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER PAKIRANJE – BLISTER KARTICA ZA TVRDE KAPSULE OD 40 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule
selperkatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

ujutro

navečer

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

**BLISTER PAKIRANJE – BLISTERI KOJI SE NALAZE U BLISTER KARTICAMA ZA
TVRDE KAPSULE OD 40 MG**

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 40 mg
selperkatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

PLASTIČNA BOCA – KUTIJE ZA TVRDE KAPSULE OD 80 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule
selperkatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 80 mg selperkatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula
120 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišten lijek treba zbrinuti na prikladan način.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1527/002 (60 tvrdih kapsula)

EU/1/20/1527/003 (120 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Retsevmo 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

PLASTIČNA BOCA – NALJEPNICA ZA TVRDE KAPSULE OD 80 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule
selperkatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 80 mg selperkatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula
120 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ako je unutarnja zaštitna folija oštećena, lijek se ne smije upotrijebiti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišten lijek treba zbrinuti na prikladan način.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly logotip

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1527/002 (60 tvrdih kapsula)

EU/1/20/1527/003 (120 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

BLISTER PAKIRANJE – KUTIJE ZA TVRDE KAPSULE OD 80 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule
selperkatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 80 mg selperkatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tvrdih kapsula
28 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
112 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišten lijek treba zbrinuti na prikladan način.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Retsevmo 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER PAKIRANJE – BLISTER KARTICA ZA TVRDE KAPSULE OD 80 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule
selperkatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

ujutro

navečer

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

**BLISTER PAKIRANJE – BLISTERI KOJI SE NALAZE U BLISTER KARTICAMA ZA
TVRDE KAPSULE OD 80 MG**

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 80 mg
selperkatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJE ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 40 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 40 mg filmom obložene tablete
selperkatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg selperkatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišten lijek treba zbrinuti na prikladan način.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1527/012 (30 filmom obloženih tableta)

EU/1/20/1527/013 (56 filmom obloženih tableta)

EU/1/20/1527/014 (60 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Retsevmu 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 40 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 40 mg tablete
selperkatini

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJE ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 80 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Retsevmo 80 mg filmom obložene tablete
selperkatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg selperkatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišten lijek treba zbrinuti na prikladan način.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1527/015 (30 filmom obloženih tableta)

EU/1/20/1527/016 (56 filmom obloženih tableta)

EU/1/20/1527/017 (60 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Retsevmu 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 80 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 80 mg tablete
selperkatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJE ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 120 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 120 mg filmom obložene tablete
selperkatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg selperkatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišten lijek treba zbrinuti na prikladan način.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1527/018 (30 filmom obloženih tableta)

EU/1/20/1527/019 (56 filmom obloženih tableta)

EU/1/20/1527/020 (60 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Retsevmu 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 120 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 120 mg tablete
selperkatiniib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJE ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 160 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 160 mg filmom obložene tablete
selperkatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 160 mg selperkatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišten lijek treba zbrinuti na prikladan način.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1527/021 (30 filmom obloženih tableta)

EU/1/20/1527/022 (56 filmom obloženih tableta)

EU/1/20/1527/023 (60 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Retsevmo 160 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 160 MG

1. NAZIV LIJEKA

Retsevmo 160 mg tablete
selperkatini

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule

selperkatiniib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Ova je uputa o lijeku napisana kao da je čita osoba koja uzima lijek. Ako dajete ovaj lijek svom djetetu, zamijenite „Vi“ i sve izvedenice te zamjenice koje se pojavljuju u tekstu izrazom „Vaše dijete“ i svim njegovim izvedenicama.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Retsevmo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Retsevmo
3. Kako uzimati Retsevmo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Retsevmo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Retsevmo i za što se koristi

Retsevmo je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar zvanu selperkatiniib.

Koristi se za liječenje sljedećih oblika raka uzrokovanih određenim abnormalnim promjenama u genu *RET*, koji su se proširili i/ili koji se ne mogu kirurški odstraniti:

- jedne vrste raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica, u odraslih osoba koje prethodno nisu bile liječene lijekom iz skupine *RET* inhibitora
- raka štitnjače (bilo koje vrste) u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina ako liječenjem radioaktivnim jodom, kad je ono prikladno, nije postignuta kontrola raka
- rijetke vrste raka štitnjače koji se zove medularni rak štitnjače, u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina
- solidnih tumora (raka) u drugim dijelovima tijela u odraslih osoba nakon što prethodnim terapijama nije postignuta kontrola raka

Vaš će liječnik provesti test kako bi utvrdio sadrži li Vaš tumor promjenu u genu *RET* i tako potvrdio je li Retsevmo prikladan za Vas.

Kako Retsevmo djeluje

U bolesnika čiji tumori imaju izmijenjen gen *RET* tijelo zbog te promjene proizvodi nepravilan protein *RET*, što može dovesti do nekontroliranog rasta stanica i razvoja raka. Retsevmo blokira djelovanje tog nepravilnog proteina *RET* i na taj način može usporiti ili zaustaviti rast raka. Također može pomoći smanjiti veličinu tumora.

Ako imate pitanja o tome kako Retsevmo djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Retsevmo

Nemojte uzimati Retsevmo

- ako ste alergični na selperkatini ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Retsevmo:

- ako imate plućne ili dišne tegobe osim raka pluća
- ako imate visok krvni tlak
- ako su Vam nakon snimanja elektrokardiograma (EKG) rekli da imate nepravilnost srčane provodljivosti koja se zove produljenje QT intervala.
- ako imate probleme sa štitnjačom ili vrijednostima hormona štitnjače
- Retsevmo može utjecati na plodnost žena i muškaraca, što može utjecati na Vašu sposobnost da imate djecu. Obratite se svom liječniku ako Vas to zabrinjava.
- ako ste nedavno imali značajno krvarenje

Retsevmo može uzrokovati reakcije preosjetljivosti kao što su vrućica, osip i bol. Ako se pojavi bilo koja od tih reakcija, obratite se svom liječniku. Nakon što ocijenjeni Vaše simptome, liječnik će možda tražiti da uzimate kortikosteroide dok Vam se ti simptomi ne ublaže.

Kod primjene lijeka Retsevmo može doći do brze razgradnje stanica raka (sindrom lize tumora). To može uzrokovati nepravilne otkucaje srca, zatajenje bubrega ili odstupanja u nalazima krvnih pretraga. Obratite se liječniku ako u povijesti bolesti imate bubrežne tegobe ili nizak krvni tlak, jer oni mogu povećati rizike povezane sa sindromom lize tumora.

Retsevmo može uzrokovati nepravilan rast ili oštećenje zgloba kuka u pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina). Ako osjećate bol u kuku ili koljenu ili šepate iz nepoznatog razloga, obratite se svom liječniku.

Pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“ i obratite se svom liječniku ako primijetite bilo kakve simptome.

Što će Vaš liječnik provjeravati prije i tijekom liječenja

- Retsevmo može uzrokovati tešku, po život opasnu ili smrtonosnu upalu pluća. Liječnik će Vas nadzirati prije i tijekom liječenja lijekom Retsevmo zbog moguće pojave simptoma. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji simptom plućnih tegoba, uključujući nedostatak zraka, kašalj i povišenu tjelesnu temperaturu.
- Retsevmo može utjecati na krvni tlak. Prije i tijekom liječenja lijekom Retsevmo mjerit će Vam se krvni tlak.
- Retsevmo može utjecati na rad jetre. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojave simptomi jetrenih tegoba, uključujući žuticu (žuta boja kože i očiju), gubitak teka, mučninu ili povraćanje ili bol u gornjem desnom dijelu trbuha.
- Retsevmo može dovesti do nepravilnosti na EKG-u. EKG pretrage provodit će se prije i tijekom liječenja lijekom Retsevmo. Obavijestite svog liječnika ako se onesvijestite, jer bi to mogao biti simptom nepravilnosti na EKG-u.
- Retsevmo može utjecati na rad štitnjače. Liječnik će Vam kontrolirati funkciju štitnjače prije i tijekom liječenja lijekom Retsevmo.
- Prije i tijekom liječenja lijekom Retsevmo redovito će se provoditi krvne pretrage kojima će se provjeravati rad jetre i vrijednosti elektrolita (poput natrija, kalija, magnezija i kalcija) u Vašoj krvi.
- Ako imate manje od 18 godina, liječnik će možda pratiti Vaš rast tijekom liječenja. Ako osjećate bol u kuku, koljenu ili nekom drugom dijelu noge, obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Retsevmo nije namijenjen za liječenje raka pluća u bolesnika mlađih od 18 godina.

Indikacije za primjenu kod raka štitnjače (uključujući medularni rak štitnjače) ne obuhvaćaju djecu mlađu od 12 godina.

Drugi lijekovi i Retsevmo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da prije uzimanja lijeka Retsevmo kažete svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove koji bi mogli povisiti koncentraciju lijeka Retsevmo u krvi:
 - klaritromicin (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija)
 - itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (koji se koriste se za liječenje gljivičnih infekcija)
 - atazanavir, ritonavir, kobicistat (koji se koriste za liječenje HIV infekcije / AIDS-a)
- lijekove koji bi mogli smanjiti učinkovitost lijeka Retsevmo:
 - karbamazepin (koristi se za liječenje epilepsije, bolova u živcima, bipolarnog poremećaja)
 - rifampicin (koji se koristi za liječenje tuberkuloze i nekih drugih infekcija)
 - gospina trava (biljni lijek koji se koristi za liječenje blage depresije i tjeskobe)
 - omeprazol, lansoprazol ili drugi inhibitori protonske pumpe (koji se koriste za liječenje žgaravice, želučanog vrieda i refluksa želučane kiseline). Ako uzimate bilo koji od tih lijekova, uzmite Retsevmo uz cjelovit obrok.
 - Ranitidin, famotidin ili drugi H2 blokatori (koji se koriste za liječenje želučanog vrieda i refluksa želučane kiseline). Ako uzimate bilo koji od tih lijekova, morate ih uzeti 2 sata nakon lijeka Retsevmo.
- lijekove kojima bi Retsevmo mogao povisiti koncentraciju u krvi:
 - repaglinid (koji se koristi za liječenje šećerne bolesti tipa 2 i reguliranje razine šećera u krvi)
 - dasabuvir (koji se koristi za liječenje hepatitisa C)
 - seleksipag (koji se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije)
 - digoksin (koji se koristi za liječenje srčanih poremećaja)
 - lovastatin i simvastatin (koji se koriste za liječenje visoke razine kolesterola)
 - dabigatran (koji se koristi za sprječavanje i liječenje krvnih ugrušaka)
- lijekove čija bi se djelotvornost mogla smanjiti kad se uzimaju zajedno s lijekom Retsevmo:
 - levotiroksin (koji se koristi za liječenje hipotireoze)

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Retsevmo se ne smije uzimati tijekom trudnoće jer njegov učinak na nerođeno dijete nije poznat.

Dojenje

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Retsevmo jer bi on mogao naškoditi dojenčetu. Nije poznato izlučuje li se Retsevmo u majčino mlijeko. Ne smijete dojiti još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze lijeka Retsevmo.

Kontracepcija

Preporučuje se da žene izbjegavaju trudnoću i da muškarci ne začinju dijete tijekom liječenja lijekom Retsevmo jer bi ovaj lijek mogao naškoditi djetetu. Ako postoji bilo kakva mogućnost da osoba koja uzima ovaj lijek zatrudni ili začne dijete, mora koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze lijeka Retsevmo.

Plodnost

Retsevmo može utjecati na Vašu sposobnost da imate djecu. Razgovarajte sa svojim liječnikom kako bi dobili savjet o očuvanju plodnosti prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Budite posebno oprezni kad upravljate vozilima i radite sa strojevima jer biste tijekom liječenja lijekom Retsevmo mogli osjećati umor ili omaglicu.

3. Kako uzimati Retsevmo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik, u dozi koja Vam je propisana. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka treba uzimati

Liječnik će propisati odgovarajuću dozu za Vas. Najveća preporučena doza je kako slijedi:

- tjelesna težina manja od 50 kg: 120 mg dvaput na dan
- tjelesna težina 50 kg ili više: 160 mg dvaput na dan

Retsevmo se uzima dvaput na dan, svaki dan u približno isto vrijeme, po mogućnosti ujutro i navečer. Ako se tijekom liječenja lijekom Retsevmo pojave određene nuspojave, liječnik će možda smanjiti dozu ili pak privremeno ili trajno prekinuti liječenje.

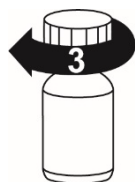
Kapsule možete uzimati s hranom ili bez nje. Kapsulu progutajte cijelu, s čašom vode. Nemojte žvakati, drobiti niti prelomiti kapsulu prije nego što je progutate.

Retsevmo je dostupan u blister pakiranjima i u bocama. Boca je zaštićena plastičnim navojnim zatvaračem.

Da biste otvorili bocu, pritisnite plastični navojni zatvarač prema dolje i okrenite ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu, kako je prikazano na slici.



Da biste zatvorili bocu, čvrsto navijte zatvarač u smjeru kazaljke na satu.



Ako uzmete više lijeka Retsevmo nego što ste trebali

Ako uzmete previše kapsula ili ako netko drugi uzme Vaš lijek, obratite se liječniku ili bolnici za savjet. Možda će biti potrebno medicinsko liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka Retsevmo

Ako povratite nakon uzimanja doze ili zaboravite uzeti dozu, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili dozu koju ste zaboravili uzeti ili koju ste povratili.

Ako prestanete uzimati Retsevmu

Nemojte prestati uzimati Retsevmu ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo što od sljedećega:

- plućne ili dišne tegobe osim raka pluća, čiji simptomi mogu biti nedostatak zraka, kašalj i povišena tjelesna temperatura (što se može javiti u više od 1 na 10 osoba)
- jetrene tegobe (koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba, a mogu biti povezane s odstupanjima u nalazima testova jetrene funkcije, kao što su povišene vrijednosti jetrenih enzima), uključujući žutu boju kože i očiju (žuticu), tamnu boju mokraće, gubitak teka, mučninu ili povraćanje ili bol u gornjem desnom dijelu trbuha
- alergijske reakcije koje se najčešće manifestiraju vrućicom i bolom u mišićima i zglobovima praćenim osipom (što se može javiti u do 1 na 10 osoba)
- visok krvni tlak (koji se može javiti u više od 1 na 10 osoba)
- krvarenje praćeno simptomima kao što je iskašljavanje krvi

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niske vrijednosti kalcija u krvi
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (npr. limfocita, neutrofila itd.)
- niske vrijednosti albumina u krvi
- zadržavanje tekućine koje može uzrokovati oticanje šaka ili gležnjeva (edem)
- proljev
- povišene vrijednosti kreatinina u krvi vidljive u testovima, koje mogu ukazivati na to da bubrezi ne rade kako treba (bubrežni poremećaji)
- iscrpljenost ili umor
- suha usta
- niske vrijednosti natrija u krvi
- smanjen broj krvnih pločica (trombocita), što može uzrokovati krvarenje i/ili nastanak modrica
- osip
- bol u trbuhu
- zatvor
- niske razine hemoglobina, što može uzrokovati anemiju
- niske vrijednosti magnezija u krvi
- mučnina
- glavobolja
- povraćanje
- simptomi krvarenja
- impotencija
- smanjen tek
- nepravilnosti na EKG-u
- niske vrijednosti kalija u krvi
- omaglica
- infekcija mokraćnih putova
- vrućica ili visoka tjelesna temperatura
- upala sluznice usne šupljine
- smanjena aktivnost štitnjače

Česte (mogu se javiti u više od 1 na 100 osoba)

- moguće nakupljanje limfe u ovojnici koja obavlja pluća ili u trbušnoj šupljini, što može dovesti do dišnih tegoba ili povećanja trbuha
- nepravilan rast ili oštećenje zgloba kuka koje uzrokuje bol ili šepanje u bolesnika mlađih od 18 godina

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Retsevmo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce ili blister kartici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti ako je unutarnja zaštitna folija oštećena ili ako su primjetni znakovi neovlaštena otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Retsevmo sadrži

Djelatna tvar je selperkatinib. Jedna tvrda kapsula sadrži 40 ili 80 mg selperkatiniba.

Drugi sastojci su:

- Sadržaj kapsule: bezvodni koloidni silicijev dioksid, mikrokristalična celuloza
- Ovojnica kapsule od 40 mg: želatina, titanijev dioksid (E171) i željezov oksid (E172).
- Ovojnica kapsule od 80 mg: želatina, titanijev dioksid (E171) i boja *Brilliant Blue FCF* (E133).
- Crna tinta: šelak, etanol (96%), izopropilni alkohol, butanol, propilenglikol, pročišćena voda, otopina amonijaka (koncentrirana), kalijev hidroksid, crni željezov oksid.

Kako Retsevmo izgleda i sadržaj pakiranja

Retsevmo 40 mg dolazi u obliku sive, neprozirne, tvrde želatinske kapsule s oznakama „Lilly”, „3977” i „40 mg” otisnutima crnom tintom.

Retsevmo 80 mg dolazi u obliku plave, neprozirne, tvrde želatinske kapsule s oznakama „Lilly”, „2980” i „80 mg” otisnutima crnom tintom.

Retsevmo dolazi u bijeloj, neprozirnoj bočici s plastičnim čepom na navoj koja sadrži 60 tvrdih kapsula od 40 mg odnosno 60 ili 120 tvrdih kapsula od 80 mg. Jedna kutija sadrži jednu bocu.

Retsevmo dolazi u blister pakiranju od 14, 42, 56 ili 168 tvrdih kapsula od 40 mg odnosno 14, 28, 56 ili 112 tvrdih kapsula od 80 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Retsevmo 40 mg filmom obložene tablete
Retsevmo 80 mg filmom obložene tablete
Retsevmo 120 mg filmom obložene tablete
Retsevmo 160 mg filmom obložene tablete
selperkatiniib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Ova je uputa o lijeku napisana kao da je čita osoba koja uzima lijek. Ako dajete ovaj lijek svom djetetu, zamijenite „Vi“ i sve izvedenice te zamjenice koje se pojavljuju u tekstu izrazom „Vaše dijete“ i svim njegovim izvedenicama.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Retsevmo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Retsevmo
3. Kako uzimati Retsevmo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Retsevmo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Retsevmo i za što se koristi

Retsevmo je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar zvanu selperkatiniib.

Koristi se za liječenje sljedećih oblika raka uzrokovanih određenim abnormalnim promjenama u genu *RET*, koji su se proširili i/ili koji se ne mogu kirurški odstraniti:

- jedne vrste raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica, u odraslih osoba koje prethodno nisu bile liječene lijekom iz skupine *RET* inhibitora
- raka štitnjače (bilo koje vrste) u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina ako liječenjem radioaktivnim jodom, kad je ono prikladno, nije postignuta kontrola raka
- rijetke vrste raka štitnjače koji se zove medularni rak štitnjače, u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina
- solidnih tumora (raka) u drugim dijelovima tijela u odraslih osoba nakon što prethodnim terapijama nije postignuta kontrola raka

Vaš će liječnik provesti test kako bi utvrdio sadrži li Vaš tumor promjenu u genu *RET* i tako potvrdio je li Retsevmo prikladan za Vas.

Kako Retsevmo djeluje

U bolesnika čiji tumori imaju izmijenjen gen *RET* tijelo zbog te promjene proizvodi nepravilan protein RET, što može dovesti do nekontroliranog rasta stanica i razvoja raka. Retsevmo blokira djelovanje tog nepravilnog proteina RET i na taj način može usporiti ili zaustaviti rast raka. Također može

pomoći smanjiti veličinu tumora.

Ako imate pitanja o tome kako Retsevmo djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Retsevmo

Nemojte uzimati Retsevmo

- ako ste alergični na selperkatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Retsevmo:

- ako imate plućne ili dišne tegobe osim raka pluća
- ako imate visok krvni tlak
- ako su Vam nakon snimanja elektrokardiograma (EKG) rekli da imate nepravilnost srčane provodljivosti koja se zove produljenje QT intervala.
- ako imate probleme sa štitnjačom ili vrijednostima hormona štitnjače
- Retsevmo može utjecati na plodnost žena i muškaraca, što može utjecati na Vašu sposobnost da imate djecu. Obratite se svom liječniku ako Vas to zabrinjava.
- ako ste nedavno imali značajno krvarenje

Retsevmo može uzrokovati reakcije preosjetljivosti kao što su vrućica, osip i bol. Ako se pojavi bilo koja od tih reakcija, obratite se svom liječniku. Nakon što ocijeni Vaše simptome, liječnik će možda tražiti da uzimate kortikosteroide dok Vam se ti simptomi ne ublaže.

Kod primjene lijeka Retsevmo može doći do brze razgradnje stanica raka (sindrom lize tumora). To može uzrokovati nepravilne otkucaje srca, zatajenje bubrega ili odstupanja u nalazima krvnih pretraga. Obratite se liječniku ako u povijesti bolesti imate bubrežne tegobe ili nizak krvni tlak, jer oni mogu povećati rizike povezane sa sindromom lize tumora.

Retsevmo može uzrokovati nepravilan rast ili oštećenje zgloba kuka u pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina). Ako osjećate bol u kuku ili koljenu ili šepate iz nepoznatog razloga, obratite se svom liječniku.

Pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“ i obratite se svom liječniku ako primijetite bilo kakve simptome.

Što će Vaš liječnik provjeravati prije i tijekom liječenja

- Retsevmo može uzrokovati tešku, po život opasnu ili smrtonosnu upalu pluća. Liječnik će Vas nadzirati prije i tijekom liječenja lijekom Retsevmo zbog moguće pojave simptoma. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji simptom plućnih tegoba, uključujući nedostatak zraka, kašalj i povišenu tjelesnu temperaturu.
- Retsevmo može utjecati na krvni tlak. Prije i tijekom liječenja lijekom Retsevmo mjerit će Vam se krvni tlak.
- Retsevmo može utjecati na rad jetre. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojave simptomi jetrenih tegoba, uključujući žuticu (žuta boja kože i očiju), gubitak teka, mučninu ili povraćanje ili bol u gornjem desnom dijelu trbuha.
- Retsevmo može dovesti do nepravilnosti na EKG-u. EKG pretrage provodit će se prije i tijekom liječenja lijekom Retsevmo. Obavijestite svog liječnika ako se onesvijestite, jer bi to mogao biti simptom nepravilnosti na EKG-u.
- Retsevmo može utjecati na rad štitnjače. Liječnik će Vam kontrolirati funkciju štitnjače prije i tijekom liječenja lijekom Retsevmo.
- Prije i tijekom liječenja lijekom Retsevmo redovito će se provoditi krvne pretrage kojima će se provjeravati rad jetre i vrijednosti elektrolita (poput natrija, kalija, magnezija i kalcija) u Vašoj krvi.
- Ako imate manje od 18 godina, liječnik će možda pratiti Vaš rast tijekom liječenja. Ako osjećate bol u kuku, koljenu ili nekom drugom dijelu noge, obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Retsevmo nije namijenjen za liječenje raka pluća u bolesnika mlađih od 18 godina.

Indikacije za primjenu kod raka štitnjače (uključujući medularni rak štitnjače) ne obuhvaćaju djecu mlađu od 12 godina.

Drugi lijekovi i Retsevmo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da prije uzimanja lijeka Retsevmo kažete svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove koji bi mogli povišiti koncentraciju lijeka Retsevmo u krvi:
 - o klaritromicin (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija)
 - o itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (koji se koriste se za liječenje gljivičnih infekcija)
 - o atazanavir, ritonavir, kobicistat (koji se koriste za liječenje HIV infekcije / AIDS-a)
- lijekove koji bi mogli smanjiti učinkovitost lijeka Retsevmo:
 - o karbamazepin (koristi se za liječenje epilepsije, bolova u živcima, bipolarnog poremećaja)
 - o rifampicin (koji se koristi za liječenje tuberkuloze i nekih drugih infekcija)
 - o gospina trava (biljni lijek koji se koristi za liječenje blage depresije i tjeskobe)
 - o omeprazol, lanzoprazol ili drugi inhibitori protonske pumpe (koji se koriste za liječenje žgaravice, želučanog vrieda i refluksa želučane kiseline). Ako uzimate bilo koji od tih lijekova, uzmite Retsevmo uz cjelovit obrok.
 - o Ranitidin, famotidin ili drugi H2 blokatori (koji se koriste za liječenje želučanog vrieda i refluksa želučane kiseline). Ako uzimate bilo koji od tih lijekova, morate ih uzeti 2 sata nakon lijeka Retsevmo.
- lijekove kojima bi Retsevmo mogao povišiti koncentraciju u krvi:
 - o repaglinid (koji se koristi za liječenje šećerne bolesti tipa 2 i reguliranje razine šećera u krvi)
 - o dasabuvir (koji se koristi za liječenje hepatitisa C)
 - o seleksipag (koji se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije)
 - o digoksin (koji se koristi za liječenje srčanih poremećaja)
 - o lovastatin i simvastatin (koji se koriste za liječenje visoke razine kolesterola)
 - o dabigatran (koji se koristi za sprječavanje i liječenje krvnih ugrušaka)
- lijekove čija bi se djelotvornost mogla smanjiti kad se uzimaju zajedno s lijekom Retsevmo:
 - o levotiroksin (koji se koristi za liječenje hipotireoze)

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Retsevmo se ne smije uzimati tijekom trudnoće jer njegov učinak na nerođeno dijete nije poznat.

Dojenje

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Retsevmo jer bi on mogao naškoditi dojenčetu. Nije poznato izlučuje li se Retsevmo u majčino mlijeko. Ne smijete dojiti još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze lijeka Retsevmo.

Kontracepcija

Preporučuje se da žene izbjegavaju trudnoću i da muškarci ne začinju dijete tijekom liječenja lijekom Retsevmo jer bi ovaj lijek mogao naškoditi djetetu. Ako postoji bilo kakva mogućnost da osoba koja uzima ovaj lijek zatrudni ili začne dijete, mora koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze lijeka Retsevmo.

Plodnost

Retsevmo može utjecati na Vašu sposobnost da imate djecu. Razgovarajte sa svojim liječnikom kako bi dobili savjet o očuvanju plodnosti prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Budite posebno oprezni kad upravljate vozilima i radite sa strojevima jer biste tijekom liječenja lijekom Retsevmo mogli osjećati umor ili omaglicu.

Retsevmo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Retsevmo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik, u dozi koja Vam je propisana. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka treba uzimati

Liječnik će propisati odgovarajuću dozu za Vas. Najveća preporučena doza je kako slijedi:

- tjelesna težina manja od 50 kg: 120 mg dvaput na dan
- tjelesna težina 50 kg ili više: 160 mg dvaput na dan

Retsevmo se uzima dvaput na dan, svaki dan u približno isto vrijeme, po mogućnosti ujutro i navečer. Ako se tijekom liječenja lijekom Retsevmo pojave određene nuspojave, liječnik će možda smanjiti dozu ili pak privremeno ili trajno prekinuti liječenje.

Tablete možete uzimati s hranom ili bez nje. Tabletu progutajte cijelu, s čašom vode. Nemojte žvakati, drobiti niti prelomiti tabletu prije nego što je progutate kako biste bili sigurni da ćete primiti točnu dozu.

U slučaju da imate poteškoća s gutanjem cijelih velikih tableta, razgovarajte sa svojim liječnikom o uzimanju više manjih tableta kako biste postigli propisanu dozu.

Ako uzmete više lijeka Retsevmo nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta ili ako netko drugi uzme Vaš lijek, obratite se liječniku ili bolnici za savjet. Možda će biti potrebno medicinsko liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka Retsevmo

Ako povratite nakon uzimanja doze ili zaboravite uzeti dozu, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili dozu koju ste zaboravili uzeti ili koju ste povratili.

Ako prestanete uzimati Retsevmo

Nemojte prestati uzimati Retsevmo ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo što od sljedećega:

- plućne ili dišne tegobe osim raka pluća, čiji simptomi mogu biti nedostatak zraka, kašalj i povišena tjelesna temperatura (što se može javiti u više od 1 na 10 osoba)

- jetrene tegobe (koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba, a mogu biti povezane s odstupanjima u nalazima testova jetrene funkcije, kao što su povišene vrijednosti jetrenih enzima), uključujući žutu boju kože i očiju (žuticu), tamnu boju mokraće, gubitak teka, mučninu ili povraćanje ili bol u gornjem desnom dijelu trbuha
- alergijske reakcije koje se najčešće manifestiraju vrućicom i bolom u mišićima i zglobovima praćenim osipom (što se može javiti u do 1 na 10 osoba)
- visok krvni tlak (koji se može javiti u više od 1 na 10 osoba)
- krvarenje praćeno simptomima kao što je iskašljavanje krvi

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niske vrijednosti kalcija u krvi
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (npr. limfocita, neutrofila itd.)
- niske vrijednosti albumina u krvi
- zadržavanje tekućine koje može uzrokovati oticanje šaka ili gležnjeva (edem)
- proljev
- povišene vrijednosti kreatinina u krvi vidljive u testovima, koje mogu ukazivati na to da bubrezi ne rade kako treba (bubrežni poremećaji)
- iscrpljenost ili umor
- suha usta
- niske vrijednosti natrija u krvi
- smanjen broj krvnih pločica (trombocita), što može uzrokovati krvarenje i/ili nastanak modrica
- osip
- bol u trbuhu
- zatvor
- niske razine hemoglobina, što može uzrokovati anemiju
- niske vrijednosti magnezija u krvi
- mučnina
- glavobolja
- povraćanje
- simptomi krvarenja
- impotencija
- smanjen tek
- nepravilnosti na EKG-u
- niske vrijednosti kalija u krvi
- omaglica
- infekcija mokraćnih putova
- vrućica ili visoka tjelesna temperatura
- upala sluznice usne šupljine
- smanjena aktivnost štitnjače

Česte (mogu se javiti u više od 1 na 100 osoba)

- moguće nakupljanje limfe u ovojnici koja obavija pluća ili u trbušnoj šupljini, što može dovesti do dišnih tegoba ili povećanja trbuha
- nepravilan rast ili oštećenje zgloba kuka koje uzrokuje bol ili šepanje u bolesnika mlađih od 18 godina

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Retsevmu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti ako je unutarnja zaštitna folija oštećena ili ako su primjetni znakovi neovlaštena otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Retsevmu sadrži

Djelatna tvar je selperkatinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 40, 80, 120 ili 160 mg selperkatiniba.

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, manitol, umrežena karmelozanatrij, hidroksipropilceluloza, natrijev stearilfumarat
- Film ovojnica: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, crveni željezov oksid (E172) [samo tablete od 80 mg, 120 mg i 160 mg], i crni željezov oksid (E172) [samo tablete od 40 mg, 80 mg i 120 mg]

Kako Retsevmu izgleda i sadržaj pakiranja

Retsevmu 40 mg dolazi u obliku svijetlo sive, okrugle filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „5340” s jedne strane i „Ret 40” s druge strane.

Retsevmu 80 mg dolazi u obliku tamno crveno-ljubičaste, okrugle filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „6082” s jedne strane i „Ret 80” s druge strane.

Retsevmu 120 mg dolazi u obliku svijetlo ljubičaste, okrugle filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „6120” s jedne strane i „Ret 120” s druge strane.

Retsevmu 160 mg dolazi u obliku svijetlo ružičaste, okrugle filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „5562” s jedne strane i „Ret 160” s druge strane.

Retsevmu je dostupan u blister pakiranjima od 30, 56 ili 60 filmom obloženih tableta od 40, 80, 120 i 160 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>