

**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 selperkatiniba.

### Retsevmo 80 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 80 mg selperkatiniba.

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 sa:

- uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na fuziju gena *RET* kojima je potrebna sistemska terapija nakon prethodnog liječenja imunoterapijom i/ili kemoterapijom utemeljenom na platini
- uznapredovalim rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena *RET* kojima je potrebna sistemska terapija nakon prethodnog liječenja sorafenibom i/ili lenvatinibom

Retsevmo je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina s uznapredovalim medularnim rakom štitnjače (engl. *medullary thyroid cancer*, MTC) i mutacijom gena *RET* kojima je potrebna sistemska terapija nakon prethodnog liječenja kabozantinom i/ili vandetanibom.

## 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 fuzije gena *RET* (NSCLC i nemedularni rak štitnjače) ili njegove mutacije (MTC) 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 povratu 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 1 Preporučene prilagodbe doze lijeka Retsevmo u slučaju nuspojava na temelju tjelesne težine**

<b>Prilagodba doze</b>	<b>Odrasli i adolescenti tjelesne težine <math>\geq 50</math> kg</b>	<b>Odrasli i adolescenti tjelesne težine <math>&lt; 50</math> kg</b>
<b>Početna doza</b>	160 mg peroralno dvaput na dan	120 mg peroralno dvaput na dan
<b>Prvo smanjenje doze</b>	120 mg peroralno dvaput na dan	80 mg peroralno dvaput na dan
<b>Drugo smanjenje doze</b>	80 mg peroralno dvaput na dan	40 mg peroralno dvaput na dan
<b>Treće smanjenje doze</b>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Trajno obustaviti liječenje selperkatiniibom ako se povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a 3. ili 4. stupnja ponavljaju unatoč prilagodbama doze.</li> </ul>
Preosjetljivost	Svi stupnjevi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>
Produljenje QT intervala	3. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako QTcF interval iznosi &gt; 500 ms, privremeno prekinuti primjenu dok se njegova vrijednost ne vrati na &lt; 470 ms ili na početnu vrijednost (vidjeti dio 4.4).</li> <li>• Nastaviti liječenje selperkatiniibom dozom smanjenom za jednu razinu.</li> </ul>
	4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>

Hipertenzija	3. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krvni tlak bolesnika mora biti pod kontrolom prije početka liječenja.</li> <li>• 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).</li> </ul>
	4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primjenu selperkatiniba treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može kontrolirati.</li> </ul>
Događaji krvarenja	3. ili 4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primjenu selperkatiniba treba privremeno prekinuti do oporavka na početno stanje.</li> <li>• Liječenje selperkatinibom treba trajno obustaviti u slučaju teških ili po život opasnih događaja krvarenja.</li> </ul>
Ostale nuspojave	3. ili 4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primjenu selperkatiniba treba privremeno prekinuti do oporavka na početno stanje.</li> <li>• Liječenje selperkatinibom treba trajno obustaviti u slučaju teških ili po život opasnih događaja.</li> </ul>

### 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  $\geq 65$  godina i mlađih bolesnika. Dostupni su ograničeni podaci za bolesnike u dobi od  $\geq 75$  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 NSCLC-om ili rakom štitnjače koji su pozitivni na fuziju gena *RET*.

Retsevmo je za liječenje MTC-a s mutacijom gena *RET* namijenjen bolesnicima u dobi od 12 ili više godina (vidjeti dio 5.1). Za MTC s mutacijom 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).

## Način primjene

Retsevmo je namijenjen za peroralnu primjenu.

Kapsule treba progutati cijele (bolesnici ne smiju otvarati, drobiti niti 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<sub>2</sub> 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**

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

U bolesnika koji su primali selperkatinih prijavljene su povišene vrijednosti ALT-a  $\geq 3$ . stupnja i povišene vrijednosti AST-a  $\geq 3$ . stupnja (vidjeti dio 4.8). Vrijednosti ALT-a i AST-a treba odrediti prije početka liječenja selperkatinih 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 selperkatinih (vidjeti dio 4.2).

#### Hipertenzija

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

#### Produljenje QT intervala

U bolesnika koji su primali selperkatinih prijavljeno je produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1). Selperkatinih 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 selperkatinih trebao iznositi  $\leq 470$  ms, a serumske vrijednosti elektrolita biti unutar normalnog raspona. Svim bolesnicima treba napraviti elektrokardiogram i odrediti serumske vrijednosti elektrolita nakon tjedan dana liječenja selperkatinih, 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 selperkatinih i tijekom liječenja. QT interval treba kontrolirati EKG-om češće kod bolesnika koji se istodobno liječe lijekovima za koje se zna da produljavaju QT interval. Možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu ili prilagoditi dozu selperkatinih (vidjeti dio 4.2).

#### Snažni induktori CYP3A4

Istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A4 treba izbjegavati zbog rizika od smanjene djelotvornosti selperkatinih (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 selperkatiniba (vidjeti dio 4.6).

### Plodnost

Nalazi iz nekliničkih ispitivanja 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 selperkatinib 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 selperkatiniba i uvesti liječenje steroidima. Ovisno o stupnju reakcija preosjetljivosti, možda će biti potrebno prilagoditi dozu selperkatiniba (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 selperkatinibom.

### Krvarenja

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

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku selperkatiniba

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

Iako je selperkatinib 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 selperkatiniba, 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  $C_{max}$  selperkatiniba za približno 6,5% odnosno 19%).

#### *Lijekovi koji bi mogli povisiti plazmatske koncentracije selperkatiniba*

Primjena jedne doze selperkatiniba od 160 mg istodobno s itrakonazolom, snažnim inhibitorom CYP3A, povećala je  $C_{max}$  i AUC selperkatiniba 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, itrakonazol, 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, roziglitazonom, 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, sakvinafirom, 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*.

Potreban je oprez kad se primjenjuje supstrat P-gp-a (npr. feksofenadin, dabigatraneteksilat, digoksin, kolhicin, saksagliptin) (vidjeti dio 5.2).

## 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 ukazala su

na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Primjena lijeka Retsevmo ne preporučuje se u trudnoći 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 selperkatiniib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Retsevmo i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku selperkatiniiba 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

Najčešće ozbiljne nuspojave su hipertenzija (0,9%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) (1,6%) i povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) (1,6%).

Trajna obustava liječenja lijekom Retsevmo zbog štetnih događaja koji su nastali tijekom liječenja, neovisno o tome jesu li pripisani lijeku, zabilježena je u 6,0% bolesnika. Nuspojave koje su dovele do trajne obustave liječenja (u 2 ili više bolesnika) uključivale su povišene vrijednosti ALT-a (0,4%), povišene vrijednosti AST-a (0,3%), preosjetljivost (0,4%) i trombocitopeniju (0,3%).

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u 746 bolesnika liječenih selperkatiniibom prikazane su u Tablici 3.

Nuspojave su razvrstane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

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).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Medijan trajanja liječenja selperkatiniibom iznosio je 11,07 mjeseci.

**Tablica 3 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali selperkatinib u monoterapiji (LIBRETTO-001)**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Selperkatinib (N=746)	
		Toksičnost bilo kojeg stupnja (%)	Toksičnost 3./4. stupnja (%)
Poremećaji imunološkog sustava <sup>a</sup>	<i>često</i> preosjetljivost <sup>c</sup>	5,2	1,7*
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>vrlo često</i> smanjen tek	14,1	0,1*
Poremećaji živčanog sustava	<i>vrlo često</i> glavobolja <sup>c</sup> omaglica <sup>c</sup>	24 14,6	1,5* 0,1*
Srčani poremećaji	<i>vrlo često</i> produljenje QT intervala na elektrokardiogramu <sup>c</sup>	18,1	4,0
Krvožilni poremećaji	<i>vrlo često</i> hipertenzija <sup>c</sup>	37,4	19,4
Poremećaji probavnog sustava	<i>vrlo često</i> bol u abdomenu <sup>c</sup> proljev <sup>c</sup> mučnina povraćanje konstipacija suha usta <sup>c</sup>	25,5 39,0 23,5 16,2 27,1 40,3	1,9* 3,5* 0,7* 0,9* 0,5* 0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>vrlo često</i> osip <sup>c</sup>	28,7	0,7*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>vrlo često</i> pireksija umor <sup>c</sup> edem <sup>c</sup>	14,3 38,2 38,7	0,1* 2,3* 0,5*
Pretrage <sup>b</sup>	<i>vrlo često</i> povišene vrijednosti ALT-a povišene vrijednosti AST-a smanjen broj trombocita smanjen broj limfocita snižene vrijednosti magnezija povišene vrijednosti kreatinina	49,5 55,0 34,5 46,2 25,6 39,1	10,6 9 3,0 16,1 0,5 1,2
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>vrlo često</i> krvarenje <sup>d</sup>	16,6	2,4

<sup>a</sup> Reakcije preosjetljivosti karakterizirao je makulopapularni osip kojem je često prethodila vrućica praćena artralgijama/mialgijama tijekom prvog ciklusa liječenja (obično između 7. i 21. dana)

<sup>b</sup> Na temelju laboratorijskih pretraga. Uključeni su samo bolesnici za koje su postojali nalazi dobiveni na početku ispitivanja i još najmanje jednom nakon početka ispitivanja.

<sup>c</sup> Konsolidirani pojmovi.

<sup>d</sup> Za dodatnu karakterizaciju vidjeti „Opis odabranih nuspojava“.

\*Uključuje samo nuspojavu 3. stupnja.

## Opis odabranih nuspojava

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

Prema nalazima laboratorijskih pretraga, povišene vrijednosti ALT-a i AST-a prijavljene su u 49,5% odnosno 55% bolesnika. Povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a 3. ili 4. stupnja prijavljena su u 10,6% odnosno 9,0% bolesnika.

Medijan vremena do prvog nastupa iznosio je 4,1 tjedan za porast vrijednosti AST-a (raspon: 0,7; 108,1) te 4,1 tjedan za porast vrijednosti ALT-a (raspon: 0,9; 111,1).

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*

Pregled podataka dobivenih EKG-om pokazao je da je u 6,2% bolesnika maksimalna vrijednost QTcF intervala nakon početka ispitivanja iznosila > 500 ms, dok je u njih 17,5% maksimalan porast početne vrijednosti QTcF intervala iznosio > 60 ms. U vrijeme posljednje ocjene nakon početka ispitivanja porast vrijednosti QTc intervala za > 60 ms prijavljen je u 2,6% bolesnika.

Nisu prijavljeni slučajevi *torsade de pointes*, iznenadne smrti, ventrikularne tahikardije, ventrikularne fibrilacije ni ventrikularne undulacije. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje 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 bolesnika koji su primali selperkatiniib iznosio je 29 mm Hg (raspon: -11; +96). Samo je u 13% bolesnika početni stupanj ostao nepromijenjen tijekom liječenja, dok je u njih 45% zabilježen porast vrijednosti krvnog tlaka za 1 stupanj, u 32,7% porast za 2 stupnja, a u 8,3% porast za 3 stupnja. Hipertenzija je prijavljena u 41,9% bolesnika koji su imali hipertenziju u anamnezi (3. stupnja u 26,9% bolesnika) i 34,2% onih bez hipertenzije u anamnezi (3. ili 4. stupnja u 14,1% bolesnika).

Sveukupno se u 19,4% bolesnika tijekom liječenja javila hipertenzija 3. stupnja (koja se definirala kao maksimalan sistolički krvni tlak veći od 160 mm Hg). Rezultati za dijastolički krvni tlak bili su slični, ali su njegova povišenja bila manje veličine.

Nijedan bolesnik nije trajno prekinuo liječenje zbog hipertenzije. Preporučuje se prilagoditi dozu bolesnicima u kojih se razvije hipertenzija (vidjeti dio 4.2). Liječenje selperkatiniibom 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, 24,7% (184/746) bolesnika koji su liječeni selperkatiniibom ranije su primili anti-PD-1/PD-L1 imunoterapiju. Preosjetljivost se javila kod ukupno 5,2% (39/746) bolesnika koji su primili selperkatiniib, uključujući preosjetljivost 3. stupnja u 1,7% (13/746) bolesnika.

Od 39 bolesnika koji su razvili preosjetljivost, 64,1% (25/39) imalo je NSCLC te su ranije primili anti-PD-1/PD-L1 imunoterapiju.

Preosjetljivost 3. stupnja javila se u 3,8% (7/184) bolesnika koji su ranije liječeni anti-PD-1/PD-L1 imunoterapijom.

Medijan vremena do nastupa događaja iznosio je 1,9 tjedana (raspon: 0,9 tjedana do 77 tjedana): 1,7 tjedana kod bolesnika prethodno liječenih anti-PD-1/PD-L1 imunoterapijom te 8,9 tjedana kod bolesnika koji nisu bili liječeni imunoterapijom.

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 2,4% bolesnika liječenih selperkatiniibom, uključujući

3 (0,4%) bolesnika koja su imala događaj krvarenja sa smrtnim ishodom: cerebralno krvarenje, krvarenje na mjestu traheostome odnosno hemoptizu. Medijan vremena do nastupa događaja iznosio je 12,8 tjedana (raspon: 0,1 - 124,3 tjedna).

U bolesnika s teškim ili po život opasnim krvarenjem potrebno je trajno obustaviti liječenje selperkatinihom (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). Sigurnost selperkatiniha u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena.

##### *Starije osobe*

Među bolesnicima koji su primali selperkatinih, njih 24,5% bilo je u dobi od  $\geq 65 - 74$  godine, 8,2% u dobi od  $75 - 84$  godine, a 1,07% u dobi od  $\geq 85$  godina. Učestalost prijavljenih ozbiljnih štetnih događaja bila je veća u bolesnika u dobi od  $\geq 65 - 74$  godine (43,2%),  $75 - 84$  godine (50,8%) i  $\geq 85$  godina (62,5%) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (29,8%).

Učestalost štetnih događaja koji su doveli do prekida liječenja selperkatinihom bila je veća u bolesnika u dobi od  $\geq 65 - 74$  godine (6,0%),  $75 - 84$  godine (13,1%) i  $\geq 85$  godina (12,5%) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (3,2%).

#### 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 VEGFR2, 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  $\mu$ M opažena značajna aktivnost vezivanja antagonista ( $> 50\%$ ) za 5-HT (serotoninski) prijenosnik (70,2% antagonista) i  $\alpha$ 2C-adrenoreceptor (51,7% antagonista). Koncentracija od 1  $\mu$ 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, 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* i rakom štitnjače 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. To je ispitivanje uključivalo 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 ORR-a, koji 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* te koji nisu odgovorili na standardno liječenje ili ga nisu podnosili. 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). Glavne mjere ishoda za djelotvornost bile su ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i trajanje odgovora prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija.

#### Prethodno liječen rak pluća nemalih stanica pozitivan na fuziju gena *RET*

Među bolesnicima s NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET* prethodno liječenima kemoterapijom utemeljenom na platini i uključenima u ispitivanje LIBRETTO-001, njih 218 moglo se pratiti tijekom najmanje 6 mjeseci te ih se smatralo pogodnima za ocjenu djelotvornosti. Primarna ocjena djelotvornosti za NSCLC pozitivan na fuziju gena *RET* temeljila se na prvih 105 od 218 uzastopno uključenih bolesnika. Bolesnici uključeni u ispitivanje LIBRETTO-001 imali su uznapredovali NSCLC s fuzijom gena *RET*. Većina je bolesnika imala neplanocelularni NSCLC, dok je jedan bolesnik imao planocelularni NSCLC. Medijan dobi u populaciji za primarnu analizu iznosio je 61 godinu (raspon: 23 - 81 godine); 41,0% bolesnika bili su muškarci; 52,4% bolesnika bili su bijelci, 38,1% Azijci, 4,8% crnci, a 3,8% Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci; 71,4% bolesnika nikad nije pušilo. Većina bolesnika (98%) imala je metastatsku bolest pri uključivanju u ispitivanje, a u 80% njih postavljena je dijagnoza bolesti stadija 4. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (98,1%) ili 2 (1,9%). U 98,1% bolesnika utvrđena je metastatska bolest. Svi su bolesnici (100%, n=105) prethodno primali sistemsku terapiju, uz medijan od 3 prethodna sistemska protokola (raspon: 1 - 15),

a njih 56,2% (n=59) prethodno je primilo 3 ili više sistemskih protokola; prethodne terapije uključivale su inhibitor PD1/PD-L1 (55,2%), inhibitor više kinaza (47,6%) i taksane (35,2%); 49,2% bolesnika primalo je neku drugu sistemsku terapiju. Najčešći fuzijski partner bio je KIF5B (56,2%), nakon kojega je slijedio CCDC6 (22,9%) i zatim NCOA4 (1,9%). Rezultati za djelotvornost kod prethodno liječenog NSCLC-a pozitivnog na fuziju gena *RET* sažeto su prikazani u Tablici 4.

**Tablica 4 Objektivni odgovor i trajanje odgovora**

	<b>Populacija za primarnu analizu Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva</b>	<b>Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva</b>
n	105	218
<b>Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)</b>		
n (%)	63,8	56,9
95% CI	(53,9; 73)	(50,0; 63,6)
Potpun odgovor, n (%)	2 (1,9)	9 (4,1)
Djelomičan odgovor, n (%)	65 (61,9)	115 (52,8)
<b>Trajanje odgovora (mjeseci)*</b>		
Medijan	17,5	17,5
95% CI	12,1; NP	12,5; NP

NP = ne može se procijeniti

\*Medijan trajanja praćenja iznosio je 15,67 mjeseci (25., 75. percentil: 12,1; 18,2) za prvih 105 bolesnika te 11,9 mjeseci (25., 75. percentil: 7,4; 15,9) za 218 bolesnika pogodnih za ocjenu djelotvornosti.

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

Od 253 bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET* (neovisno o skupu za analizu), njih 96 imalo je metastaze u SŽS-u, a 23 bolesnika mjerljive lezije u SŽS-u prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva. ORR u bolesnika pogodnih za ocjenu iznosio je 87% (20/23; 95% CI: 66,4; 97,2). Odgovor je trajao 9,36 mjeseci (raspon: 2,8 - 23,9+).

#### *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, njih 22 moglo se pratiti tijekom najmanje 6 mjeseci te ih se smatralo pogodnima za ocjenu djelotvornosti. Primarna ocjena djelotvornosti temeljila se na prvih 19 od 22 uzastopno uključena bolesnika. Medijan dobi u populaciji za primarnu analizu iznosio je 54 godine (raspon: 25 - 88 godina); 47,4% bolesnika bili su muškarci; 73,7% bolesnika bili su bijelci, 10,5% Azijci, 5,3% crnci, a 5,3% Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (89,5%) ili 2 (10,5%). Svi su bolesnici (100%) imali metastatsku bolest. Bolesnici su prethodno primili medijan od 4 sistemskih terapije (raspon: 1 - 7). Prethodne terapije uključivale su radioaktivni jod (84,2%) i inhibitor više kinaza (78,9%); 42,1% bolesnika primalo je neku drugu sistemsku terapiju. Histološki tipovi bolesti zabilježeni u tih 19 bolesnika uključivali su papilarni tumor (n = 13), slabo diferenciran tumor (n = 3), anaplastični tumor (n = 2) i tumor Hurthleovih stanica (n = 1). Najčešći fuzijski partner bio je CCDC6 (47,4%), nakon kojega je slijedio NCOA4 (31,6%).

Rezultati za djelotvornost kod prethodno liječenog raka štitnjače pozitivnog na fuziju gena *RET* sažeto su prikazani u Tablici 5.

**Tablica 5 Objektivni odgovor i trajanje odgovora**

	<b>Populacija za primarnu analizu Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva</b>	<b>Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva</b>
n	19	22
<b>Objektivni odgovor (potpuni odgovor + djelomičan odgovor)</b>		
n (%)	78,9	77,3
95% CI	(54,4; 93,9)	54,6; 92,2
Potpuni odgovor, n (%)	2 (10,5)	2 (9,1)
Djelomičan odgovor, n (%)	13 (68,4)	15 (68,2)
<b>Trajanje odgovora (mjeseci)*</b>		
Medijan	18,4	18,4
95% CI	(7,6; NP)	10,1; NP

NP = ne može se procijeniti

\*Medijan trajanja praćenja iznosio je 20,27 mjeseci (25., 75. percentil: 12,9; 25,4) za prvih 19 bolesnika te 20,27 mjeseci (25., 75. percentil: 12,6; 25,4) za 22 bolesnika pogodna za ocjenu djelotvornosti.

*Prethodno liječen medularni rak štitnjače s mutacijom gena RET*

Među bolesnicima s MTC-om i mutacijom gena *RET* prethodno liječenima kabozantinom i/ili vandetaninom i uključenima u ispitivanje LIBRETTO-001, njih 143 moglo se pratiti tijekom najmanje 6 mjeseci te ih se smatralo prikladnima za ocjenu djelotvornosti. Primarna ocjena djelotvornosti za MTC s mutacijom gena *RET* temeljila se na prvih 55 od 143 uzastopno uključena bolesnika. Medijan dobi u populaciji za primarnu analizu iznosio je 57 godina (raspon: 17 - 84 godine), a 1 bolesnik (1,3%) bio je mlađi od 18 godina; 65,5% bolesnika bili su muškarci; 89,1% bolesnika bili su bijelci, 0% Azijci, 1,8% crnci, a 7,3% Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Prijavljen funkcionalni ECOG status iznosio je 0 - 1 (95,0%) ili 2 (5,5%). U 98,2% bolesnika utvrđena je metastatska bolest. Najčešća mutacija bila je M918T (60%), nakon koje su slijedile izvanstanične cisteinske mutacije (12,7%). Svi su bolesnici (100%, n=55) prethodno primali sistemsku terapiju, uz medijan od 2 prethodna sistemska protokola, dok je 32,7% njih (n=18) prethodno primilo 3 ili više sistemskih protokola.

Rezultati za djelotvornost kod prethodno liječenog MTC-a s mutacijom gena *RET* sažeto su prikazani u Tablici 6.

**Tablica 6 Objektivni odgovor i trajanje odgovora**

	<b>Populacija za primarnu analizu Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva</b>	<b>Bolesnici pogodni za ocjenu djelotvornosti Ocjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva</b>
n	55	143
<b>Objektivni odgovor (potpun odgovor + djelomičan odgovor)</b>		
n (%)	69,1	69,2
95% CI	(55,2%; 80,9%)	(61,0; 76,7)
Potpun odgovor, n (%)	6 (10,9)	6 (4,2)
Djelomičan odgovor, n (%)	32 (58,2)	93 (65,0)
<b>Trajanje odgovora (mjeseci)*</b>		
Medijan	NP	NP
95% CI	(19,1; NP)	(19,1; NP)

NP = ne može se procijeniti

\*Medijan trajanja praćenja iznosio je 17,45 mjeseci (25., 75. percentil: 12,9; 22,0) za prvih 55 bolesnika te 10,05 mjeseci (25., 75. percentil: 5,9; 15,9) za 143 bolesnika pogodna za ocjenu djelotvornosti.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja selperkatiniba kod 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 selperkatiniba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije kod relapsa/refrakcije solidnih tumora, uključujući RET fuzijski pozitivne solidne tumore, RET mutirani medularni karcinom štitnjače i druge tumore s izmjenom/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 selperkatiniba 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  $C_{max}$  selperkatiniba 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  $C_{max}$  selperkatiniba (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 vitro* ukazuju na to da selperkatinib u klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira niti inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6.

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

## Apsorpcija

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

### *Učinak hrane*

U usporedbi s vrijednostima AUC i  $C_{max}$  selperkatiniiba natašte, u zdravih se ispitanika AUC selperkatiniiba 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 selperkatiniib može uzimati s hranom ili bez nje.

## Distribucija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, srednja vrijednost (CV%) volumena distribucije ( $V_{ss}/F$ ) selperkatiniiba nakon njegove peroralne primjene u odraslih bolesnika iznosila je 191 (69%) L. Devedeset i šest posto (96%) selperkatiniiba vezuje se *in vitro* za proteine plazme ljudi i vezivanje nije ovisno o koncentraciji. Omjer koncentracije u krvi i plazmi iznosi 0,7.

## Biotransformacija

Selperkatiniib se prvenstveno metabolizira putem CYP3A4. Nakon peroralne primjene jedne [ $^{14}C$ ]-označene doze selperkatiniiba od 160 mg u zdravih ispitanika, nepromijenjen selperkatiniib činio je 86% izmjerenih radioaktivnih sastavnica u plazmi.

## Eliminacija

Srednja vrijednost (CV%) klirensa (CL/F) selperkatiniiba nakon njegove peroralne primjene u odraslih bolesnika iznosi 6,0 (49%) l/h, a poluvijek 22 sata. Nakon peroralne primjene jedne [ $^{14}C$ ]-označene doze selperkatiniiba 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: 15 - 90 godina) ili spol nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku lijeka Retsevmo. U bolesnika tjelesne težine  $\leq 50$  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 $_{0-\infty}$  selperkatiniiba 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 selperkatiniibu (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 $_{0-\infty}$  selperkatiniiba povećao se za 77% u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Dostupni su ograničeni klinički podaci o sigurnosti selperkatiniiba 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 selperkatiniiba 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 štakorima i patuljastim svinjama. Organi zahvaćeni toksičnošću i u štakora i u patuljastih svinja bili su hematopoetski sustav, limfoidna tkiva, jezik, gušterača, epifizna ploča rasta i reproduktivna tkiva mužjaka. Toksični učinci u tim organima načelno su bili reverzibilni, uz izuzetak toksičnosti za testise. Reverzibilna toksičnost u jajnicima i probavnom sustavu 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.

#### Genotoksičnost

Selperkatinib nije genotoksičan u terapijskim dozama. U mikronukleusnom testu *in vivo* na štakorima, selperkatinib 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.

#### *Mutagenеза*

Selperkatinib nije uzrokovao mutacije u bakterijskom testu mutagenosti.

#### Kancerogeneza

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

#### Embriotoksičnost / teratogenost

Prema podacima iz reproduktivnih ispitivanja na životinjama i s obzirom na mehanizam djelovanja, selperkatinib može naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnica. Primjena selperkatiniaba 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 selperkatinib mogao smanjiti plodnost mužjaka i ženki.

U ispitivanju plodnosti na mužjacima štakora opaženi su o dozi ovisna deplecija zametnih stanica i zadržavanje spermata 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**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

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 i HDPE boci koja sadrži 120 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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://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 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.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **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:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Radi dodatne potvrde djelotvornosti i sigurnosti selperkatina u liječenju bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena <i>RET</i> , rakom štitnjače pozitivnim na fuziju gena <i>RET</i> i medularnim rakom štitnjače s mutacijom gena <i>RET</i> , nositelj odobrenja mora dostaviti završne podatke iz pivotalnog ispitivanja LIBRETTO-001 do	31. prosinca 2023.
Radi dodatne potvrde djelotvornosti i sigurnosti selperkatina u liječenju bolesnika s rakom pluća nemalih stanica pozitivnim na fuziju gena <i>RET</i> , nositelj odobrenja mora dostaviti izvješće o kliničkom ispitivanju faze 3 J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431), u kojem se selperkatina uspoređuje s terapijom utemeljenom na platini i pemetreksedom, u kombinaciji s pembrolizumabom ili bez njega, u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim neplanocelularnim NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena <i>RET</i> . Izvješće o kliničkom ispitivanju treba dostaviti do	31. listopada 2023.
Radi dodatne potvrde djelotvornosti i sigurnosti selperkatina u liječenju bolesnika s medularnim rakom štitnjače i mutacijom gena <i>RET</i> , nositelj odobrenja mora dostaviti izvješće o kliničkom ispitivanju faze 3 J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531), u kojem se selperkatina uspoređuje s kabozantinom ili vandetaninom (prema izboru ispitivača) u bolesnika s progresivnim, uznapredovalim MTC-om i mutacijom gena <i>RET</i> koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorom kinaza. Izvješće o kliničkom ispitivanju treba dostaviti do	28. veljače 2025.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJE ZA TVRDE KAPSULE OD 40 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Retsevmo 40 mg tvrde kapsule  
selperkatiniib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg selperkatiniiba.

**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**

**NALJEPNICA BOCE 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**

**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**

**NALJEPNICA BOCE ZA TVRDE KAPSULE OD 80 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Retsevmo 80 mg tvrde kapsule  
selperkatiniib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 80 mg selperkatiniiba.

**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**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Retsevmo 40 mg tvrde kapsule Retsevmo 80 mg tvrde kapsule selperkatinib

▼ 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 selperkatinib.

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
- raka štitnjače (bilo koje vrste) u odraslih osoba
- rijetke vrste raka štitnjače koji se zove medularni rak štitnjače, u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina

Retsevmo se može propisati ako se prethodnim terapijama nije postigla kontrola Vašeg raka pluća ili štitnjače.

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 visok krvni tlak
- ako su Vam nakon snimanja elektrokardiograma (EKG) rekli da imate nepravilnost srčane provodljivosti koja se zove produljenje QT intervala.
- 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.

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 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.
- 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.

### Djeca i adolescenti

Retsevmo nije namijenjen za liječenje raka pluća ili štitnjače u bolesnika mlađih od 18 godina, uz izuzetak medularnog raka štitnjače.

Indikacija za primjenu kod medularnog raka štitnjače ne obuhvaća 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)

- repaglinid (koji se koristi za liječenje šećerne bolesti tipa 2 i reguliranje razine šećera u krvi)
- dasabuvir (koristi se za liječenje hepatitisa C)
- seleksipag (koji se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije)
- digoksin (koji se koristi za liječenje srčanih poremećaja)
- 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.
- 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.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, 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. 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.

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

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.

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.

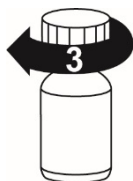
Kapsule možete uzimati s hranom ili bez nje. Kapsulu progutajte cijelu, s čašom vode. Nemojte žvakati, drobiti niti prelomiti kapsulu prije nego što je progutate.

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 primijeniti 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:

- 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)**

- suha usta
- proljev
- iscrpljenost ili umor
- zatvor
- glavobolja
- mučnina, bol u trbuhu, povraćanje
- smanjen tek
- zadržavanje tekućine koje može uzrokovati oticanje šaka ili gležnjeva (edem)
- povišene vrijednosti kreatinina u krvi u testovima, koje mogu ukazivati na to da bubrezi ne rade kako treba (bubrežni poremećaji)
- nepravilnosti na EKG-u
- smanjen broj krvnih pločica (trombocita), što može uzrokovati krvarenje i/ili nastanak modrica
- simptomi krvarenja
- vrućica ili visoka tjelesna temperatura
- osip

- omaglica
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- niske vrijednosti magnezija u krvi

### **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 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. 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

**Francuska**

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

**United Kingdom**  
Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

### **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:  
<http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG IV.**

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **Zaključci Europske agencije za lijekove:**

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.