

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Retsevmo 40 mg cápsulas

Retsevmo 80 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Retsevmo 40 mg cápsulas

Cada cápsula contém 40 mg de selpercatinib.

Retsevmo 80 mg cápsulas

Cada cápsula contém 80 mg de selpercatinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas.

Retsevmo 40 mg cápsulas

Cápsula opaca cinzenta, 6 x 18 mm (tamanho 2), com a inscrição “Lilly”, “3977” e “40 mg” a tinta preta.

Retsevmo 80 mg cápsulas

Cápsula opaca azul, 8 x 22 mm (tamanho 0), com a inscrição “Lilly”, “2980” e “80 mg” a tinta preta.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Retsevmo em monoterapia está indicado para o tratamento de adultos com:

- cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, com fusão do gene *RET* positiva não tratados previamente com um inibidor *RET*

Retsevmo em monoterapia está indicado para o tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com:

- cancro da tiroide avançado com fusão do gene *RET* positiva que são refratários ao iodo radioativo (se o iodo radioativo for apropriado).
- carcinoma medular da tiroide (CMT) avançado com mutação do gene *RET*.

## 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Retsevmo deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas.

### Diagnóstico do gene *RET*

A presença da fusão do gene *RET* (CPNPC e cancro da tiroide não medular) ou mutação do gene *RET* (CMT) deve ser confirmada por um teste validado antes do início do tratamento com Retsevmo.

### Posologia

A dose recomendada de Retsevmo com base no peso corporal é:

- Menos de 50 kg: 120 mg duas vezes por dia.
- 50 kg ou mais: 160 mg duas vezes por dia.

Se o doente vomitar ou falhar uma dose, deve ser instruído a tomar a dose seguinte à hora marcada; não deve ser tomada uma dose adicional.

O tratamento deve ser mantido até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A dose de selpercatinib deve ser reduzida em 50% em caso de administração concomitante com um inibidor forte do CYP3A. Se o inibidor do CYP3A for descontinuado, a dose de selpercatinib deve ser aumentada (após 3-5 semividas do inibidor) para a dose que estava a ser utilizada antes de o inibidor ter sido iniciado.

### *Ajustes posológicos*

O tratamento de algumas reações adversas pode requerer a interrupção da dose e/ou redução da dose como demonstrado na Tabela 1 e Tabela 2.

**Tabela 1. Recomendações de ajuste posológico de Retsevmo em caso de reações adversas baseadas no peso corporal**

| Ajuste posológico        | Adultos e adolescentes $\geq 50$ kg      | Adultos e adolescentes $< 50$ kg         |
|--------------------------|--|--|
| Dose inicial             | 160 mg, duas vezes por dia, por via oral | 120 mg, duas vezes por dia, por via oral |
| Primeira redução da dose | 120 mg, duas vezes por dia, por via oral | 80 mg, duas vezes por dia, por via oral  |
| Segunda redução da dose  | 80 mg, duas vezes por dia, por via oral  | 40 mg, duas vezes por dia, por via oral  |
| Terceira redução da dose | 40 mg, duas vezes por dia, por via oral  | Não aplicável                            |

**Tabela 2. Recomendações de ajuste posológico em caso de reações adversas**

| Reação adversa medicamentosa (RAM) |                  | Ajuste posológico  |
|------------------------------------|------------------|--|
| Aumento da ALT ou AST              | Grau 3 ou Grau 4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender a dose até a toxicidade regredir para o grau inicial (ver secções 4.4 e 4.8). Retomar o tratamento com um decréscimo de 2 níveis da dose.</li> <li>• Se, após um período mínimo de 2 semanas, selpercatinib for tolerado sem um aumento recorrente da ALT ou AST, aumentar a dose em 1 nível.</li> <li>• Se selpercatinib for tolerado sem recorrência durante um período mínimo de 4 semanas, aumentar para a dose utilizada antes da ocorrência de aumento de Grau 3 ou 4 da AST ou ALT.</li> <li>• Descontinuar permanentemente selpercatinib, se os aumentos de Grau 3 ou 4 da ALT ou AST forem recorrentes apesar dos ajustes posológicos.</li> </ul>  |
| Hipersensibilidade                 | Todos os Graus   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender a dose até a toxicidade regredir e iniciar o tratamento com corticosteroides numa dose de 1 mg/kg (ver secções 4.4 e 4.8). Retomar selpercatinib com uma dose de 40 mg duas vezes por dia, mantendo o tratamento com corticosteroides. Descontinuar selpercatinib, em caso de hipersensibilidade recorrente.</li> <li>• Se após um período mínimo de 7 dias, selpercatinib for tolerado sem hipersensibilidade recorrente, aumentar gradualmente a dose de selpercatinib em 1 nível por semana, até atingir a dose utilizada antes do início da reação de hipersensibilidade. Diminuir gradualmente a dose de corticosteroides depois de selpercatinib ser tolerado durante, pelo menos, 7 dias, com a dose final.</li> </ul> |
| Prolongamento do intervalo QT      | Grau 3           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender a dose caso ocorram intervalos QTcF &gt;500 ms até que os intervalos QTcF voltem a &lt;470 ms ou ao valor inicial (ver secção 4.4).</li> <li>• Retomar o tratamento com selpercatinib com a dose mais baixa seguinte.</li> </ul>  |
|                                    | Grau 4           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinuar permanentemente selpercatinib, se o prolongamento do intervalo QT se mantiver descontrolado após duas reduções da dose ou se o doente apresentar sinais ou sintomas de arritmia grave.</li> </ul>  |

|  |                  |   |
|--|------------------|---|
| Hipertensão                                    | Grau 3           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• A pressão arterial do doente deverá estar controlada antes de iniciar o tratamento.</li> <li>• Selpercatinib deve ser suspenso temporariamente em caso de hipertensão medicamente significativa até que esta volte a estar controlada com terapêutica anti-hipertensiva. O tratamento deve ser retomado com a dose mais baixa seguinte, se for clinicamente indicado (ver secções 4.4 e 4.8).</li> </ul> |
|  | Grau 4           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib deve ser permanentemente descontinuado se não for possível controlar a hipertensão medicamente significativa.</li> </ul>   |
| Acontecimentos hemorrágicos                    | Grau 3           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib deve ser suspenso até à recuperação do valor inicial. Retomar com uma dose reduzida.</li> <li>• Se os acontecimentos de Grau 3 ocorrerem novamente após a modificação da dose, descontinuar permanentemente selpercatinib.</li> </ul>  |
|  | Grau 4           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinuar permanentemente selpercatinib.</li> </ul>   |
| Doença pulmonar intersticial (DPI) /Pneumonite | Grau 2           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender selpercatinib até à resolução.</li> <li>• Retomar com uma dose reduzida.</li> <li>• Descontinuar selpercatinib em caso de DPI /pneumonite recorrentes.</li> </ul>  |
|  | Grau 3 ou Grau 4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinuar selpercatinib.</li> </ul>   |
| Outras reações adversas                        | Grau 3 ou Grau 4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib deve ser suspenso até à recuperação do valor inicial. Retomar com uma dose reduzida.</li> <li>• Se os acontecimentos de Grau 4 acontecerem novamente após a modificação da dose, descontinuar permanentemente selpercatinib.</li> </ul>  |

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade (ver secção 5.2).

Em geral, não se observaram diferenças nos acontecimentos adversos emergentes do tratamento nem na eficácia de selpercatinib entre doentes com idade  $\geq 65$  anos e doentes mais novos. Os dados disponíveis sobre doentes com idade  $\geq 75$  anos são limitados.

#### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Não existem dados disponíveis sobre doentes com doença renal em fase terminal ou submetidos a diálise (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

É importante manter uma monitorização rigorosa em doentes com compromisso da função hepática. Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh classe A) ou moderado (Child Pugh classe B). Em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh classe C) é recomendada uma dose de selpercatinib de 80 mg duas vezes por dia (secção 5.2).

### *População pediátrica*

Retsevmo não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos.

Não existem dados disponíveis sobre crianças ou adolescentes com CPNPC com fusão do gene *RET* positiva.

Retsevmo destina-se a ser utilizado a partir dos 12 anos de idade para o tratamento de doentes com CMT com mutação do gene *RET* e cancro da tiroide com fusão do gene *RET* positiva (ver secção 5.1). No caso de CMT com mutação do gene *RET* e cancro da tiroide com fusão do gene *RET* positiva, os dados disponíveis sobre crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade são muito limitados. A dose administrada aos doentes deve ser calculada em função do peso corporal (ver secção 4.2). Com base nos resultados de um estudo pré-clínico (ver secção 5.3), as placas de crescimento abertas em doentes adolescentes devem ser monitorizadas. A interrupção ou descontinuação da dose deve ser considerada com base na gravidade de qualquer anomalia nas placas de crescimento e numa avaliação individual de benefício-risco.

### Modo de administração

Retsevmo destina-se a administração oral.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras (os doentes não devem abrir, esmagar nem mastigar a cápsula antes de a engolirem) e podem ser tomadas com ou sem alimentos.

Os doentes devem tomar as doses aproximadamente à mesma hora, todos os dias.

Retsevmo deve ser tomado à refeição se for utilizado concomitantemente com um inibidor da bomba de prótons (ver secção 4.5).

Retsevmo deve ser administrado 2 horas antes ou 10 horas depois da administração de antagonistas do recetor H<sub>2</sub> (ver secção 4.5).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Doença Pulmonar Intersticial (DPI)/Pneumonite

Foram notificados casos de DPI/pneumonite graves, potencialmente fatais ou fatais em doentes tratados com selpercatinib (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite. Selpercatinib deve ser suspenso, e deve ser imediatamente investigada a presença de DPI nos doentes que apresentarem sintomas respiratórios agudos ou agravamento dos mesmos, que poderão indicar DPI (por exemplo, dispneia, tosse e febre) e devem ser tratados conforme medicamento adequado. Com base na gravidade da DPI/pneumonite, a dose de selpercatinib deve ser interrompida, reduzida ou permanentemente descontinuada (ver secção 4.2).

#### Aumento da alanina aminotransferase (ALT) /aspartato aminotransferase (AST)

Foram notificados aumentos de Grau  $\geq 3$  da ALT e Grau  $\geq 3$  da AST em doentes tratados com selpercatinib (ver secção 4.8). A ALT e a AST devem ser monitorizadas antes do início do tratamento com selpercatinib, de 2 em 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento, uma vez por mês nos 3 meses seguintes, ou como clinicamente apropriado. Com base no nível do aumento da ALT ou da AST, pode ser necessária uma alteração da dose de selpercatinib (ver secção 4.2).

#### Hipertensão

Foi notificada hipertensão em doentes tratados com selpercatinib (ver secção 4.8). A pressão arterial dos doentes deve estar controlada antes de iniciar o tratamento com selpercatinib, ser monitorizada durante o tratamento com selpercatinib e tratada conforme necessário com terapêutica anti-hipertensiva padrão. Com base no nível do aumento da pressão arterial, pode ser necessária uma

alteração da dose de selpercatinib (ver secção 4.2). Selpercatinib deve ser descontinuado permanentemente se não for possível controlar a hipertensão medicamente significativa com terapêutica anti-hipertensiva.

#### Prolongamento do intervalo QT

Foi notificado um prolongamento do intervalo QT em doentes tratados com selpercatinib (ver secção 5.1). Selpercatinib deve ser utilizado com precaução em doentes com algumas patologias, como a síndrome do QT longo congénita, síndrome do QT longo adquirida ou outras patologias que predisponham à ocorrência de arritmias. Os doentes devem ter um intervalo QTcF  $\leq 470$  ms e eletrólitos séricos dentro do intervalo normal antes de iniciar o tratamento com selpercatinib. Os eletrocardiogramas e os eletrólitos séricos devem ser monitorizados em todos os doentes após 1 semana de tratamento com selpercatinib, pelo menos uma vez por mês durante os primeiros 6 meses ou conforme clinicamente indicado, ajustando a frequência com base nos fatores de risco, incluindo diarreia, vômitos e/ou náuseas. A hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia devem ser corrigidas antes de iniciar o tratamento com selpercatinib e durante o tratamento. A monitorização do intervalo QT com ECGs deve ser mais frequente em doentes que requerem um tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

Pode ser necessária uma interrupção ou alteração da dose de selpercatinib (ver secção 4.2).

#### Hipotiroidismo

A ocorrência de hipotiroidismo foi notificada em doentes tratados com selpercatinib (ver secção 4.8). A avaliação laboratorial basal da função tiroideia é recomendada em todos os doentes. Os doentes com hipotiroidismo pré-existente devem ser tratados de acordo com a prática clínica padrão antes do início do tratamento com selpercatinib. Todos os doentes devem ser atentamente observados para deteção de sinais e sintomas da disfunção tiroideia durante o tratamento com selpercatinib. A função tiroideia deve ser monitorizada, periodicamente, durante todo o tratamento com selpercatinib. Os doentes que desenvolverem disfunção tiroideia devem ser tratados de acordo com a prática clínica padrão, contudo, alguns doentes podem apresentar resposta insuficiente à substituição com levotiroxina (T4) uma vez que selpercatinib poderá inibir a conversão de levotiroxina em triiodotironina (T3) e poderá ser necessária suplementação com liotironina (ver secção 4.5).

#### Indutores fortes do CYP3A4

A utilização concomitante de indutores fortes do CYP3A4 deve ser evitada devido ao risco de diminuição da eficácia de selpercatinib (ver secção 4.5).

#### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres e homens

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e, pelo menos, durante uma semana após a última dose de selpercatinib. Os homens com parceiras com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e, pelo menos, durante uma semana após a última dose de selpercatinib (ver secção 4.6).

#### Fertilidade

Com base nos resultados de segurança não-clínica, o tratamento com Retsevmo pode comprometer a fertilidade masculina e feminina (ver secções 4.6 e 5.3). Tanto os homens como as mulheres devem procurar aconselhamento sobre a preservação da fertilidade antes do tratamento.

#### Hipersensibilidade

Foi notificada hipersensibilidade em doentes tratados com selpercatinib sendo que a maioria dos acontecimentos foram observados em doentes com CPNPC tratados previamente com imunoterapia anti-PD-1/PD-L1 (ver secção 4.8). Os sinais e sintomas de hipersensibilidade incluíram febre, erupção

cutânea e artralgias ou mialgias concomitantemente com um decréscimo das plaquetas ou uma elevação das aminotransferases.

Em caso de hipersensibilidade, o tratamento com selpercatinib deve ser suspenso e deve ser iniciado o tratamento com corticosteroides. Com base no grau das reações de hipersensibilidade, pode ser necessário alterar a dose de selpercatinib (ver secção 4.2). O tratamento com corticosteroides deve ser mantido até o doente atingir a dose-alvo e depois diminuído gradualmente. Em caso de hipersensibilidade recorrente, selpercatinib deverá ser descontinuado permanentemente.

#### Hemorragias

Foram notificados acontecimentos hemorrágicos graves, incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com selpercatinib (ver secção 4.8).

Descontinuar permanentemente selpercatinib em doentes com hemorragias graves recorrentes ou potencialmente fatais (ver secção 4.2).

#### Síndrome de lise tumoral (SLT)

Foram observados casos de SLT em doentes tratados com selpercatinib. Os fatores de risco para a SLT incluem alta carga tumoral, insuficiência renal crónica pré-existente, oligúria, desidratação, hipotensão e urina ácida. Estes doentes devem ser monitorizados de perto e tratados conforme indicação clínica, e deve ser considerada uma profilaxia apropriada, incluindo hidratação.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de selpercatinib

Selpercatinib é metabolizado através do CYP3A4. Consequentemente, os medicamentos suscetíveis de influenciarem a atividade da enzima CYP3A4 podem alterar a farmacocinética de selpercatinib.

Selpercatinib é um substrato da glicoproteína-P (P-gp) e da Proteína De Resistência do Cancro da Mama (BCRP) *in vitro*. No entanto, estes transportadores não parecem limitar a absorção oral de selpercatinib, uma vez que a sua biodisponibilidade oral é de 73% e a sua exposição teve um aumento mínimo com a coadministração do inibidor da P-gp rifampicina (aumento de aproximadamente 6,5% e 19% na AUC<sub>0-24</sub> e C<sub>max</sub> de selpercatinib, respetivamente).

#### *Agentes que podem aumentar as concentrações séricas de selpercatinib*

A coadministração de uma única dose de 160 mg de selpercatinib com itraconazol, um inibidor forte do CYP3A, aumentou a C<sub>max</sub> e a AUC de selpercatinib em 30% e 130%, respetivamente, em comparação com a administração de apenas selpercatinib. Se for necessário administrar inibidores fortes do CYP3A e/ou P-gp, incluindo, entre outros, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazol e nefazodona, a dose de selpercatinib deve ser reduzida (ver secção 4.2).

#### *Agentes que podem diminuir as concentrações séricas de selpercatinib*

A coadministração de rifampicina, um indutor forte do CYP3A4, resultou num decréscimo de aproximadamente 87% e 70% da AUC e C<sub>max</sub> de selpercatinib, respetivamente, em comparação com a administração de apenas selpercatinib, pelo que deve ser evitada a utilização concomitante de indutores fortes do CYP3A4, incluindo, entre outros, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipericão (*Hypericum perforatum*).

#### Efeitos de selpercatinib na farmacocinética de outros medicamentos (aumento da concentração plasmática)

#### *Substratos sensíveis ao CYP2C8*

Selpercatinib aumentou a C<sub>max</sub> e a AUC de repaglinida (um substrato do CYP2C8) em aproximadamente 91% e 188%, respetivamente. Deve, por isso, evitar-se a coadministração com substratos sensíveis ao CYP2C8 (como, por exemplo, odiaquina, cerivastatina, enzalutamida,

paclitaxel, repaglinida, torasemida, sorafenib, rosiglitazona, buprenorfina, selexipag, dasabuvir e montelucaste).

#### *Substratos sensíveis ao CYP3A4*

Selpercatinib aumentou a  $C_{max}$  e a AUC de midazolam (um substrato do CYP3A4) em aproximadamente 39% e 54%, respectivamente. Deve, por isso, evitar-se a utilização concomitante de substratos sensíveis ao CYP3A4, (como, por exemplo, alfentanil, avanafil, bupirofona, conivaptan, darifenacina, darunavir, ebastina, lomitapida, lovastatina, midazolam, naloxegol, nisoldipina, saquinavir, sinvastatina, tipranavir, triazolam, vardenafil).

#### Coadministração com medicamentos que afetam o pH gástrico

Selpercatinib tem uma solubilidade dependente do pH, sendo menor quando o pH é mais elevado. Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de selpercatinib quando coadministrado com múltiplas doses diárias de ranitidina (antagonista do recetor de  $H_2$ ) administrado 2 horas antes da dose de selpercatinib.

#### Coadministração com medicamentos inibidores da bomba de prótons

A coadministração de múltiplas doses diárias de omeprazol (um inibidor da bomba de prótons) diminuiu a  $AUC_{0-INF}$  e  $C_{max}$  de selpercatinib, quando selpercatinib foi administrado em jejum. A coadministração de múltiplas doses diárias de omeprazol não alterou significativamente a  $AUC_{0-INF}$  e  $C_{max}$  de selpercatinib quando Retsevmo foi administrado com alimentos.

#### Coadministração com medicamentos que são substratos de transportadores

Selpercatinib inibe o transportador renal da proteína 1 de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1). Podem ocorrer interações *in vivo* de selpercatinib com substratos clinicamente relevantes do MATE1, como, por exemplo, a creatinina (ver secção 5.2).

Selpercatinib é um inibidor *in vitro* da P-gp e da BCRP. *In vivo*, o selpercatinib aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do dabigatrano, um substrato da P-gp, em 43% e 38%, respectivamente. Por isso, deve ter-se precaução quando está a ser utilizado um substrato sensível da P-gp (como, por exemplo: fexofenadina, dabigatrano etexilato, colchicina, saxagliptina), e particularmente com aqueles que têm uma janela terapêutica estreita (por exemplo digoxina) (ver secção 5.2).

#### Medicamentos que podem ser menos eficazes quando administrados com selpercatinib

Selpercatinib pode inibir a D2 deiodinase e assim diminuir a conversão de levotiroxina (T4) em triiodotironina (T3). Os doentes podem consequentemente apresentar uma resposta insuficiente à substituição com levotiroxina (T4) e poderá ser necessária a suplementação com liotironina (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres e homens

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e, pelo menos, durante uma semana após a última dose de selpercatinib. Os homens com parceiras com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e, pelo menos, durante uma semana após a última dose de selpercatinib.

## Gravidez

Não há dados disponíveis sobre a utilização de selpercatinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Retsevmo não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos. Só deve ser utilizado durante a gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

## Amamentação

Desconhece-se se o selpercatinib é excretado no leite materno. Não se pode excluir um risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Retsevmo e, pelo menos, durante uma semana após a última dose.

## Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de selpercatinib na fertilidade de seres humanos. Com base nos resultados de estudos em animais, a fertilidade masculina e feminina pode ficar comprometida durante o tratamento com Retsevmo (ver secção 5.3). Tanto os homens como as mulheres devem procurar aconselhamento sobre a preservação da fertilidade antes do tratamento.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Retsevmo pode ter uma influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Deve recomendar-se precaução aos doentes que conduzam ou utilizem máquinas, caso sintam fadiga ou tonturas durante o tratamento com Retsevmo (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves notificadas com maior frequência ( $\geq 1,0\%$ ) foram pneumonia (6,6%), hemorragia (3,2%), dor abdominal (2,9%), diarreia (2,0%), hipersensibilidade (1,9%), vômitos (1,8%), elevação da creatinina no sangue (1,6%), elevação da ALT (1,3%), elevação da AST (1,3%), pirexia (1,3%), fadiga (1,2%), náuseas (1,2%), cefaleias (1,1%), quilotórax (1,0%) e hipertensão (1,0%). Houve uma descontinuação permanente de Retsevmo devido a acontecimentos adversos emergentes do tratamento, independentemente da atribuição, em 9,6% dos doentes. As reações adversas mais frequentes que originaram a descontinuação permanente (3 ou mais doentes) foram elevação da ALT (0,7%), fadiga (0,6%), elevação da AST (0,5%), aumento da bilirrubina no sangue (0,4%), pneumonia (0,4%), trombocitopenia (0,4%) e hemorragia (0,4%).

#### Tabela com lista de reações adversas medicamentosas

As reações adversas medicamentosas notificadas nos doentes tratados com selpercatinib são apresentadas na Tabela 3.

As reações adversas medicamentosas estão classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA e frequência.

Os grupos de frequência foram definidos de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

A mediana do tempo de tratamento com selpercatinib foi de 30,09 meses.

**Tabela 3. Reações adversas medicamentosas em doentes tratados com selpercatinib em monoterapia (LIBRETTO-001; N=837)**

| Classe de sistema de órgãos do MedDRA                      | Termo comum MedDRA   |                           |                        |
|--|--|---------------------------|------------------------|
|  |  | Frequência de todos Graus | Frequência de Grau ≥ 3 |
| Infeções e infestações                                     | Pneumonia <sup>a</sup>   | Muito frequentes          | Frequentes             |
| Doenças do sistema imunitário <sup>b</sup>                 | Hipersensibilidade <sup>c</sup>                                  | Frequentes                | Frequentes*            |
| Doenças endócrinas   | Hipotiroidismo   | Muito frequentes          | -                      |
| Doenças do metabolismo e da nutrição                       | Redução do apetite   | Muito frequentes          | Pouco frequentes       |
| Doenças do sistema nervoso                                 | Cefaleias <sup>d</sup>   | Muito frequentes          | Frequentes             |
|  | Tonturas <sup>e</sup>  | Muito frequentes          | Pouco frequentes       |
| Cardiopatias   | Eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT <sup>f</sup> | Muito frequentes          | Frequentes             |
| Vasculopatias  | Hipertensão <sup>g</sup>   | Muito frequentes          | Muito frequentes       |
|  | Hemorragia <sup>h</sup>  | Muito frequentes          | Frequentes             |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino           | Doença pulmonar intersticial/Pneumonite <sup>i</sup>             | Frequentes                | Pouco frequentes       |
|  | Quilotórax   | Frequentes                | Pouco frequentes       |
| Doenças gastrointestinais                                  | Diarreia <sup>j</sup>  | Muito frequentes          | Frequentes*            |
|  | Boca seca <sup>k</sup>   | Muito frequentes          | -                      |
|  | Dor abdominal <sup>l</sup>                                       | Muito frequentes          | Frequentes*            |
|  | Obstipação   | Muito frequentes          | Pouco frequentes       |
|  | Náuseas  | Muito frequentes          | Frequentes*            |
|  | Vómitos <sup>m</sup>   | Muito frequentes          | Frequentes*            |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 | Ascite quilosa <sup>n</sup>                                      | Frequentes                | Pouco frequentes       |
|  | Erupção cutânea <sup>o</sup>                                     | Muito frequentes          | Pouco frequentes*      |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Edema <sup>p</sup>   | Muito frequentes          | Frequentes             |
|  | Fadiga <sup>q</sup>  | Muito frequentes          | Frequentes             |
|  | Pirexia  | Muito frequentes          | Pouco frequentes*      |
| Exames complementares de diagnóstico <sup>r</sup>          | Elevação da AST  | Muito frequentes          | Muito frequentes       |
|  | Elevação da ALT  | Muito frequentes          | Muito frequentes       |
|  | Diminuição da contagem de linfócitos                             | Muito frequentes          | Muito frequentes       |
|  | Diminuição do magnésio   | Muito frequentes          | Pouco frequentes       |
|  | Aumento da creatinina  | Muito frequentes          | Frequentes             |
|  | Diminuição da contagem de glóbulos brancos                       | Muito frequentes          | Frequentes             |
|  | Aumento da fosfatase alcalina                                    | Muito frequentes          | Frequentes             |
|  | Diminuição das plaquetas   | Muito frequentes          | Frequentes             |
|  | Diminuição do magnésio   | Muito frequentes          | Pouco frequentes       |
|  | Diminuição da hemoglobina  | Muito frequentes          | Frequentes             |
| Aumento da bilirrubina total                               | Muito frequentes   | Frequentes                |                        |

|  |                                       |                  |            |
|--|---------------------------------------|------------------|------------|
|  | Diminuição da contagem de neutrófilos | Muito frequentes | Frequentes |
|--|---------------------------------------|------------------|------------|

- <sup>a</sup> A pneumonia inclui pneumonia, infecção pulmonar, pneumonia aspirativa, empiema, consolidação pulmonar, infecção pleural, pneumonia bacteriana, pneumonia estafilocócica, pneumonia atípica, abscesso pulmonar, pneumonia por *pneumocystis jirovecii*, pneumonia pneumocócica e pneumonia sincicial respiratória viral.
- <sup>b</sup> As reações de hipersensibilidade caracterizaram-se por uma erupção cutânea maculopapular precedida de febre associada a artralguas/mialgias durante o primeiro ciclo de tratamento do doente (geralmente entre o 7º e o 21º dias).
- <sup>c</sup> Hipersensibilidade inclui hipersensibilidade farmacológica e hipersensibilidade.
- <sup>d</sup> Cefaleias incluem cefaleias, cefaleias sinusais e cefaleias de tensão.
- <sup>e</sup> Tonturas incluem tonturas, vertigens, pré-síncope e tontura postural.
- <sup>f</sup> Eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT inclui eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT e eletrocardiograma com intervalo QT anormal.
- <sup>g</sup> Hipertensão inclui hipertensão e tensão arterial elevada.
- <sup>h</sup> Hemorragia inclui epistaxe, hemoptise, contusão, hematúria, hemorragia retal, hemorragia vaginal, hemorragia cerebral, hematoma traumático, presença de urina com sangue, hemorragia conjuntival, equimose, sangramento gengival, hematoquezia, petéquias, bolha de sangue, hematoma espontâneo, hematoma da parede abdominal, hemorragia anal, angina bolhosa hemorrágica, coagulação intravascular disseminada, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraniana, hemorragia subcutânea, hemorragia hemorroidária, hematoma hepático, hemorragia intra-abdominal, hemorragia bucal, hemorragia esofágica, hematoma pélvico, hematoma periorbital, hemorragia periorbital, hemorragia faríngea, contusão pulmonar, púrpura, hematoma retroperitoneal, hemorragia cutânea, hemorragia subaracnoídea, divertículo hemorrágico intestinal, hematoma ocular, hematémese, hemorragia, acidente vascular cerebral hemorrágico, hemorragia hepática, hemorragia laríngea, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, menorragia, sangue oculto positivo, postar hemorragia processual, hemorragia pós-menopausa, hemorragia retiniana, hemorragia escleral, hemorragia subdural, hemotórax traumático, hemorragia tumoral, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia uterina e hematoma no local de punção vascular.
- <sup>i</sup> Doença pulmonar intersticial/pneumonite inclui pneumonite, pneumonite por radiação, doença pulmonar restritiva, síndrome do desconforto respiratório agudo, alveolite, bronquiolite, histiocitose de células de Langerhans e lesão por radiação pulmonar.
- <sup>j</sup> A diarreia inclui diarreia, incontinência anal, urgência para defecar, evacuações frequentes e hipermotilidade gastrointestinal.
- <sup>k</sup> Boca seca inclui boca seca e secura da mucosa.
- <sup>l</sup> A dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal, dor abdominal inferior e dor gastrointestinal.
- <sup>m</sup> O vômito inclui vômito, ânsia de vômito e regurgitação.
- <sup>n</sup> Ascite quilosa inclui ascite quilosa (LLTs MedDRA).
- <sup>o</sup> Erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, dermatite, esfoliação da pele, erupção cutânea macular, erupção cutânea eritematosa, urticária, dermatite alérgica, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea papular, erupção cutânea morbiliforme, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea vesicular, erupção cutânea em borboleta, erupção cutânea folicular, erupção cutânea generalizada, e erupção cutânea pustular.
- <sup>p</sup> Edema inclui edema periférico, edema facial, edema periorbital, inchaço facial, edema localizado, inchaço periférico, edema generalizado, edema palpebral, inchaço ocular, linfedema, edema genital, inchaço escrotal, angioedema, edema ocular, edema, edema escrotal, edema cutâneo, inchaço, edema orbital, inchaço testicular e inchaço vulvovaginal.
- <sup>q</sup> A fadiga inclui fadiga, astenia e mal-estar.
- <sup>r</sup> Com base em avaliações laboratoriais. A percentagem é calculada com base no número de doentes com uma avaliação no início do estudo e, pelo menos, uma avaliação posterior como denominador, que foi de 806 para a diminuição da contagem de linfócitos, 830 para a diminuição do magnésio, 814 para a diminuição da contagem de neutrófilo e 834 para os restantes.

- <sup>h</sup> Dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal, dor abdominal inferior, e dor gastrointestinal.
- <sup>i</sup> Diarreia inclui diarreia, incontinência anal, urgência na defecação, movimentos intestinais frequentes e hipermotilidade gastrointestinal.
- <sup>j</sup> Boca seca inclui boca seca e secura das mucosas.
- <sup>k</sup> Erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção macular, erupção pruriginosa, erupção papular, erupção morbiliforme.
- <sup>l</sup> Fadiga inclui fadiga, astenia e mal-estar.
- <sup>m</sup> Edema inclui edema periférico, edema da face, edema periorbital, inchaço da face, inchaço periférico, edema localizado, edema da pálpebra, inchaço do olho, linfedema, edema orbital, edema do olho, edema, inchaço, edema escrotal e inchaço escrotal.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Elevações das aminotransferases (AST / ALT aumentadas)*

Com base na avaliação laboratorial, foram notificadas elevações da ALT e AST em 56,7% e 61,3% dos doentes, respetivamente. Foram notificadas elevações da ALT ou AST de Grau 3 ou 4 em 12,2% e 10,4% dos doentes, respetivamente.

A mediana do tempo até à primeira ocorrência foi: elevação da AST 4,7 semanas (intervalo: 0,7; 227,9), elevação da ALT 4,4 semanas (intervalo: 0,9; 186,1).

Recomenda-se o ajuste da dose em doentes que tenham uma elevação da ALT ou AST de Grau 3 ou 4 (ver secção 4.2).

##### *Prolongamento do intervalo QT*

Nos 837 doentes com ECG, a revisão dos dados mostrou que 8,1% dos doentes tinha um valor máximo do QTcF pós-baseline >500 msec, e 21,6% dos doentes registaram um aumento máximo do intervalo QTcF >60 msec pós-baseline. No momento da última medição pós-baseline, foi notificado um aumento do valor do QTc >60 msec em 2,0% dos doentes.

Não foram notificados casos de *Torsade de pointes*, morte súbita, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, ou *flutter* ventricular relacionados com selpercatinib. Um doente (0,1%) descontinuou o tratamento devido ao prolongamento do intervalo QT.

Retsevmto pode necessitar de uma interrupção ou alteração da dose (ver secções 4.2 e 4.4).

##### *Hipertensão*

Nos 837 doentes com dados da pressão arterial, a mediana do aumento máximo da pressão sistólica em relação ao valor inicial foi de 32 mm Hg (intervalo: -15, +100). Só 10,3% dos doentes mantiveram o grau que tinham em relação ao valor inicial durante o tratamento, 40,7% tiveram um aumento de 1 grau, 38,5% de 2 graus e 9,8% de 3 graus. Foi notificado um acontecimento adverso de hipertensão emergente do tratamento em 44,8% dos doentes com antecedentes de hipertensão (28,2% com grau 3, 4) e 41,7% dos doentes sem antecedentes de hipertensão (14,1% com grau 3, 4).

No total, 19,8% dos doentes apresentaram hipertensão de Grau 3 emergente do tratamento (definida como uma pressão sistólica máxima superior a 160 mm Hg). Foi notificada hipertensão de grau 4 emergente do tratamento em 0,1% dos doentes. Os resultados da pressão arterial diastólica foram semelhantes, mas com uma menor magnitude do aumento.

Dois doentes (0,2%) descontinuaram permanentemente o tratamento devido a hipertensão.

Recomenda-se uma alteração da dose em doentes que desenvolvam hipertensão (ver secção 4.2).

Selpercatinib deve ser permanentemente descontinuado se não for possível controlar a hipertensão medicamente significativa com terapêutica anti-hipertensiva (ver secção 4.4).

##### *Hipersensibilidade*

Os sinais e sintomas de hipersensibilidade incluíram febre, erupção cutânea e artralgias ou mialgias com um decréscimo simultâneo das plaquetas ou aumento das aminotransferases.

No estudo LIBRETTO 001, 24,0% (201/837) dos doentes tratados com selpercatinib receberam anteriormente imunoterapia anti-PD-1/PD-L1. Ocorreu hipersensibilidade em 5,7% (48/837) dos

doentes tratados com selpercatinib, incluindo hipersensibilidade de Grau 3 em 1,9% (16/837) dos doentes.

Dos 48 doentes com hipersensibilidade, 54,2% (26/48) tinham CPNPC e receberam anteriormente imunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

Hipersensibilidade de Grau 3 ocorreu em 3,5% (7/201) dos doentes tratados previamente com imunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

A mediana desde o início do tratamento foi de 1,9 semanas (intervalo: 0,7 a 203,9 semanas):

1,7 semanas em doentes com imunoterapia anti-PD-1/PD-L1 prévia e 4,4 semanas em doentes que não tinham sido tratados com imunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

Retsevm pode obrigar a uma interrupção ou alteração da dose (ver secção 4.2).

### *Hemorragias*

Ocorreram acontecimentos hemorrágicos de Grau  $\geq 3$  em 3,5% dos doentes tratados com selpercatinib, incluindo 4 (0,5%) doentes com acontecimentos hemorrágicos fatais (dois casos de hemorragia cerebral, um caso de hemorragia no local da traqueostomia e um caso de hemoptise). A mediana até ao início dos acontecimentos foi de 34,1 semanas (intervalo: 0,1 a 234,6 semanas).

Selpercatinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes com hemorragias graves recorrentes ou potencialmente fatais (ver secção 4.2).

### Informação adicional sobre populações especiais

#### *População pediátrica*

Houve 3 doentes com idade <18 anos (intervalo: 15-17 anos) no estudo LIBRETTO-001 com CMT com mutação do gene *RET*. Houve 8 doentes com idade <18 anos (intervalo: 12-17 anos) no estudo LIBRETTO-121 com cancro da tiroide com fusão do gene *RET* positiva. Não foram identificados dados de segurança únicos em crianças com menos de 18 anos.

#### *Idosos*

Entre os doentes tratados com selpercatinib, 24,47% tinham  $\geq 65$ -74 anos de idade, 8,6% tinham 75-84 anos de idade e 1,0% tinham  $\geq 85$  anos de idade. A frequência de acontecimentos adversos graves foi mais elevada nos doentes com  $\geq 65$ -74 anos (58,0%), 75-84 anos (62,5%) e  $\geq 85$  anos (100,0%), do que nos doentes com <65 anos de idade (46,7%).

A frequência de acontecimentos adversos que levaram à descontinuação de selpercatinib foi mais elevada nos doentes com  $\geq 65$ -74 anos (10,1%), 75-84 anos (19,4%) e  $\geq 85$  anos de idade (37,5%) do que nos doentes com <65 anos de idade (7,6%).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Os sintomas de sobredosagem não foram estabelecidos. Em caso de suspeita de sobredosagem, devem tomar-se as medidas de suporte apropriadas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos e imunomoduladores, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01EX22

## Mecanismo de ação

O selpercatinib é um inibidor do recetor da tirosina quinase (*RET*) rearranjado durante a transfecção. O selpercatinib inibiu a forma nativa de *RET* e múltiplas isoformas de gene *RET* mutadas, bem como VEGFR1 e VEGFR3 com valores do IC50 variando entre 0,92 nM e 67,8 nM. Em outros ensaios enzimáticos, o selpercatinib também inibiu o FGFR 1, 2, e 3 em concentrações mais altas que ainda eram clinicamente alcançáveis. Num ensaio de afinidade na concentração de 1 µM de selpercatinib, foi observada uma atividade de ligação antagonista significativa (>50%) para o transportador 5-HT (serotonina) (70,2% antagonista) e adrenorecetor α2C (antagonista de 51,7%). A concentração de 1 µM é aproximadamente 7 vezes maior do que a concentração máxima plasmática não ligada da dose eficaz de selpercatinib.

Certas mutações pontuais no gene *RET* ou os rearranjos cromossômicos que implicam fusões de *RET* com vários genes acompanhantes podem resultar em proteínas quiméricas de fusão *RET* constitutivamente ativadas que podem atuar como condutores oncogénicos, promovendo a proliferação celular de linhas de células tumorais. Em modelos tumorais *in vitro* e *in vivo*, selpercatinib demonstrou atividade anti-tumoral em células portadoras de ativação constitutiva da proteína *RET* resultante de fusões e mutações génicas, incluindo *RET* CCDC6, *RET* KIF5B, *RET* V804M e *RET* M918T. Além disso, selpercatinib mostrou atividade anti-tumoral em ratos implantados intracranialmente com um tumor com fusão do gene *RET* positiva derivado de um doente.

## Propriedades farmacodinâmicas

### *Eletrofisiologia cardíaca*

Num estudo exaustivo do intervalo QT com controlo positivo com 32 indivíduos saudáveis, não foi detetada nenhuma grande alteração (ou seja, >20 ms) do intervalo QTcF com concentrações de selpercatinib semelhantes às observadas com o regime posológico terapêutico. Uma análise de resposta à exposição indicou que concentrações supraterapêuticas podem levar a um aumento do intervalo QTc >20 ms.

Em doentes tratados com selpercatinib, foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT. Consequentemente, pode ser necessária uma interrupção ou alteração da dose em alguns doentes (ver secções 4.2 e 4.4).

## Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Retsevmo foi avaliada em doentes adultos com CPNPC avançado com fusão do gene *RET* positiva e cancro da tiroide com fusão do gene *RET* positiva e em doentes adultos e adolescentes com CMT de mutação *RET*, que participaram num estudo clínico de fase 1/2, multicêntrico, sem ocultação, com um único braço: o estudo LIBRETTO-001. Este estudo incluiu duas partes: fase 1 (escalamento da dose) e fase 2 (aumento da dose). O principal objetivo da fase 1 do estudo era determinar a dose recomendada de selpercatinib para a fase 2. O principal objetivo da fase 2 era avaliar a atividade anti-tumoral de selpercatinib, determinando a ORR, avaliado por um comité de revisão independente. Foram incluídos doentes com doença mensurável ou não-mensurável, conforme determinado pelo RECIST 1.1, com evidência de alteração do gene *RET* no tumor e com insucesso ou intolerância ao tratamento padrão. Os doentes com metástases no SNC eram elegíveis, desde que estivessem estáveis, ao passo que os doentes com tumor primário sintomático ou metástases no SNC, carcinomatose leptomeníngea ou compressão da medula espinhal foram excluídos. Foram também excluídos os doentes com outro fator primário desencadeante que não o *RET*, doença cardiovascular ativa clinicamente significativa ou história de enfarte do miocárdio e com intervalo QTcF > 470 msec.

Foi administrado Retsevmo 160 mg por via oral duas vezes por dia aos doentes da fase 2 do estudo até ocorrer toxicidade inaceitável ou progressão da doença. A identificação da alteração do gene *RET* era determinada prospectivamente em laboratórios locais, utilizando sequenciamento de nova geração (NGS), reação em cadeia da polimerase (PCR) ou hibridação *in situ* fluorescente (FISH). A principal medida de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (ORR), de acordo com o RECIST v1.1, determinada por um comité de revisão independente (IRC) com ocultação. As medidas secundárias de eficácia

incluíram duração da resposta (DOR), sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global (OS).

CPNPC com fusão do gene *RET* positiva sem tratamento prévio

Dos 362 doentes com CPNPC positivos para fusão *RET* que participaram no estudo LIBRETTO-001, 69 não tinham recebido tratamento prévio. A mediana de idade foi de 63 anos (intervalo 23 a 92 anos). 62,3% dos doentes eram do sexo feminino. 69,6% dos doentes eram de raça caucasiana; 18,8% eram asiáticos; 5,8% eram negros e 69,6% nunca tinham sido fumadores. A maioria dos doentes (98,6%) tinha doença metastática na inclusão e 23,2% tinha metástases no SNC no início do estudo, segundo avaliação do investigador. O estado funcional ECOG era de 0-1 (94,2%) ou 2 (5,8%). O parceiro de fusão mais comum era o KIF5B (69,6%), seguido pelo CCDC6 (14,5%) e depois pelo NCOA4 (1,4%). Os resultados de eficácia dos doentes com CPNPC com fusão do gene *RET* positiva sem tratamento prévio encontram-se resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4. Resposta objetiva e duração da resposta**

|   | <b>Doentes elegíveis para a análise de eficácia<br/>Avaliação IRC</b> |
|---|---|
| N   | 69  |
| <b>Resposta objetiva (CR + PR)</b>                        |   |
| % (IC 95%)  | 82,6 (71,6; 90,7)   |
| Resposta completa n (%)                                   | 5 (7,2)   |
| Resposta parcial n (%)                                    | 52 (75,4)   |
| <b>Duração da resposta (meses)*</b>                       |   |
| Mediana, IC 95%   | 20,23 (15,4; 29,5)  |
| <b>Percentagem (%) de doentes com duração da resposta</b> |   |
| ≥ 6 meses (IC 95%)  | 87,5 (75,5; 93,8)   |
| ≥ 12 meses (IC 95%)                                       | 66,7 (52,4; 77,6)   |

\*A mediana da duração do seguimento foi de 37,09 meses (percentil 25°, 75°:24,0; 45,1)  
Data dos dados de *cut-off*: 13 de janeiro de 2023.

CPNPC com fusão do gene *RET* positiva previamente tratado

No total, 247 doentes tinham sido anteriormente tratados com quimioterapia à base de platina. A mediana da idade foi de 61 anos (intervalo 23 a 81 anos). 56,7% dos doentes eram do sexo feminino. 43,7% dos doentes eram caucasianos; 47,8% eram asiáticos; 4,9% eram negros; e 66,8% nunca tinham sido fumadores. A maioria dos doentes (98,8%) tinha doença metastática na inclusão e 31,2% tinham metástases no SNC no início do estudo, segundo avaliação do investigador. O estado funcional ECOG era de 0-1 (97,1%) ou 2 (2,8%). O parceiro de fusão mais comum era o KIF5B (61,9%), seguido pelo CCDC6 (21,5%) e depois pelo NCOA4 (2,0%). O número mediano de terapêuticas sistémicas anteriores foi de 2 (intervalo 1-15) e 43,3% (n = 107/247) recebeu 3 ou mais terapêuticas sistémicas anteriormente; os tratamentos anteriores incluíram a terapêutica anti PD1/PD-L1 (58,3%), inibidores multiquinase (MKI) (31,6%) e taxanos (41,3%); 39,3% fizeram outras terapêuticas sistémicas. Os resultados de eficácia dos doentes com CPNPC com fusão do gene *RET* positiva previamente tratados encontram-se resumidos na Tabela 5.

**Tabela 5. Resposta objetiva e duração da resposta**

|   | <b>Doentes elegíveis para a análise de eficácia<br/>Avaliação IRC</b> |
|---|---|
| N   | 247   |
| <b>Resposta objetiva (CR + PR)</b>                        |   |
| % (IC 95%)  | 61,5 (55,2; 67,6)   |
| Resposta completa n (%)                                   | 20 (8,1)  |
| Resposta parcial n (%)                                    | 132 (53,4)  |
| <b>Duração da resposta (meses)*</b>                       |   |
| Mediana (IC 95%)  | 31,6 (20,4; 42,3)   |
| <b>Percentagem (%) de doentes com duração da resposta</b> |   |
| ≥ 6 meses (IC 95%)  | 87,0 (80,4; 91,5)   |
| ≥ 12 meses (IC 95%)                                       | 73,0 (65,0; 79,5)   |

\* A mediana da duração do seguimento foi de 39,52 meses (percentil 25º, 75º: 24,6, 45,0).

Data dos dados de *cut-off*: 13 de janeiro de 2023.

Resposta no SNC do CPNPC com fusão do gene RET positiva

A ORR do SNC avaliada pelo IRC foi de 84,6% (22/26; IC 95%: 65,1; 95,6) em 26 doentes com doença mensurável. Observou-se CR em 7 (26,9%) doentes e PR em 15 (57,5%) doentes. A mediana da DOR do SNC foi de 9,36 meses (IC 95%: 7,4; 15,3).

Cancro da tiroide com fusão do gene RET positiva sem tratamento prévio

Dos doentes com cancro da tiroide com fusão do gene RET positiva sem tratamento prévio com terapêutica sistémica, com exceção de iodo radioativo, que participaram no LIBRETTO-001, 24 doentes tiveram a oportunidade de serem seguidos durante um período mínimo de 6 meses e foram considerados elegíveis para a análise de eficácia. A idade mediana era de 60,5 anos (intervalo 20 a 84 anos). 58,3% dos doentes eram do sexo masculino. 75% dos doentes eram caucasianos. O estado funcional ECOG reportado era de 0-1 (95,8%) ou 2 (4,2%). 100% dos doentes tinham história de doença metastática. 22 dos 24 doentes (91,7%) receberam iodo radioativo antes de participarem e por isso foram considerados refratários ao iodo radioativo. As diferentes histologias representadas nos 24 doentes incluíram: papilar (n=23) e pouco diferenciado (n=1). O parceiro de fusão mais frequente foi o CCDC6 (45,8%) seguido pelo NCOA4 (20,8%). Os resultados de eficácia para doentes com cancro da tiroide com fusão do gene RET positiva sem tratamento prévio encontram-se resumidos na Tabela 6.

**Tabela 6 Resposta objetiva e duração da resposta**

|   | <b>Doentes elegíveis para a análise de eficácia<br/>Avaliação IRC</b> |
|---|---|
| N   | 24  |
| <b>Resposta objetiva (CR + PR)</b>                        |   |
| % (IC 95%)  | 95,8 (78,9; 99,9)   |
| Resposta completa n (%)                                   | 5 (20,8)  |
| Resposta parcial n (%)                                    | 18 (75,0)   |
| <b>Duração da resposta (meses)*</b>                       |   |
| Mediana (IC 95%)  | NE (42,8; NE)   |
| <b>Percentagem (%) de doentes com duração da resposta</b> |   |
| ≥ 12 meses (IC 95%)                                       | 100,0 (NE, NE)  |
| ≥ 24 meses (IC 95%)                                       | 90,9 (50,8; 98,7)   |

NE = não estimável

\* A mediana da duração do seguimento foi de 17,81 meses (percentil 25º, 75º: 9,2; 42,3).

Data dos dados de *cut-off*: 13 de janeiro de 2023.

*Cancro da tiroide com fusão do gene RET positiva previamente tratado*

Dos doentes com cancro da tiroide positivos para fusão de *RET* previamente tratados com terapêutica sistémica, com exceção de iodo radioativo, que participaram no estudo LIBRETTO-001, 41 doentes tiveram a oportunidade de ser seguidos durante um período mínimo de 6 meses e foram considerados elegíveis para a análise de eficácia. A mediana da idade era de 58 anos (intervalo 25 a 88 anos). 43,9% dos doentes eram do sexo masculino; 58,5% dos doentes eram caucasianos enquanto 29,3% eram asiáticos e 7,3% eram negros. O estado funcional ECOG era de 0-1 (92,7%) ou 2 (7,3%). Todos os doentes tinham doença metastática. Os doentes tinham feito uma mediana de 3 terapêuticas sistémicas anteriores (intervalo: 1-7). As terapêuticas anteriores mais frequentes incluíram iodo radioativo (73,2%), MKI (85,4%) e 9,8% fizeram outras terapêuticas sistémicas. As diferentes histologias representadas nos 41 doentes incluíram: papilar (n = 31), pouco diferenciado (n = 5), anaplástico (n = 4) e células Hurthle (n = 1). O parceiro de fusão mais frequente foi o CCDC6 (61,0%) seguido pelo NCOA4 (19,5%). Os resultados de eficácia no cancro da tiroide com fusão do gene *RET* positiva previamente tratado encontram-se resumidos na Tabela 7.

**Tabela 7. Resposta objetiva e duração da resposta**

|   | <b>Doentes elegíveis para a análise de eficácia<br/>Avaliação IRC</b> |
|---|---|
| N   | 41  |
| <b>Resposta objetiva (CR + PR)</b>                        |   |
| % (IC 95%)  | 85,4 (70,8; 94,4)   |
| Resposta completa n (%)                                   | 5 (12,2)  |
| Resposta parcial n (%)                                    | 30 (73,2)   |
| <b>Duração da resposta (meses)*</b>                       |   |
| Mediana (IC 95%)  | 26,7 (12,1; NE)   |
| <b>Percentagem (%) de doentes com duração da resposta</b> |   |
| ≥ 12 meses (IC 95%)                                       | 71,7 (52,4; 84,2)   |
| ≥ 24 meses (IC 95%)                                       | 50,7 (30,4; 67,8)   |

NE = não estimável

\* A mediana da duração do seguimento foi de 33,87 meses (25º, 75º percentis: 12,9; 44,8). Data dos dados de *cut-off*: 13 de janeiro de 2023

*Carcinoma medular da tiroide com mutação do gene RET sem tratamento prévio com vandetanib e cabozantinib*

Dos 324 doentes com CMT com mutação do gene *RET* que participaram no estudo LIBRETTO-001, 143 não tinham sido tratados previamente com cabozantinib e vandetanib. Destes, 116 doentes não tinham sido tratados com outras terapêuticas sistêmicas e 27 tinham recebido outra terapêutica sistêmica previamente. Entre os doentes sem tratamento prévio com cabozantinib e vandetanib, a mediana da idade foi de 57 anos (intervalo 15 a 87 anos). 2 doentes (1,4%) tinham <18 anos de idade. 58,0% dos doentes eram do sexo masculino. 86,7% dos doentes eram caucasianos; 5,6% eram asiáticos e 1,4% eram negros. A maioria dos doentes (97,9%) tinha doença metastática na inclusão. O estado funcional ECOG era de 0-1 (95,9%) ou 2 (4,2%). A mutação mais frequente foi a M918T (60,1%), seguida por mutações da cisteína extracelular (23,8%). Os resultados de eficácia dos doentes com CMT com mutação do gene *RET* sem tratamento prévio com cabozantinib e vandetanib encontram-se resumidos na Tabela 8.

**Tabela 8. Resposta objetiva e duração da resposta**

|   | <b>Doentes elegíveis para a análise de eficácia<br/>Avaliação IRC</b> |
|---|---|
| N   | 143   |
| <b>Resposta objetiva (CR + PR)</b>                        |   |
| % (IC 95%)  | 82,5 (75,3; 88,4)   |
| Resposta completa n (%)                                   | 34 (23,8)   |
| Resposta parcial n (%)                                    | 84 (58,7)   |
| <b>Duração da resposta (meses)*</b>                       |   |
| Mediana, IC 95%   | NE (51,3; NE)   |
| <b>Percentagem (%) de doentes com duração da resposta</b> |   |
| 12 meses (IC 95%)   | 91,4 (84,6; 95,3)   |
| 24 meses (IC 95%)   | 84,1 (75,9; 89,7)   |

NE = não estimável

\*A mediana da duração do seguimento foi de 39,4 meses (percentil 25º, 75º: 32,3; 45,4). Data dos dados de *cut-off*: 13 de janeiro de 2023.

*Carcinoma medular da tiroide com mutação do gene RET previamente tratado*

Dos doentes com CMT com mutação do gene *RET* que participaram no estudo LIBRETTO-001, 152 foram previamente tratados com cabozantinib e/ou vandetanib, e considerados elegíveis para a análise de eficácia. A mediana da idade foi de 58 anos (intervalo 17 anos a 90 anos); 1 doente (0,7%) tinha

<18 anos de idade. 63,8% dos doentes eram do sexo masculino. 90,1% dos doentes eram caucasianos enquanto 1,3% eram asiáticos, e 1,3% eram negros. O estado funcional ECOG era de 0-1 (92,7%) ou 2 (7,2%). 98,0% dos doentes tinham doença metastática. A mutação mais frequente foi a M918T (65,1%), seguida por mutações da cisteína extracelular (15,8%). Todos os doentes (n = 152) que fizeram terapêutica sistémica prévia, tinham uma mediana de 2 terapêuticas sistémicas anteriores e 27,6% (n = 42) tinham feito anteriormente 3 ou mais terapêuticas sistémicas. Os resultados de eficácia no CMT com mutação do gene *RET* previamente tratado encontram-se resumidos na Tabela 9.

**Tabela 9. Resposta objetiva e duração da resposta**

|   | <b>Doentes elegíveis para a análise de eficácia<br/>Avaliação do IRC</b> |
|---|--|
| N   | 152  |
| <b>Resposta objetiva (CR + PR)</b>                        |  |
| % (IC 95%)  | 77,6 (70,2; 84,0)  |
| Resposta completa n (%)                                   | 19 (12,5)  |
| Resposta parcial n (%)                                    | 99 (65,1)  |
| <b>Duração da resposta (meses)*</b>                       |  |
| Mediana (IC 95%)  | 45,3 (33,6; NE)  |
| <b>Percentagem (%) de doentes com duração da resposta</b> |  |
| ≥ 12 meses (IC 95%)                                       | 83,0 (74,6; 88,8)  |
| ≥ 24 meses (IC 95%)                                       | 66,4 (56,3; 74,7)  |

NE = não estimável

\*A mediana da duração do seguimento foi de 38,3 meses (percentil 25°, 75°: 23,0; 46,1).

Data dos dados de *cut-off*: 13 de janeiro de 2023.

#### População pediátrica

Desde 13 de janeiro de 2023, 10 doentes com cancro da tiroide com fusão do gene *RET* positiva com idades entre 12 e ≤ 21 anos foram tratados no LIBRETTO 121, um estudo de Fase 1/2 a decorrer na população pediátrica com tumor sólido ou primário do SNC avançado com uma alteração ativadora do *RET* identificada. Destes 10 doentes, 8 doentes tinham menos de 18 anos de idade. Dos 10 doentes, 4 foram tratados previamente apenas com iodo radioativo, 2 receberam terapêutica sistémica prévia que não incluiu iodo radioativo e 4 não foram tratados previamente com nenhuma terapêutica sistémica. Para todos os 10 doentes, por IRC, a taxa de resposta objetiva foi de 60,0% (IC 95%: 26,2; 87,8). 3 doentes tiveram resposta completa confirmada enquanto 3 doentes tiveram resposta parcial confirmada.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com seliperatinib em doentes com tumores sólidos com 6 meses de idade, ou menos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com seliperatinib em um ou mais subgrupos da população pediátrica com tumores sólidos recidivantes/refratários, incluindo os tumores sólidos com fusão do gene *RET* positivo, carcinoma medular da tiroide com mutação do gene *RET* e outros tumores com alteração no gene *RET*/ativação (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de selpercatinib foi avaliada em doentes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos aos quais foram administrados 160 mg duas vezes por dia, salvo especificação em contrário. A AUC e  $C_{max}$  de selpercatinib em estado estacionário aumentaram de forma linear a supralinear proporcional à dose num intervalo de doses de 20 mg uma vez por dia a 240 mg duas vezes por dia.

O estado estacionário foi atingido ao fim de aproximadamente 7 dias e a mediana do rácio de acumulação após a administração de 160 mg duas vezes por dia foi de 3,4 vezes. A  $C_{max}$  e a  $AUC_{0-24h}$  médias de selpercatinib em estado estacionário [coeficiente de variação (CV%)] foram de 2980 (53%) ng/ml e 51 600 (58%) ng\*h/ml, respetivamente.

*Estudos in vivo* indicam que o selpercatinib é um inibidor moderado da P-gp.

Estudos *in vitro* indicam que o selpercatinib não inibe nem induz o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes.

Estudos *in vitro* indicam que o selpercatinib inibe os transportadores MATE1 e a BCRP, mas não inibe os transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP e MATE2-K em concentrações clinicamente relevantes. Selpercatinib pode aumentar a creatinina sérica, diminuindo a secreção tubular renal de creatinina através da inibição do MATE1.

### Absorção

Após uma dose oral de 160 mg, Retsevmo foi rapidamente absorvido, com uma  $T_{max}$  de aproximadamente 2 horas. A média geométrica da biodisponibilidade absoluta oral foi de 73,2% (intervalo: 60,2-81,5%).

### *Efeito dos alimentos*

Em comparação com a AUC e  $C_{max}$  de selpercatinib em jejum, a AUC de selpercatinib aumentou 9% e a  $C_{max}$  diminuiu 14% após administração oral de uma única dose de 160 mg a indivíduos saudáveis que tomaram uma refeição com elevado teor de gorduras. Estas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes. Por isso, selpercatinib pode ser tomado com ou sem alimentos.

### Distribuição

O volume médio de distribuição ( $V_{ss}/F$ ) de selpercatinib (CV%), estimado pela análise da população PK, é de 191(69%) l, após administração oral de selpercatinib a doentes adultos. Selpercatinib liga-se em 96% às proteínas do plasma *in vitro* e a ligação é independente da concentração. O rácio de concentração sangue-plasma é de 0,7.

### Biotransformação

O selpercatinib é predominantemente metabolizado pelo CYP3A4. Após a administração oral de uma única [ $^{14}C$ ] dose radiomarcada de 160 mg de selpercatinib a indivíduos saudáveis, o selpercatinib constituiu 86% dos componentes radioativos medidos no plasma.

### Eliminação

A depuração média (CV%) ( $CL/F$ ) de selpercatinib é de 6,0 (49%) l/h e a semivida é de 22 horas após a administração oral de selpercatinib a doentes adultos. Após a administração oral de uma única dose de 160 mg de selpercatinib marcada radioactivamente [ $^{14}C$ ] a indivíduos saudáveis, 69% (14% inalterado) da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e 24% (11,5% inalterado) foi recuperado na urina.

## Populações especiais

### *Idade, sexo e peso corporal*

A idade (intervalo: 15 anos a 90 anos) ou o sexo não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de Retsevmo. Os doentes com um peso corporal < 50 kg devem iniciar o tratamento com Retsevmo com uma dose de 120 mg duas vezes por dia, ao passo que os doentes com  $\geq 50$  kg devem iniciar o tratamento com Retsevmo com uma dose de 160 mg duas vezes por dia.

### *Compromisso hepático*

A AUC<sub>0-∞</sub> de selpercatinib aumentou 7% em doentes com classificação Child-Pugh ligeira e 32% moderada. Consequentemente, a exposição a selpercatinib (AUC) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado (Child-Pugh classe A e B) é comparável à exposição em indivíduos saudáveis quando é administrada uma dose de 160 mg.

A AUC<sub>0-∞</sub> de selpercatinib aumentou 77% em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C). Os dados clínicos sobre a segurança de selpercatinib em doentes com compromisso hepático grave são limitados. Por isso, recomenda-se o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático grave (secção 4.2).

### *Compromisso renal*

Num estudo de farmacologia clínica onde foi utilizada uma dose única de 160 mg de selpercatinib, a exposição (AUC) não teve qualquer alteração em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Os doentes com doença renal em fase terminal (eGFR <15 ml/min) e os submetidos a diálise não foram estudados.

### *População pediátrica*

Com base em dados limitados de farmacocinética, a C<sub>max</sub> e a AUC foram semelhantes em doentes adolescentes, de 12 a 18 anos de idade e em doentes adultos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Foram efetuados estudos de dose repetida em ratos juvenis e adolescentes/adultos e porquinhos adolescentes/adultos para caracterizar a toxicidade. Os órgãos-alvo de toxicidade comuns ao rato e ao porquinho são o sistema hematopoiético, os tecidos linfoides, a língua, o pâncreas, o trato gastrointestinal, a placa de crescimento epifisária e os tecidos reprodutores masculinos. Em geral, as toxicidades nestes órgãos foram reversíveis, com exceções da toxicidade testicular em animais adolescentes/adultos e juvenis e das alterações nas placas de crescimento em ratos juvenis. Só se observou toxicidade reversível nos ovários dos porquinhos. Com doses elevadas, a toxicidade gastrointestinal causou morbidade com exposições nos porquinhos que eram geralmente mais baixas do que as exposições determinadas em humanos com a dose recomendada. Num estudo com porquinhos, as fêmeas apresentaram um prolongamento do intervalo QTc, ligeiro e reversível, de aproximadamente 12% em comparação com os controlos e 7% em comparação com os valores antes da administração da dose. Os órgãos-alvos de toxicidade observados nos ratos foram o dente incisivo, o fígado, a vagina, os pulmões, a glândula de Brunner e a mineralização de múltiplos tecidos associada a hiperfosfatemia. Estas toxicidades que apenas ocorreram nos órgãos dos ratos foram reversíveis.

### Toxicidade juvenil

A exposição a selpercatinib de aproximadamente 0,5-2 vezes a exposição em humanos adultos causou mortalidade em ratos com menos de 21 dias de idade. Uma exposição comparável foi tolerada em ratos com idade igual ou superior a 21 dias.

Ratos juvenis e adolescentes/adultos e porquinhos adolescentes/adultos com placas de crescimento abertas foram administrados com selpercatinib e apresentaram alterações microscópicas de hipertrofia, hiperplasia e displasia da cartilagem da placa de crescimento (fise). Em ratos juvenis, a displasia nas placas de crescimento foi irreversível e associada à diminuição do comprimento do fémur e redução da densidade mineral óssea. Foram observadas alterações esqueléticas em níveis de exposição

equivalentes aos observados em doentes adultos a tomar a dose recomendada de 160 mg duas vezes por dia.

Ratos machos juvenis administrados com selpercatinib e permitidos atingir a idade reprodutiva após a interrupção da administração, apresentaram diminuição do desempenho reprodutivo quando cruzados com ratos-fêmea não tratados. Foram observadas diminuições nos índices de fertilidade e cópula, aumento das perdas pré e pós-implantação, e diminuição do número de embriões viáveis numa exposição de aproximadamente 3,4 vezes a exposição eficaz em adultos.

#### Genotoxicidade

Selpercatinib não é genotóxico nas doses terapêuticas. Num teste de micronúcleo *in vivo* em ratos, selpercatinib foi positivo com concentrações >7 vezes a  $C_{max}$  da dose humana de 160 mg duas vezes por dia. Num teste de micronúcleo *in vitro* em linfócitos periféricos humanos, observou-se uma resposta ambígua com uma concentração de aproximadamente 485 vezes a  $C_{max}$  com a dose humana.

#### Mutagénese

Selpercatinib não causou mutações num ensaio de mutagenicidade em bactérias.

#### Carcinogénese

Não foram efetuados estudos de longo prazo para avaliar o potencial carcinogénico de selpercatinib.

#### Embriotoxicidade / Teratogenicidade

Com base em dados de estudos de reprodução em animais e do seu mecanismo de ação, selpercatinib pode causar danos ao feto, quando administrado a mulheres grávidas. A administração de selpercatinib a ratas grávidas durante a organogénese com exposições maternas aproximadamente iguais às observadas com a dose recomendada em humanos de 160 mg duas vezes por dia originou embriofetalidade e malformações.

#### Toxicidade reprodutiva

Os resultados dos estudos em ratos e porquinhos sugerem que selpercatinib pode comprometer a fertilidade em machos e fêmeas.

Num estudo de fertilidade em ratos machos, foi observada depleção de células germinativas e retenção de espermátides dependente da dose com níveis de exposição baseados na AUC subclínicos (0,2 vezes a exposição clínica na dose recomendada em humanos). Estes efeitos foram associados à redução do peso dos órgãos, à redução da motilidade dos espermatozoides e ao aumento do número de espermatozoides anormais com níveis de exposição baseados na AUC aproximadamente equivalentes a duas vezes a exposição clínica na dose recomendada em humanos. Os achados microscópicos no estudo de fertilidade em ratos machos foram consistentes com os efeitos em estudos de dose repetida em ratos e porquinhos, nos quais a degeneração testicular não reversível e dependente da dose foi associada à redução de espermatozoides luminais no epidídimo com níveis de exposição baseados na AUC subclínicos (0,1 a 0,4 vezes a exposição clínica na dose recomendada em humanos).

Num estudo de fertilidade e embrionário precoce em ratas, foi observada uma redução no número de ciclos estrais, bem como na embriofetalidade, com níveis de exposição baseados na AUC aproximadamente iguais à exposição clínica na dose recomendada em humanos. Em estudos de dose repetida em ratas, observou-se mucificação vaginal reversível com cornificação de células individuais e ciclos estrais alterados com níveis de exposição clinicamente relevantes com base na AUC. Em porquinhos, observou-se a diminuição dos cistos de corpos lúteos e / ou corpos lúteos com níveis de exposição clínica subclínicos baseados na AUC (0,07 a 0,3 vezes a exposição clínica com a dose recomendada em humanos).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo das cápsulas

Celulose microcristalina  
Sílica anidra coloidal

#### Revestimento das cápsulas

*Retsevmo 40 mg cápsulas*  
Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro (E172)

*Retsevmo 80 mg cápsulas*  
Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)  
Brilhante azul FCF (E133)

#### Composição da tinta preta das cápsulas

Goma laca  
Etanol (96 %)  
Álcool isopropílico  
Butanol  
Propilenoglicol  
Água purificada  
Solução de amónia concentrada  
Hidróxido de potássio  
Óxido de ferro preto

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### Frasco de plástico

Cada embalagem contém 1 frasco PEAD com uma tampa plástica de enroscar.

*Retsevmo 40 mg cápsulas*  
Retsevmo 40 mg cápsulas é fornecido num frasco PEAD com 60 cápsulas.

### *Retsevmo 80 mg cápsulas*

Retsevmo 80 mg cápsulas é fornecido num frasco PEAD com 60 cápsulas ou num frasco PEAD com 120 cápsulas.

### Embalagem blister

### *Retsevmo 40 mg cápsulas*

Fornecido em blisters de PCTFE / PVC selados com uma folha de alumínio num blister de cartão, em embalagens de 14, 42, 56 ou 168 cápsulas.

### *Retsevmo 80 mg cápsulas*

Fornecido em blisters de PCTFE / PVC selados com uma folha de alumínio num blister de cartão, em embalagens de 14, 28, 56 ou 112 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528BJ Utrecht  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 11 de fevereiro de 2021  
Data da última renovação: 05 de janeiro de 2024

## **10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 4 do artigo 14.º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| <b>Descrição</b>  | <b>Data limite</b>     |
|---|------------------------|
| De forma a confirmar a eficácia e segurança de selpercatinib no tratamento de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células com fusão do gene <i>RET</i> positiva, o Titular da AIM deve submeter o relatório do estudo clínico de Fase 3 J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) comparando selpercatinib com terapêutica à base de platina e pemetrexedo com ou sem pembrolizumab em doentes com CPNPC não-escamoso localmente avançado ou metastático com fusão do gene <i>RET</i> positiva. O relatório de estudo clínico (CSR) deve ser submetido antes de | 31 de dezembro de 2024 |
| De forma a confirmar a eficácia e segurança de selpercatinib no tratamento de doentes com carcinoma medular da tiroide com mutação do gene <i>RET</i> , o Titular da AIM deve submeter o relatório do estudo clínico de Fase 3 J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) que comparou selpercatinib com cabozantinib ou vandetanib (conforme escolha do médico) em doentes com CMT com mutação do gene <i>RET</i> progressivo, avançado, sem tratamento prévio com inibidor da quinase. O CSR deve ser submetido antes de  | 30 de setembro de 2025 |
| De forma a confirmar a eficácia e segurança de selpercatinib no tratamento de doentes com cancro da tiroide com fusão do gene <i>RET</i> positiva, o Titular da AIM deverá submeter os dados finais do estudo LIBRETTO-121.   | 30 de junho de 2025    |
| De forma a confirmar a eficácia e segurança de selpercatinib no tratamento de doentes com cancro da tiroide com fusão do gene <i>RET</i> positiva sem tratamento sistémico, o titular da AIM deverá submeter os dados finais da coorte 2 do estudo principal LIBRETTO-001.  | 31 de dezembro de 2025 |

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**FRASCO DE PLÁSTICO - EMBALAGENS DE CÁPSULAS DE 40 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Retsevmo 40 mg cápsulas  
selpercatinib

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada cápsula contém 40 mg de selpercatinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Deitar fora o conteúdo não utilizado por meios apropriados.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1527/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Retsevmo 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**  
**FRASCO DE PLÁSTICO - RÓTULO CÁPSULAS DE 40 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Retsevmo 40 mg cápsulas  
selpercatinib

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada cápsula contém 40 mg de selpercatinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não utilizar, se o selo interior estiver quebrado.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Deitar fora o conteúdo não utilizado por meios apropriados.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Logo da Lilly

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1527/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM BLISTER - EMBALAGENS DE CÁPSULAS DE 40 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Retsevmo 40 mg cápsulas  
selpercatinib

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada cápsula contém 40 mg de selpercatinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 cápsulas  
42 cápsulas  
56 cápsulas  
168 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Deitar fora o conteúdo não utilizado por meios apropriados.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Retsevmo 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER – CARTÃO BLISTER PARA CÁPSULAS DE 40 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Retsevmo 40 mg cápsulas  
selpercatinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lilly

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

manhã

noite

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER - BLISTER PARA SER UTILIZADO DENTRO DO CARTÃO  
BLISTER PARA CÁPSULAS DE 40 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Retsevmo 40 mg  
selpercatinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lilly

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**FRASCO DE PLÁSTICO - EMBALAGENS DE CÁPSULAS DE 80 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Retsevmo 80 mg cápsulas  
selpercatinib

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada cápsula contém 80 mg de selpercatinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 cápsulas  
120 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Deitar fora o conteúdo não utilizado por meios apropriados.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1527/002 (60 cápsulas)

EU/1/20/1527/003 (120 cápsulas)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Retsevmo 80 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**  
**FRASCO PLÁSTICO – RÓTULO DE CÁPSULAS DE 80 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Retsevmo 80 mg cápsulas  
selpercatinib

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada cápsula contém 80 mg de selpercatinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 cápsulas  
120 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não utilizar, se o selo interior estiver quebrado.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Deitar fora o conteúdo não utilizado por meios apropriados.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Logo da Lilly

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1527/002 (60 cápsulas)

EU/1/20/1527/003 (120 cápsulas)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM DE BLISTER - EMBALAGENS DE CÁPSULAS DE 80 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Retsevmo 80 mg cápsulas  
selpercatinib

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada cápsula contém 80 mg de selpercatinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 cápsulas  
28 cápsulas  
56 cápsulas  
112 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Deitar fora o conteúdo não utilizado por meios apropriados.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Retsevmo 80 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER – CARTÃO BLISTER PARA CÁPSULAS DE 80 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Retsevmo 80 mg cápsulas  
selpercatinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lilly

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

manhã

noite

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER - BLISTER PARA SER UTILIZADO DENTRO DO CARTÃO  
BLISTER PARA CÁPSULAS DE 80 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Retsevmo 80 mg  
selpercatinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lilly

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Retsevmo 40 mg cápsulas**  
**Retsevmo 80 mg cápsulas**  
selpercatinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- Este folheto foi escrito como se estivesse a ser lido pela pessoa que vai tomar o medicamento. Se estiver a dar este medicamento ao seu filho, insira a expressão “o seu filho” sempre que se aplicar.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Retsevmo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Retsevmo
3. Como tomar Retsevmo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Retsevmo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Retsevmo e para que é utilizado**

Retsevmo é um medicamento anticancerígeno que contém a substância ativa selpercatinib.

É utilizado para tratar os seguintes cancros, que são causados por certas alterações anormais do gene *RET* e que desenvolveram metástases e/ou não podem ser removidos através de cirurgia:

- Um tipo de cancro do pulmão denominado cancro do pulmão de não-pequenas células, em adultos que não foram anteriormente tratados com um medicamento inibidor *RET*.
- Cancro da tiroide (qualquer tipo) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos se a terapêutica com iodo radioativo, quando apropriada, não conseguiu controlar o seu cancro.
- Um tipo raro de cancro da tiroide designado por carcinoma medular da tiroide em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

O seu médico realizará um teste para ver se o seu cancro tem uma alteração do gene *RET*, para se certificar de que Retsevmo é indicado para si.

### **Como atua Retsevmo**

Em doentes cujo cancro tem uma alteração do gene *RET*, a alteração do gene leva o seu organismo a produzir uma proteína *RET* anormal, e isso pode causar um crescimento descontrolado das células e um cancro. Retsevmo bloqueia a ação da proteína *RET* anormal, podendo assim abrandar ou bloquear o crescimento do cancro. Também pode ajudar a diminuir o cancro.

Se tiver dúvidas sobre a forma como Retsevmo atua ou por que razão este medicamento lhe foi prescrito, fale com o seu médico.

## **2. O que precisa de saber antes de tomar Retsevmo**

### **Não tome Retsevmo**

- se tem alergia ao selpercatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Retsevmo:

- Se tem problemas pulmonares ou respiratórios para além de cancro do pulmão.
- Se tem tensão arterial elevada.
- Se lhe disseram que tem uma anomalia no seu traçado cardíaco depois de fazer um eletrocardiograma (ECG), conhecida como prolongamento do intervalo QT.
- Se tem problemas de tiroide ou nos níveis de hormonas da tiroide.
- Retsevmo pode afetar a fertilidade das mulheres e dos homens, e isso pode afetar a sua capacidade de ter filhos. Fale com o seu médico, se isso for um problema para si.
- Se teve um episódio recente de hemorragia significativa.

Retsevmo pode causar reações de hipersensibilidade como febre, erupção na pele e dor. Se tiver algumas destas reações, fale com o seu médico. Depois de verificar os seus sintomas, o seu médico pode pedir-lhe que tome corticosteroides até os seus sintomas melhorarem.

Durante o tratamento com Retsevmo pode ocorrer uma rápida degradação das células cancerígenas (síndrome de lise tumoral, SLT). Isto pode causar batimento cardíaco irregular, insuficiência renal ou resultados anormais nas análises ao sangue. Fale com o seu médico se tiver histórico de problemas renais ou pressão sanguínea baixa, uma vez que pode aumentar os riscos associados à SLT.

Se tiver quaisquer sintomas, consulte a secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis” e fale com o seu médico.

### **O que o seu médico irá verificar antes e durante o seu tratamento**

- Retsevmo pode causar inflamação grave dos pulmões, potencialmente fatal ou fatal. O seu médico irá monitorizar os seus sintomas antes e durante o tratamento com Retsevmo. Informe imediatamente o seu médico se notar quaisquer sintomas de problemas pulmonares incluindo falta de ar, tosse e aumento da temperatura.
- Retsevmo pode afetar a tensão arterial. A sua tensão arterial será medida antes e durante o tratamento com Retsevmo.
- Retsevmo pode afetar o funcionamento do seu fígado. Informe imediatamente o seu médico, se desenvolver sintomas de problemas do fígado incluindo: icterícia (coloração amarela da pele e dos olhos), perda de apetite, náuseas ou vômitos, ou dor do lado superior direito da zona do estômago.
- Retsevmo pode originar ECG anormais. Fará um ECG antes e durante o tratamento com Retsevmo. Informe o seu médico se desmaiar, pois isso pode ser um sintoma de um ECG anormal.
- Retsevmo poderá afetar o funcionamento da sua tiroide. O seu médico irá monitorizar o funcionamento da sua tiroide antes e durante o tratamento com Retsevmo.
- Fará regularmente análises ao sangue antes e durante o tratamento com Retsevmo, para verificar a função do fígado e eletrólitos (tais como o sódio, potássio, magnésio e cálcio) no seu sangue.
- Se tem entre 12-18 anos de idade, o seu médico poderá monitorizar o seu crescimento durante o tratamento.

### **Crianças e adolescentes**

Retsevmo não é indicado para doentes com menos de 18 anos de idade com cancro do pulmão. As indicações para o cancro da tiroide (incluindo carcinoma medular da tiroide) não abrangem crianças com menos de 12 anos de idade.

## **Outros medicamentos e Retsevmo**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Informe sobretudo o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Retsevmo, se estiver a utilizar:

- medicamentos que podem aumentar a concentração de Retsevmo no sangue:
  - o Claritromicina (utilizado para tratar infeções bacterianas)
  - o Itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol (usados para tratar infeções fúngicas)
  - o Atazanavir, ritonavir, cobicistat (usados para tratar infeções pelo VIH/SIDA)
- medicamentos que possam reduzir a eficácia de Retsevmo:
  - o Carbamazepina (usado para tratar epilepsia, dor no nervo, transtorno bipolar)
  - o Rifampicina (usado para tratar a tuberculose (TB) e outras infeções)
  - o Hipericão (um produto à base de plantas usado para tratar a depressão ligeira e a ansiedade)
  - o Omeprazol, lansoprazol ou outros inibidores da bomba de protões usados para tratar a azia, úlceras e refluxo ácido. Se estiver a tomar algum destes medicamentos, tome Retsevmo à refeição
  - o Ranitidina, fomotidina ou outros bloqueadores H2 usados para tratar úlceras e o refluxo ácido. Se estiver a tomar algum destes medicamentos, terá de tomá-los 2 horas depois de tomar Retsevmo.
- medicamentos cuja concentração no sangue possa ser aumentada por Retsevmo:
  - o Repaglinida (usado para tratar a diabetes tipo 2 e controlar o açúcar no sangue)
  - o Dasabuvir (usado para tratar a hepatite C)
  - o Selexipag (usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar)
  - o Digoxina (usado para tratar doenças do coração)
  - o Lovastatina e sinvastatina (usados para tratar o colesterol elevado)
  - o Dabigatrano (usado para prevenir e tratar a coagulação do sangue)
- medicamentos que poderão ser menos eficazes quando tomados com Retsevmo:
  - o Levotiroxina (usado para tratar hipotireoidismo)

## **Gravidez, amamentação e fertilidade**

### Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não deve tomar Retsevmo durante a gravidez, pois não se conhece o efeito de Retsevmo no feto.

### Amamentação

Não amamente durante o tratamento com Retsevmo pois Retsevmo pode causar danos ao lactante. Desconhece-se se Retsevmo passa para o leite materno. Não deve amamentar durante, pelo menos, uma semana depois da última dose de Retsevmo.

### Contraceção

Recomenda-se que as mulheres evitem engravidar e que os homens não concebam filhos durante o tratamento com Retsevmo, pois este medicamento pode causar danos ao feto. Se houver alguma possibilidade de a pessoa que está a tomar este medicamento engravidar ou conceber um filho, essa pessoa deverá usar métodos contraceptivos adequados durante o tratamento e, pelo menos, durante uma semana após a última dose de Retsevmo.

### Fertilidade

Retsevmo pode afetar a sua capacidade de ter filhos. Fale com o seu médico para obter aconselhamento sobre a preservação da fertilidade antes do tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Deve tomar precauções especiais quando conduzir ou utilizar máquinas, pois pode sentir-se cansado ou tonto enquanto estiver a tomar Retsevmo.

### **3. Como tomar Retsevmo**

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico, e na dose que lhe for prescrita. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Quanto deve tomar**

O seu médico irá prescrever-lhe a dose certa para si. A dose máxima recomendada é a seguinte:

- Peso corporal inferior a 50 kg: 120 mg duas vezes ao dia.
- 50 kg de peso corporal ou mais: 160 mg duas vezes ao dia.

Retsevmo é tomado duas vezes ao dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias, de preferência de manhã e à noite.

Se tiver alguns efeitos indesejáveis enquanto estiver a tomar Retsevmo, o seu médico pode reduzir a dose ou parar o tratamento temporária ou permanentemente.

Pode tomar as cápsulas com ou sem alimentos. Engula a cápsula inteira com um copo de água. Não mastigue, esmague ou parta a cápsula antes de a engolir.

Retsevmo está disponível em embalagens de blisters e em frascos. O frasco está protegido por uma tampa plástica de enroscar:

Para abrir o frasco, pressione a tampa para baixo ao mesmo tempo que a roda no sentido contrário aos ponteiros do relógio, como demonstrado na imagem.



Para fechar o frasco, rode bem a tampa no sentido dos ponteiros do relógio.



#### **Se tomar mais Retsevmo do que deveria**

Se tomar demasiadas cápsulas ou se outra pessoa tomar o seu medicamento, consulte um médico ou um hospital. Pode ser necessário tratamento médico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Retsevmo**

Se vomitou depois de tomar a dose ou se esquecer de tomar uma dose, tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar ou que vomitou.

#### **Se parar de tomar Retsevmo**

Não pare de tomar Retsevmo a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico caso tenha algum dos seguintes efeitos:

- Problemas pulmonares ou respiratórios para além de cancro do pulmão com sintomas tais como falta de ar, tosse, aumento da temperatura (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- Problemas no fígado (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas e podem estar associados a anomalias nas provas de função do fígado, como, por exemplo, elevação das enzimas do fígado) incluindo: coloração amarela da pele e dos olhos (icterícia), urina escura, perda de apetite, náuseas ou vômitos, ou dor no lado superior direito da zona do estômago
- Reação alérgica tipicamente mostrado por febre e dor nos músculos e articulações seguida de erupção na pele (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Elevação da tensão arterial (que pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- Hemorragia com sintomas como tossir sangue.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

##### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- Redução do número de glóbulos brancos (ex. linfócitos, neutrófilos, etc.).
- Retenção de fluidos que pode causar inchaço das mãos ou dos tornozelos (edema)
- Aumento dos níveis de creatinina no sangue em análises, que pode indicar que os rins não estão a trabalhar devidamente (doenças renais)
- Diarreia
- Fadiga ou cansaço
- Boca seca
- Diminuição do número de plaquetas, o que pode causar sangramento e/ hematomas
- Erupção na pele
- Dor na barriga
- Níveis baixos de magnésio no sangue
- Prisão de ventre
- Náuseas (sentir-se maldisposto)
- Níveis baixos de hemoglobina, que pode causar anemia
- Dores de cabeça
- Vômitos
- Diminuição do apetite
- Tonturas
- ECG anormal
- Febre ou temperatura elevada
- Sintomas de hemorragia
- Redução da atividade da tiroide

##### **Frequentes (podem afetar mais do que 1 em 100 pessoas)**

- Poderá acumular-se fluido linfático no revestimento dos pulmões ou na cavidade do seu estômago, que poderão causar problemas em respirar ou alargamento do estômago.

##### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Retsevmo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco ou na embalagem e cartão blister a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que o selo interior está quebrado ou mostra sinais de ter sido adulterado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Retsevmo

A substância ativa é selpercatinib. Cada cápsula contém 40 ou 80 mg de selpercatinib.

Os outros excipientes são:

- Conteúdo das cápsulas: sílica anidra coloidal, celulose microcristalina
- Revestimento da cápsula de 40 mg: gelatina, dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro (E172).
- Revestimento da cápsula de 80 mg: gelatina, dióxido de titânio (E171) e brilhante azul FCF (E133).
- Tinta preta: goma laca, etanol (96 por cento), álcool isopropílico, butanol, propilenoglicol, água purificada, solução de amónia (concentrada), hidróxido de potássio, óxido de ferro preto

### Qual o aspeto de Retsevmo e conteúdo da embalagem

Retsevmo 40 mg é fornecido sob a forma de cápsulas opacas cinzentas de gelatina, com a inscrição a preto “Lilly”, “3977” e “40 mg”.

Retsevmo 80 mg é fornecido sob a forma de cápsulas opacas azuis de gelatina, com a inscrição a preto “Lilly”, “2980” e “80 mg”.

Retsevmo está disponível num frasco branco opaco com uma tampa plástica de enroscar, contendo 60 cápsulas de 40 mg, e 60 ou 120 cápsulas de 80 mg. Cada embalagem contém um frasco.

Retsevmo está disponível em embalagens de blisters de 14, 42, 56 ou 168 cápsulas de 40 mg e 14, 28, 56 ou 112 cápsulas de 80 mg.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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-ΔΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>