

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 que necessitem de tratamento sistémico após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia contendo platina
- cancro da tiroide avançado com fusão do gene *RET* positiva que necessitem de tratamento sistémico após tratamento prévio com sorafenib e/ou lenvatinib.

Retsevmo em monoterapia está indicado para tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com carcinoma medular da tiroide (CMT) avançado com mutação do gene *RET* que necessitem de tratamento sistémico após tratamento prévio com cabozantinib e/ou vandetanib.

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 carcinoma não-medular da tireoide) 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 ≥ 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"> • 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. • 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. • 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. • Descontinuar permanentemente selpercatinib, se os aumentos de Grau 3 ou 4 da ALT ou AST forem recorrentes apesar dos ajustes posológicos.
Hipersensibilidade	Todos os Graus	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender a dose até a toxicidade regredir e iniciar o tratamento com corticosteróides 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 corticosteróides. Descontinuar selpercatinib, em caso de hipersensibilidade recorrente. • 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 corticosteróides depois de selpercatinib ser tolerado durante, pelo menos, 7 dias, com a dose final.
Prolongamento do intervalo QT	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender a dose caso ocorram intervalos QTcF >500 ms até que os intervalos QTcF voltem a <470 ms ou ao valor inicial (ver secção 4.4). • Retomar o tratamento com selpercatinib com a dose mais baixa seguinte .
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • 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.

Hipertensão	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> • A pressão arterial do doente deverá estar controlada antes de iniciar o tratamento. • 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).
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib deve ser permanentemente descontinuado se não for possível controlar a hipertensão medicamente significativa.
Acontecimentos hemorrágicos	Grau 3 ou Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib deve ser suspenso até à recuperação do valor inicial. • Descontinuar selpercatinib em caso de acontecimentos hemorrágicos graves ou potencialmente fatais.
Outras reacções adversas	Grau 3 ou Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib deve ser suspenso até à recuperação do valor inicial. • Descontinuar selpercatinib em caso de acontecimentos graves ou potencialmente fatais

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 ≥ 65 anos e doentes mais novos. Os dados disponíveis sobre doentes com idade ≥ 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 positivo para fusão de RET nem com carcinoma da tiroide.

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 (ver secção 5.1). No caso de CMT com mutação do gene RET, 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).

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 protões (ver secção 4.5).

Retsevmo deve ser administrado 2 horas antes ou 10 horas depois da administração de antagonistas do recetor H₂ (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

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

Foram notificados aumentos de Grau ≥ 3 da ALT e Grau ≥ 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 ≤ 470 ms e eletrólitos séricos dentro do intervalo normal antes de iniciar o tratamento com selpercatinib. Os electrocardiogramas 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, vómitos 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).

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 anteriormente 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 corticosteróides. Com base no grau das reações de hipersensibilidade, pode ser necessário alterar a dose de selpercatinib (ver secção 4.2). O tratamento com corticosteróides 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 caso de acontecimentos hemorrágicos graves ou potencialmente fatais (ver secção 4.2).

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 susceptíveis de influenciarem a actividade 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 co-administração do inibidor da P-gp rifampicina (aumento de aproximadamente 6,5% e 19% na AUC₀₋₂₄ e C_{max} de selpercatinib, respetivamente).

Agentes que podem aumentar as concentrações séricas de selpercatinib

A co-administração de uma única dose de 160 mg de selpercatinib com itraconazole, um inibidor forte do CYP3A, aumentou a C_{max} 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, cetoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazole e nefazodone, a dose de selpercatinib deve ser reduzida (ver secção 4.2).

Agentes que podem diminuir as concentrações séricas de selpercatinib

A co-administração de rifampicina, um indutor forte do CYP3A4, resultou num decréscimo de aproximadamente 87% e 70% da AUC e C_{\max} 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_{\max} e a AUC de repaglinida (um substrato do CYP2C8) em aproximadamente 91% e 188%, respetivamente. Deve, por isso, evitar-se a co-administração 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%, respetivamente. Deve, por isso, evitar-se a utilização concomitante de substratos sensíveis ao CYP3A4, (como, por exemplo, alfentanil, avanafil, bupiriona, conivaptan, darifenacina, darunavir, ebastina, lomitapida, lovastatina, midazolam, naloxegol, nisoldipina, saquinavir, sinvastatina, tipranavir, triazolam, vardenafil).

Co-administração 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 co-administrado com múltiplas doses diárias de ranitidina (antagonista do recetor de H_2) administrado 2 horas antes da dose de selpercatinib.

Co-administração com medicamentos inibidores da bomba de protões

A co-administração de múltiplas doses diárias de omeprazol (um inibidor da bomba de protões) diminuiu a AUC_{0-1NF} e C_{\max} de selpercatinib, quando selpercatinib foi administrado em jejum. A co-administração de múltiplas doses diárias de omeprazol não alterou significativamente a AUC_{0-1NF} e C_{\max} de selpercatinib quando Retsevmo foi administrado com alimentos.

Co-administração 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.

Deve ser administrado com precaução quando está a ser utilizado um substrato da P-gp (como, por exemplo: fexofenadina, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, saxagliptina) (ver secção 5.2).

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 foram hipertensão (0,9%), elevação da aspartato aminotransferase (AST) (1,6%) e elevação da alanina aminotransferase (ALT) (1,6%). Houve uma descontinuação permanente de Retsevmo devido a acontecimentos adversos emergentes do tratamento, independentemente da atribuição, em 6,0% dos doentes. As reações adversas que originaram a descontinuação permanente (2 ou mais doentes) incluíram elevação da ALT (0,4%), elevação da AST (0,3%), hipersensibilidade (0,4%) e trombocitopenia (0,3%).

Tabela com lista de reações adversas

As reações adversas notificadas por 746 doentes tratados com selpercatinib são apresentadas na Tabela 3.

As reações adversas estão classificadas de acordo com o MedDRA, as classes de sistemas de órgãos. As classes de frequência foram definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A mediana do tempo de tratamento com selpercatinib foi de 11,07 meses.

Tabela 3 Reações adversas em doentes tratados com selpercatinib em monoterapia (LIBRETTO-001)

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Selpercatinib (N=746)	
		Toxicidade todos os graus (%)	Toxicidade grau 3, 4 (%)
Doenças do sistema imunitário ^a	<i>Frequentes</i> Hipersensibilidade ^c	5,2	1,7*
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Muito frequentes</i> Redução do apetite	14,1	0,1*
Doenças do sistema nervoso	<i>Muito frequentes</i> Cefaleias ^c	24	1,5*
	Tonturas ^c	14,6	0,1*
Doenças cardíacas	<i>Muito frequentes</i> Electrocardiograma com prolongamento do intervalo QT ^c	18,1	4,0
Vasculopatias	<i>Muito frequentes</i> Hipertensão ^c	37,4	19,4
Doenças gastrointestinais	<i>Muito frequentes</i> Dor abdominal ^c	25,5	1,9*
	Diarreia ^c	39,0	3,5*
	Náuseas	23,5	0,7*
	Vómitos	16,2	0,9*
	Obstipação	27,1	0,5*
	Boca seca ^c	40,3	0
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Muito frequentes</i> Erupção cutânea ^c	28,7	0,7*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Muito frequentes</i> Pirexia	14,3	0,1*
	Fadiga ^c	38,2	2,3*
	Edema ^c	38,7	0,5*
Exames complementares de diagnóstico ^b	<i>Muito frequentes</i> Elevação da ALT	49,5	10,6
	Elevação da AST	55,0	9
	Diminuição das plaquetas	34,5	3,0
	Diminuição da contagem de linfócitos	46,2	16,1
	Diminuição do magnésio	25,6	0,5
	Aumento da creatinina	39,1	1,2
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Muito frequentes</i> Hemorragia ^d	16,6	2,4

^a As reações de hipersensibilidade caracterizaram-se por uma erupção cutânea maculopapular precedido de febre associada a artralguas/mialgias durante o primeiro ciclo de tratamento do doente (geralmente entre o 7º e o 21º dias).

^b Com base em avaliações laboratoriais. Só estão incluídos doentes com um resultado no início do estudo e um resultado posterior.

^c Termos consolidados

^d Para uma caracterização mais aprofundada ver Descrição de reações adversas selecionadas.

* Só inclui uma reação adversa de grau 3.

Descrição de reações adversas selecionadas

Elevações das aminotransferases (AST ALT aumentadas)

Com base na avaliação laboratorial, foram notificadas elevações da ALT e AST em 49,5% e 55% dos doentes, respetivamente. Foram notificadas elevações da ALT ou AST de Grau 3 ou 4 em 10,6% e 9,0% dos doentes, respetivamente.

A mediana do tempo até à primeira ocorrência foi: elevação da AST 4,1 semanas (intervalo: 0,7, 108,1), elevação da ALT 4,1 semanas (intervalo: 0,9, 111,1).

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

A revisão dos dados dos ECG mostrou que 6,2% dos doentes tinha um valor máximo do QTcF pós-baseline >500 msec, e 17,5% 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 2,6% dos doentes.

Não foram notificados casos de *Torsade de pointes*, morte súbita, taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular, ou flutter ventricular. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido ao prolongamento do intervalo QT.

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

Hipertensão

Em doentes tratados com selpercatinib, a mediana do aumento máximo da pressão sistólica em relação ao valor inicial foi de 29 mm Hg (intervalo: -11, +96). Só 13% dos doentes mantiveram o grau que tinham em relação ao valor inicial durante o tratamento, 45% tiveram um aumento de 1 grau, 32,7% de 2 graus e 8,3% de 3 graus. Foi notificada hipertensão em 41,9% dos doentes com antecedentes de hipertensão (26,9% com grau 3) e 34,2% dos doentes sem antecedentes de hipertensão (14,1% com grau 3, 4).

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

Nenhum doente descontinuou 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 artralguas ou mialgias com um decréscimo simultâneo das plaquetas ou aumento das aminotransferases.

No estudo LIBRETTO 001, 24,7% (184/746) dos doentes tratados com selpercatinib receberam anteriormente imunoterapia anti-PD-1/PD-L1. Ocorreu hipersensibilidade em 5,2% (39/746) dos doentes tratados com selpercatinib, incluindo hipersensibilidade de Grau 3 em 1,7% (13/746) dos doentes.

Dos 39 doentes com hipersensibilidade, 64,1% (25/39) tinham CPNPC e receberam anteriormente imunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

Hipersensibilidade de Grau 3 ocorreu em 3,8% (7/184) dos doentes tratados anteriormente com imunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

A mediana desde o início do tratamento foi de 1,9 semanas (intervalo: 0,9 a 77 semanas): 1,7 semanas em doentes com imunoterapia anti-PD-1/PD-L1 prévia e 8,9 semanas em doentes que não tinham sido tratados com imunoterapia.

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

Hemorragias

Ocorreram acontecimentos hemorrágicas de Grau ≥ 3 em 2,4% dos doentes tratados com selpercatinib, incluindo 3 (0,4%) doentes com acontecimentos hemorrágicos fatais (um caso de hemorragia cerebral, outro com hemorragia no local da traqueostomia e um caso de hemoptise). A mediana até ao início dos acontecimentos foi de 12,8 semanas (intervalo: 0,1 a 124,3 semanas).

Selpercatinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes com hemorragia grave ou potencialmente fatal (ver secção 4.2).

Informação adicional sobre populações especiais

População pediátrica

Houve 3 doentes com idade <18 anos (intervalo: 15-17 anos) no LIBRETTO-001. A segurança de selpercatinib em crianças com menos de 18 anos não foi estabelecida.

Idosos

Entre os doentes tratados com selpercatinib, 24,5% tinham ≥ 65 -74 anos de idade, 8,2% tinham 75-84 anos de idade e 1,07% tinham ≥ 85 anos de idade. A frequência de acontecimentos adversos graves foi mais elevada nos doentes com ≥ 65 -74 anos (43,2%), 75-84 anos (50,8%) e ≥ 85 anos (62,5%), do que nos doentes com <65 anos de idade (29,8%).

A frequência de acontecimentos adversos que levaram à descontinuação do selpercatinib foi mais elevada nos doentes com ≥ 65 -74 anos (6,0%), 75-84 anos (13,1%) e ≥ 85 anos de idade (12,5%) do que nos doentes com <65 anos de idade (3,2%).

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 μ M de selpercatinib, foi observada uma atividade de ligação antagonista significativa (> 50%) para o transportador 5-HT

(serotonina) (70,2% antagonista) e adrenoreceptor α_2C (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 positivo para fusão do gene RET derivado de um doente.

Propriedades farmacodinâmicas

Electrofisiologia cardíaca

Num estudo exaustivo do intervalo QT com controlo positivo com 32 indivíduos saudáveis, não foi detectada 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 supra-terapêuticas 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 positivo para fusão do gene RET e carcinoma da tiroide positivo para fusão do gene RET 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 objectivo da fase 1 do estudo era determinar a dose recomendada de selpercatinib para a fase 2. O principal objectivo 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 aos doentes da fase 2 do estudo até ocorrer toxicidade inaceitável ou progressão da doença. A identificação da alteração do gene RET era determinada prospetivamente em laboratórios locais, utilizando sequenciamento de nova geração (NGS), reação em cadeia da polimerase (PCR) ou hibridação *in situ* fluorescente (FISH). As principais medidas de eficácia eram a taxa de resposta objectiva (ORR) e a duração da resposta (DOR), determinadas por um comité de revisão independente (IRC) com ocultação, de acordo com o RECIST v1.1.

Cancro do pulmão de não-pequenas células positivo para fusão de RET previamente tratados

Dos doentes com CPNPC positivo para fusão de RET anteriormente tratados com quimioterapia à base de platina que foram incluídos no LIBRETTO-001, 218 doentes puderam ser acompanhados durante, pelo menos, 6 meses e foram considerados elegíveis para a análise de eficácia. A avaliação primária de eficácia no CPNPC positivo para fusão de RET baseou-se nos primeiros 105 de 218 doentes consecutivamente recrutados. Os doentes que participaram no LIBRETTO-001 tinham CPNPC avançado com fusão do gene RET. A maioria dos doentes tinha CPNPC não-escamoso e um doente tinha CPNPC escamoso. Na população da análise primária, a mediana da idade era de 61 anos

(intervalo: 23 anos a 81 anos). 41,0% dos doentes eram homens, 52,4% dos doentes eram caucasianos, 38,1% eram asiáticos, 4,8% eram negros e 3,8% eram hispânicos/latinos e 71,4% nunca tinham fumado. A maioria dos doentes (98%) tinham doença metastática aquando da inclusão, e 80% foram diagnosticados com estadio 4. O estado funcional ECOG era de 0-1 (98,1%) ou 2 (1,9%). Em 98,1% dos doentes a doença era metastática. No total, 100% (n=105) dos doentes tinham feito terapêutica sistémica anterior com uma mediana de 3 regimes sistémicos anteriores (intervalo 1–15), e 56,2% (n = 59) tinham feito 3 ou mais regimes sistémicos anteriores; os tratamentos anteriores incluíram terapêutica anti-PD-1/PD-L1 (55,2%), inibidor multi-quinase (MKI) (47,6%) e taxanos (35,2%). Em 49,2% tinham sido utilizadas outras terapêuticas sistémicas. O parceiro de fusão mais comum foi o KIF5B (56,2%), seguido pelo CCDC6 (22,9%) e depois pelo NCOA4 (1,9%). Os resultados de eficácia dos doentes com CPNPC RET-positivo com fusão são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 Resposta objetiva e duração da resposta

	Conjunto primário de análise avaliação IRC	Doentes elegíveis para a análise de eficácia avaliação IRC
n	105	218
Resposta objetiva (CR + PR)		
n (%)	63,8	56,9
IC 95%	(53,9, 73)	(50,0, 63,6)
Resposta completa n (%)	2 (1,9)	9 (4,1)
Resposta parcial n (%)	65 (61,9)	115 (52,8)
Duração da resposta (meses)*		
Mediana	17,5	17,5
IC 95%	12,1; NE	12,5; NE

NE = não estimável

* A mediana da duração do follow-up foi de 15,67 meses (25º, 75º percentis: 12,1; 18,2) para os primeiros 105 doentes e 11,9 meses (25º, 75º percentis: 7,4; 15,9) para os 218 doentes em que a eficácia foi avaliada.

Resposta do SNC no CPNPC positivo para fusão de RET

Entre os 253 doentes com CPNPC positivos para fusão de RET (independentes do conjunto da análise), 96 tiveram metástases no SNC e 23 tiveram lesões mensuráveis no SNC, segundo avaliação do IRC. A ORR nos doentes avaliáveis foi de 87% (20/23; IC 95%: 66,4, 97,2). A mediana da duração da resposta (DOR) foi de 9,36 meses (intervalo: 2,8 - 23,9+).

Cancro da tiroide positivo para fusão de RET previamente tratado

Dos doentes com cancro da tiroide positivos para fusão de RET anteriormente tratados com terapêutica sistémica, com exceção de iodo radioativo, que participaram no LIBRETTO-001, 22 doentes tiveram a oportunidade de ser seguidos durante um período mínimo de 6 meses e foram considerados elegíveis para a análise de eficácia. A avaliação primária de eficácia baseou-se nos primeiros 19 de 22 doentes consecutivamente recrutados. Na população da análise primária, a mediana da idade era de 54 anos (intervalo 25 a 88 anos). Destes doentes, 47,4% eram do sexo masculino, 73,7% eram caucasianos, 10,5% asiáticos, 5,3% negros e 5,3% hispânicos/latinos. O estado funcional ECOG era de 0-1 (89,5%) ou 2 (10,5%). Todos os doentes tinham doença metastática. Os doentes tinham feito uma mediana de 4 terapêuticas sistémicas anteriores (intervalo: 1-7). As terapêuticas anteriores incluíram iodo radioativo (84,2%), MKI (78,9%) e 42,1% fizeram outras terapêuticas sistémicas. As diferentes histologias representadas nos 19 doentes incluíram: papilar (n = 13), pouco diferenciado (n = 3), anaplástico (n = 2) e células Hurthle (n = 1). O parceiro de fusão mais frequente foi o CCDC6 (47,4%) seguido pelo NCOA4 (31,6%).

Os resultados de eficácia dos doentes com cancro da tiroide positivo para fusão RET são apresentados na Tabela 5:

Tabela 5 Resposta objetiva e duração da resposta

	Conjunto primário de análise avaliação IRC	Doentes elegíveis para a análise de eficácia avaliação IRC
n	19	22
Resposta objetiva (CR + PR)		
n (%)	78,9	77,3
IC 95%	(54,4; 93,9)	54,6; 92,2
Resposta completa n (%)	2 (10,5)	2 (9,1)
Resposta parcial n (%)	13 (68,4)	15 (68,2)
Duração da resposta (meses)*		
Mediana	18,4	18,4
IC 95%	(7,6; NE)	10,1; NE

NE = não estimável

* A mediana da duração do follow-up foi de 20,27 meses (25º, 75º percentis: 12,9; 25,4) para os primeiros 19 doentes e 20,27 meses (25º, 75º percentis: 12,6; 25,4) para os 22 doentes em que a eficácia foi avaliada.

Carcinoma medular da tiroide com mutação do gene RET previamente tratado

Dos doentes com CMT com mutação do RET anteriormente tratados com cabozantinib e/ou vandetanib e que participaram no LIBRETTO-001, 143 doentes tiveram a oportunidade de ser seguidos durante um período mínimo de 6 meses e foram considerados elegíveis para a análise de eficácia. A avaliação primária de eficácia do CMT com mutação do gene RET baseou-se nos primeiros 55 de 143 doentes consecutivamente recrutados. Na população da análise primária, a mediana da idade foi de 57 anos (intervalo 17 anos a 84 anos); 1 doente (1,3%) tinha <18 anos de idade. Destes doentes, 65,5% eram do sexo masculino, 89,1% eram caucasianos, 0% asiáticos, 1,8% negros e 7,3% hispânicos/latinos. ECOG O estado funcional ECOG era de 0-1 (95,0%) ou 2 (5,5%). Em 98,2% dos doentes a doença era metastática. A mutação mais frequente era do M918T (60%), seguida por mutações da cisteína extracelular (12,7%). Todos os doentes (n = 55) tinham feito terapêutica sistémica prévia, com uma mediana de 2 terapêuticas sistémicas anteriores e 32,7% (n = 18) tinham feito anteriormente 3 ou mais regimes sistémicos.

Os resultados de eficácia dos doentes com CMT com mutação do gene RET anteriormente tratados são apresentados na Tabela 6:

Tabela 6 Resposta Objetiva e Duração da Resposta

	Conjunto de análise primária avaliação do IRC	Doentes elegíveis para a análise de eficácia avaliação do IRC
n	55	143
Resposta objetiva (CR + PR)		
n (%)	69,1	69,2
IC 95%	(55,2%; 80,9%)	(61,0; 76,7)
Resposta completa n (%)	6 (10,9)	6 (4,2)
Resposta parcial n (%)	32 (58,2)	93 (65,0)
Duração da resposta (meses)*		
Mediana	NE	NE
IC 95%	(19,1; NE)	(19,1; NE)

NE = não estimável

* A mediana da duração de seguimento foi de 17,45 meses (25º, 75º percentis: 12,9; 22,0) para os primeiros 55 doentes e 10,05 meses (25º, 75º percentis: 5,9; 15,9) para os 143 doentes em que a eficácia foi avaliada.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com selpercatinib 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 selpercatinib 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 2,980 (53%) ng/ml e 51,600 (58%) ng*h/ml, respetivamente.

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, a P-gp 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 l (69%), 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 [¹⁴C] 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 radioativamente [¹⁴C] 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 >50 kg devem iniciar o tratamento com Retsevmo com uma dose de 160 mg duas vezes por dia.

Compromisso hepático

A AUC_{0-∞} 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_{0-∞} 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_{max} 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 efectuados estudos de dose repetida em ratos e porquinhos para caracterizar a toxicidade. Os órgãos-alvo de toxicidade comuns ao rato e ao porquinho são o sistema hematopoiético, os tecidos linfóides, a língua, o pâncreas, a placa de crescimento epifisária e os tecidos reprodutores masculinos. Em geral, as toxicidades nestes órgãos foram reversíveis, com excepção da toxicidade testicular. Só se observou toxicidade reversível nos ovários e no trato gastrointestinal 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.

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 efectuados 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 acção, 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

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> e no sítio da internet do INFARMED I.P.

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 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

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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:

Descrição	Data limite
De forma a confirmar a eficácia e segurança de selpercatinib no tratamento de doentes com CPNPC positivo para fusão RET, carcinoma medular da tiroide positivo para fusão RET e mutação CMT do gene RET, o Titular da AIM deve submeter os dados finais do estudo principal LIBRETTO-001 antes de	31 de dezembro de 2023
De forma a confirmar a eficácia e segurança de selpercatinib no tratamento de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células positivo para fusão RET, 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 positivo para fusão RET. 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 RET, 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 RET progressivo, avançado, naïve a inibidor da quinase. O CSR deve ser submetido antes de	30 de setembro 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, The Netherlands.

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 hard cápsulas
28 hard cápsulas
56 hard cápsulas
112 hard 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, The Netherlands.

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 qualquer um dos 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.
- Cancro da tiroide (qualquer tipo) em adultos.
- 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.

Retsevmo pode ser prescrito se terapêuticas anteriores não tiverem conseguido controlar o seu cancro do pulmão ou da tiroide.

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 a 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 tensão arterial elevada
- Se lhe disseram que tem uma anomalia no seu traçado cardíaco depois de fazer um electrocardiograma (ECG), conhecida como prolongamento do intervalo QT.
- 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 cutânea 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 corticosteróides até os seus sintomas melhorarem.

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 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.
- 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.

Crianças e adolescentes

Retsevmo não é indicado para doentes com menos de 18 anos de idade com cancro do pulmão ou da tiroide, com exceção do carcinoma medular da tiroide.

A indicação para o carcinoma medular da tiroide não abrange 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:
 - Claritromicina (utilizado para tratar infeções bacterianas)
 - Itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol (usados para tratar infeções fúngicas)
 - 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 infecções)
 - o Hipericão (um produto à base de plantas usado para tratar a depressão ligeira e a ansiedade)
 - 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 Omeprazol, lansoprazol ou outros inibidores da bomba de prótons 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.

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 secundários 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.

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 devia

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 de 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 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 cutânea (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 secundários:

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

- Boca seca
- Diarreia
- Fadiga ou cansaço
- Prisão de ventre
- Dores de cabeça
- Náuseas (sentir-se maldisposto), dor na barriga, vômitos
- Diminuição do apetite
- 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)
- ECG anormal
- Diminuição do número de plaquetas, o que pode causar sangramento e/ hematomas
- Sintomas de hemorragia
- Febre ou temperatura elevada
- Erupção cutânea
- Tonturas
- Redução do número de glóbulos brancos
- Níveis baixos de magnésio no sangue

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 ou 60 e 120 cápsulas de 80 mg. Cada embalagem contém um frasco. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

Espanha

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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>